HAL
open science

Surcharges en fer génétiques : atypies de l'acéruloplasminémie héréditaire

Olivier Loréal

To cite this version:

Olivier Loréal. Surcharges en fer génétiques : atypies de l'acéruloplasminémie héréditaire. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2019, 203 (6), pp.432-439. 10.1016/j.banm.2019.05.013 . hal-02310283

HAL Id: hal-02310283

https://univ-rennes.hal.science/hal-02310283

Submitted on 25 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Surcharges en fer génétiques : atypies de l'acéruloplasminémie héréditaire

Genetic iron overload : atypias of hereditary aceruloplasminemia

Olivier Loréal.

Affiliation : INSERM, Univ Rennes, INRA, Institut Nutrition Métabolisme et Cancer, UMR 1241; CHU Rennes, 2 Rue Henri Le Guilloux, France.

MOTS-CLES : Métabolisme du fer, surcharge en fer, céruloplasmine, maladie génétique, maladie rare, hepcidine, ferroportine, transferrine. stress oxydant, dopamine, ferroptose, alpha-synucléine

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en lien avec le contenu de cet article. Ce travail est soutenu par la Fondation Maladies Rares, l'AHO (Association Hémochromatose Ouest), la FFAMH (Fédération Française des Associations de Malades de l'Hémochromatose) et l'AFeMERS, (Association Fer Métaux Essentiels Recherche Santé).

Résumé (177)
Les connaissances obtenues dans les 20 dernières années ont permis de dresser un tableau compréhensible du métabolisme du fer notamment du fait de la mise en évidence de protéines majeures permettant la circulation systémique du fer. Cependant, certaines pathologies rares du métabolisme du fer, dont l'acéruloplasminémie héréditaire (AH), pointent l'existence de mécanismes complémentaires potentiels encore non identifiés. L'AH est une pathologie génétique de transmission récessive liée à des mutations touchant le gène codant la céruloplasmine. Les mutations conduisent, du fait de la perte de l'activité ferroxidasique de la protéine, au développement d'une surcharge en fer parenchymateuse, touchant le foie, le pancréas, mais aussi, fait unique dans une pathologie de surcharge en fer systémique, le cerveau. La particularité du phénotype hépatosplénique et l'existence d'une surcharge en fer cérébrale rendent certainement compte de l'existence de mécanismes complémentaires concourant à la pathologie. Leur compréhension permettra de mieux prendre en charge ces patients et de disposer de nouvelles données pour la prise en charge d'autres pathologies dont celles au cours desquelles l'accumulation de fer dans le cerveau joue un rôle déterminant.

Abstract (180)
The knowledge in iron metabolism obtained in the last 20 years has made it possible to draw up an understandable picture of the systemic metabolism of iron. This is due to the identification of proteins playing a major role in the systemic distribution of iron. However, some rare iron metabolism diseases, including Hereditary Aceruloplasminemia (HA), are not fully understood. HA is a genetic disease of recessive inheritance, linked to mutations within the gene encoding the ceruloplasmin, a multicopper oxidase. Mutations lead to the loss of the ferroxidase activity of the protein and favor the development of parenchymal iron overload, affecting the liver, the pancreas, but also, a unique fact in systemic iron overload diseases, the brain. The peculiarity of hepatosplenic phenotype; together with the existence of cerebral iron overload, certainly account for the existence of complementary mechanisms contributing to the disease. Their understanding will make it possible to improve the follow-up of patients and to obtain new knowledge on iron metabolism for the management of diseases in which the abnormal accumulation of iron in the brain plays a determining role.

Accepted manuscript

Auteur correspondant: Dr Olivier Loréal, MD, PhD, INSERM UMR1241, Institut Numecan, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes, France. Email : olivier.loreal@univ-rennes1.fr

INTRODUCTION

Les connaissances obtenues durant les 20 dernières années ont permis de dresser un tableau plus compréhensible du métabolisme du fer. Cela a été rendu possible par la mise en évidence de gènes codant des protéines majeures pour la distribution systémique du fer, comme l'hepcidine et la ferroportine, ainsi que pour le contrôle de son métabolisme cellulaire. Plusieurs pathologies génétiques ont vu leurs mécanismes physiopathologiques mieux compris et de nouveaux développements thérapeutiques ont été envisagés.

Cependant certaines pathologies rares du métabolisme du fer, dont l'acéruloplasminémie héréditaire (AH), maladie génétique de transmission autosomique récessive (OMIM 117700), au tableau bioclinique encore incomplètement compris, pointent l'existence de mécanismes complémentaires potentiels non encore élucidés. Leur identification représentera probablement une étape majeure pour une meilleure compréhension du métabolisme du fer, notamment au niveau du système nerveux central.

LE METABOLISME SYSTEMIQUE DU FER

Le fer est un métal dont les atomes circulent en permanence au sein du corps humain (1). Il est distribué aux cellules par le plasma au travers de la transferrine, synthétisée par les hépatocytes et sécrétée dans le plasma, qui porte jusqu'à deux atomes de fer ferrique.

La concentration de fer lié à la transferrine (saturation en fer de la transferrine), qui est la forme normale de fer dans le plasma, est donc un élément important pour assurer un apport suffisant de fer aux cellules et éviter la survenue d'une carence en fer, qui s'exprime en particulier par une anémie microcytaire. Cependant, si la concentration en fer plasmatique est trop élevée, une surcharge en fer, touchant en particulier le foie, le pancréas et le coeur, peut survenir, comme observé au cours des surcharges en fer de l'hémochromatose liée à la mutation du gène HFE. Dans ce contexte, l'apparition de la surcharge tissulaire met en jeu le fer non lié à la transferrine (FNLT), qui : i) apparaît lorsque la saturation de la transferrine dépasse 45% (2), ii) est associé à des éléments de bas poids moléculaires (citrate, acétate) ou à l'albumine (3–5), iii) pénètre dans les hépatocytes via le transporteur ZIP14 (6).

La consommation de fer par l'ensemble des cellules de l'organisme est estimée à 20 mg par jour en situation physiologique, 70% étant mobilisés par l'érythropoïèse (7) (Figure 1). Cependant la concentration de fer dans le plasma est de 12 à 25 µM, ce qui correspond en moyenne à 1 mg/L de plasma. La quantité de fer présente dans la totalité du plasma est donc en permanence de 2 à 2,5 mg chez un individu donné. Sachant que 20 mg de fer sont prélevés quotidiennement par les cellules pour leurs fonctions biologiques, le turn-over des atomes de fer est très rapide et il faut donc que du fer soit importé en permanence dans le plasma.

Les principales sources de fer pour le plasma sont les entérocytes et les macrophages. Les entérocytes exportent 1 à 2 mg par jour, essentiellement au niveau duodénal et donc en période post-prandiale. Ils ne peuvent fournir suffisamment de fer au plasma. La principale source de fer plasmatique est issue des macrophages au décours du processus d'érythrophagocytose des hématies sénescentes. Les macrophages assurent donc la majorité des apports en fer au plasma au cours de ce que l'on appelle communément « le cycle du fer » (7) (Figure 1).

L'export de fer des entérocytes et des macrophages vers le plasma fait intervenir la ferroportine, codée par le gène SLC40a1, qui assure le passage transmembranaire du fer sous forme ferreuse (Fe^{2+}) (8,9) (Figure 2). Cette activité d'export est liée à la présence d'une activité

Accepted manuscript

ferroxidase, portée par la céruloplasmine plasmatique et aussi l'héphaestine (voir plus bas), qui va convertir le Fe^{2+} en Fe^{3+} (fer ferrique) et permettre sa prise en charge par la transferrine (10).

La quantité de ferroportine exprimée sur la membrane cellulaire, et donc l'activité d'export de fer vers le plasma, est régulée par l'hepcidine (11). Ce peptide synthétisé principalement par les hépatocytes (12), secrété dans le plasma (13,14), voit sa production modulée au niveau transcriptionnel par le statut en fer (stock en fer et saturation de la transferrine), l'inflammation, l'hypoxie et l'activité érythropoïétique (revues in (15,16) et (17)). La modulation de la production de ce peptide est un élément majeur du contrôle normal du métabolisme du fer (18). Son expression anormalement basse est à l'origine d'une élévation de la saturation de la transferrine qui va favoriser les surcharges en fer liées à une déficience en hepcidine, dont les hémochromatoses génétiques. Sa production anormalement élevée va décroître la concentration en fer plasmatique et favoriser la survenue d'une anémie, notamment du fait de la séquestration du fer dans les macrophages comme observé au cours de l'inflammation (15).

LE METABOLISME CELLULAIRE DU FER.

Il est, là encore, très finement régulé pour assurer l'apport d'une quantité suffisante de fer pour les fonctions cellulaires, et permettre une répartition adéquate entre le pool de transit dans la cellule, où le fer est probablement associé à des molécules chaperones, les protéines qui nécessitent sa présence pour être fonctionnelles, et le pool de stockage, représenté par la protéine ferritine, au sein de laquelle jusque 4500 atomes de fer peuvent être stockés sous forme inactive pour éviter la production de radicaux libres toxiques et d'un stress oxydant lié à l'excès de fer (1).

En situation normale, le fer entre dans la cellule au cours du processus d'endocytose du récepteur de la transferrine ayant au préalable lié une molécule de transferrine portant du fer. Pour assurer l'approvisionnement suffisant en fer de la cellule et éviter la présence de formes toxiques de fer liée à un excès de fer, la cellule utilise un système qui contrôle les deux mécanismes. C'est l'interaction des protéines IRP (Iron Regulatory Proteins) avec des séquences nucléotidiques (IRE- Iron Responsive Elements) présentes sur les ARNm du récepteur de la transferrine 1 (en région 3' non traduite) ou de la ferritine en région 5' non traduite qui régule ce mécanisme (19). Si le fer est en quantité suffisante les IRP n'interagissent pas avec les IRE, favorisant la dégradation de l'ARNm messager du TFR1 qui est exposé aux nucléases, empêchant ainsi l'entrée de fer non nécessaire dans la cellule, et favorisant la synthèse de ferritine, pour stocker le fer en excès, en facilitant la traduction de l'ARNm. En situation de carence en fer, la fixation des IRP stabilise l'ARNm du TFR1 et donc sa synthèse, et empêche la synthèse de ferritine qui n'est pas nécessaire. Il faut souligner que l'entrée cellulaire du FNLT n'est pas diminuée en situation de surcharge en fer cellulaire (20), ce qui permet aux cellules capable de capter cette forme de fer, dont les hépatocytes, de continuer à se surcharger en fer malgré l'excès déjà présent.

L'ACERULOPLASMINEMIE HEREDITAIRE

L'AH est une pathologie génétique très rare (1/2-3 10^6 personnes au Japon où la fréquence semble la plus élevée), de transmission récessive, liée à des mutations touchant le gène codant la céruloplasmine (*CP*) qui est localisé sur le chromosome 3 (21).

La céruloplasmine

Le gène code un transcrit dont il existe deux formes du fait d'un possible épissage alternatif. Le premier transcrit, majoritairement exprimé au niveau du foie, code la forme

Accepted manuscript

circulante de céruloplasmine qui est secrétée dans le plasma et dosable. Le second transcrit est caractérisé par l'existence, dans la région C-terminale de la protéine, d'une séquence de type GPI (glycosylphosphatidylinositol) qui permet l'ancrage de la protéine au niveau des membranes cellulaires. Cette dernière forme a en particulier été mise en évidence dans le système nerveux central, au niveau des astrocytes. Les deux protéines ont une activité ferroxidasique. L'activité ferroxidasique de la protéine est conditionnée par l'intégration dans la molécule d'apocéruloplasmine de 6 atomes de cuivre nécessaires pour obtenir la céruloplasmine, forme active de la protéine.

L'activité ferroxidasique de la CP joue un rôle majeur lors de la sortie cellulaire du fer dans le plasma (22,23). En effet, elle permet l'oxydation du fer ferreux (Fe^{2+}) issu de la ferroportine en fer ferrique (Fe^{3+}) qui peut alors, et seulement à cette condition, être pris en charge par la transferrine plasmatique (Figure 2). Cette activité joue donc potentiellement un rôle majeur dans l'approvisionnement du plasma, puis des cellules, en fer. Par ailleurs, son activité s'exerce avant tout au niveau des cellules principales exportatrices de fer vers le plasma que sont les macrophages. Au niveau des entérocytes, l'héphaestine, qui comme la céruloplasmine est une « multicopper » oxydase et possède une activité ferroxidasique, peut permettre l'oxydation du fer issu du processus d'absorption digestive et son association à la transferrine (24).

L'acéruloplaminémie héréditaire.

Les mutations, présentes à l'état homozygote ou hétérozygote composite, de la séquence du gène *CP* codant la céruloplasmine conduisent, du fait de la perte de l'activité ferroxidasique de la protéine, au développement d'une surcharge en fer touchant en particulier le foie, le pancréas, mais aussi, fait unique dans une pathologie de surcharge en fer systémique, le cerveau (10,21). Il existe de multiples mutations qui vont conduire à l'apparition d'un codon stop, ou bien à un changement de cadre de lecture, ou bien à un changement ponctuel d'acide aminé. Chez la plupart des patients la céruloplasmine est non détectable dans le sérum et l'activité ferroxidase effondrée. Il est cependant rapporté chez quelques patients l'existence d'une céruloplasmine restant détectable, mais dépourvue d'activité ferroxidasique du fait de l'altération de la séquence de l'apocéruloplasmine qui perturbe l'association avec le cuivre, indispensable à l'activité enzymatique de la protéine.

La pathologie est caractérisée le plus souvent par des signes d'apparition progressive associant diabète, anémie –souvent microcytaire-, manifestations neurologiques, rétinite pigmentaire, et surcharge en fer (10,21). Le diabète et l'anémie précèdent de plusieurs années les signes neurologiques qui se manifestent en moyenne entre 50 et 65 ans. Les manifestations neurologiques peuvent, à des degrés variables, associer ataxie, mouvements involontaires, syndromes parkinsoniens et troubles des fonctions supérieures. La progression des symptômes est souvent rapide et va conditionner le pronostic vital. La rareté de la pathologie associée à la multiplicité des mutations rencontrées rendent difficile l'évaluation de la relation entre la sévérité de l'évolution neurologique et le type de mutation (25). L'association de ce tableau à une surcharge en fer fait discuter une acéruloplasminémie héréditaire. L'acéruloplasminémie héréditaire est, de ce fait, une pathologie membre des NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) (26).

Le tableau phénotypique martial est complexe (22,27) et tranche avec les surcharges en fer génétiques classiques liées à une déficience en hepcidine ou bien à une maladie de la ferroportine (Tableau 1). Il associe : i) une augmentation des stocks en fer de l'organisme dont attestent l'élévation de la ferritine plasmatique et les dépôts de fer visibles en IRM sur les

Accepted manuscript

séquences de quantification du fer aux niveaux hépatique, pancréatique et cérébral, et ii) une diminution du fer plasmatique biodisponible, avec une baisse de la concentration en fer sérique et de la saturation de la transferrine. Cette baisse du fer plasmatique est attribuée, du fait de la perte de l'activité ferroxidasique de la céruloplasmine, à une limitation, des flux de fer sortant des cellules sources de fer pour le plasma dont les macrophages (28,29). La baisse de fer plasmatique est impliquée dans l'anémie, le plus souvent microcytaire, retrouvée chez ces patients.

Le traitement de la surcharge en fer à l'origine des manifestations cliniques est complexe (10,21,30). En effet, la présence de l'anémie limite très fortement la possibilité de réalisation de phlébotomies. L'utilisation de chélateurs oraux du fer, parfois en combinaison avec la déféroxamine, est proposée. Ceux-ci permettent d'obtenir une désaturation du parenchyme hépatique et une diminution de la ferritinémie. Cependant l'imagerie par IRM ne permet pas d'obtenir d'arguments très significatifs pour une efficacité sur la surcharge en fer cérébrale. De plus, les symptômes neurologiques sont exceptionnellement stabilisés, suggérant que la chélation du fer a une efficacité modeste. L'administration de plasma frais congelé (31) permet d'obtenir une augmentation transitoire du fer plasmatique. La rareté de la pathologie rend difficile l'évaluation de protocoles thérapeutiques, en l'absence de recommandations consensuelles.

Le mécanisme pathophysiologique aujourd'hui proposé repose sur la perte, du fait des mutations du gène codant la céruloplasmine, de l'activité de l'activité ferroxidase qui lui est associée de très longue date (32). Ce mécanisme est supporté par des données expérimentales obtenues dans un modèle de souris acéruloplasminémiques et *in vitro* à partir de cultures de macrophages et d'hépatocytes (29). D'autres données expérimentales ne sont pas pleinement en accord avec cette hypothèse d'un impact de l'acéruloplasminémie sur l'efflux de fer des macrophages (33).

Mécanismes pathophysiologiques impliqués dans l'accumulation de fer au cours de l'AH

Une compréhension plus précise des mécanismes pathophysiologiques de cette pathologie au phénotype singulier devrait permettre de progresser dans la connaissance du métabolisme du fer. Deux particularités doivent être soulignées.

Le phénotype hépatosplénique

Alors que la céruloplasmine est rapportée comme essentielle à la sortie cellulaire du fer, une augmentation du fer macrophagique serait attendu. Si le premier modèle rapporté de souris acéruloplasminémiques montre une augmentation du fer splénique (29), d'autres auteurs n'ont pas retrouvé ce phénomène (33,34), suggérant que le fer pourrait ne pas être contraint dans les macrophages. Des observations similaires sont rapportées chez l'Homme (35). De plus, alors que la céruloplasmine est le partenaire de la ferroportine dans le phénomène d'export du fer, les observations faites au cours de l'AH contrastent fortement avec celles observées chez l'homme au cours de la maladie de la ferroportine, archétype des pathologies de surcharge en fer liées à une anomalie de sortie du fer des cellules, au cours de laquelle il existe une surcharge en fer macrophagique prédominante (36).

Par ailleurs, au niveau hépatique, le mécanisme qui conduit à la surcharge hépatocytaire pose question. Ce type de surcharge en fer est classiquement favorisé par une déficience en hepcidine qui entraîne l'apparition de FNLT lorsque la saturation de la transferrine augmente

Accepted manuscript

(2,20). Au cours de l'AH et dans un modèle murin (37), l'existence d'un niveau bas d'hepcidine a été suggérée. Cette expression anormalement basse pourrait être liée à la baisse de la transferrine (10,21), ou bien à l'anémie/hypoxie, rapportées comme régulant négativement l'hepcidine (38,39). Malgré la saturation basse de la transferrine, la présence de FNLT pourrait être liée à l'absence d'activité ferroxidase qui ne permettrait plus l'oxydation du fer et donc sa prise en charge potentielle par la transferrine. Cependant, le FNLT, dosé chez un seul patient, n'a pas été détecté au niveau plasmatique (35). Il faudra étendre cette donnée pour en assurer la certitude. D'autres mécanismes pourraient être impliqués dans le développement de la surcharge en fer. L'héphaestine, notamment au niveau entérocytaire, pourrait permettre la poursuite de l'absorption du fer à partir des nutriments (24,40). Des mécanismes alternatifs, qui permettraient la libération de fer à partir de la rate en l'absence de céruloplasmine, ou bien sa rétention dans les hépatocytes, doivent aussi être considérés. Il a ainsi été montré que la libération de fer pouvait être diminuée à partir d'hépatocytes de souris acéruloplasminémiques (33).

L'accumulation intracérébrale de fer

Il faut considérer d'une part les connexions entre le métabolisme systémique du fer et le métabolisme du fer intracérébral, d'autre part la surcharge en fer cérébrale elle-même.

Relations fer systémique-fer cérébral

Les échanges de fer entre le secteur plasmatique et le système nerveux central sont fortement contrôlés par la barrière hématoencéphalique (BHE), dont la première ligne est constituée des cellules endothéliales des microvaisseaux (41).

Les observations cliniques réalisées au cours des surcharges en fer génétiques caractérisées par une élévation de la saturation de la transferrine et apparition de FNLT, en particulier au cours des hémochromatoses liées à une déficience en hepcidine, ne rapportent que très rarement des manifestations neurologiques, et leur association avec l'hémochromatose est très discutée (42). Cette donnée soutient le rôle très important que joue la BHE dans le contrôle de l'entrée du fer dans le système nerveux central.

Le système IRE/IRP, par le contrôle de l'expression du récepteur de la transferrine qu'il permet, limite l'entrée du fer-transferrine dans le système nerveux central que ce soit au cours du classique phénomène d'endocytose, mais aussi au cours du phénomène de transcytose souvent évoqué au niveau des cellules endothéliales des microvaisseaux, qui ne sont pas fenêtrées (41). Par ailleurs, au cours des pathologies au cours desquelles le FNLT est présent en quantité significative comme les hémochromatoses génétiques et les thalassémies (2,43), l'absence de manifestations neurologiques nettes suggèrent que le FNLT plasmatique ne traverse pas, ou très faiblement, la BHE.

Il est rapporté que la sortie du fer des cellules endothéliales serait liée à l'activité de la ferroportine. Expérimentalement, il a été rapporté que les astrocytes pouvaient favoriser l'activité de la ferroportine des cellules endothéliales du fait de l'expression sur leur membrane de céruloplasmine GPI (44). Il faut souligner qu'il n'existe pas aujourd'hui de données cliniques en faveur de lésions cérébrales liées à des anomalies du métabolisme du fer au cours de la maladie de la ferroportine. Ainsi, alors qu'une baisse d'activité de la ferroportine pourrait impacter l'entrée du fer au niveau des cellules endothéliales ou bien sa recirculation entre les différents types cellulaires, le trouble de sortie du fer des cellules qui caractérise cette pathologie, à transmission autosomale dominante, n'a donc pas de conséquence majeure reconnue sur le métabolisme du fer cérébral à l'état hétérozygote (45), l'homozygotie étant létale chez la souris (46).

Accepted manuscript

A contrario, au cours de l'AH, les dépôts de fer visualisés au niveau cérébral attestent d'une augmentation de la quantité de fer totale et non d'une simple maldistribution. Le mécanisme de celle-ci reste donc à préciser sachant qu'un impact potentiel sur l'activité de la ferroportine du fait de la déficience en activité ferroxidase ne semble pas un mécanisme suffisant.

La surcharge en fer cérébrale

Les dépôts de fer retrouvés au cours de l'AH, que ce soit par MRI ou lors d'autopsies, concernent l'ensemble des régions cérébrales, en notant toutefois que les régions de la base du crâne sont particulièrement surchargées en fer. Au niveau histologique, les anomalies prédominantes concernent les astrocytes qui accumulent de grandes quantités de fer au niveau des ganglions de la base du crâne, le thalamus et le cervelet, les neurones semblant plus tardivement affectés (21). En parallèle, histologiquement, des structures globulaires « grumeleuses » contenant de la protéine acide fibrillaire gliale mais pas de la synaptophysine sont visualisées au sein des astrocytes (47,48,21).

Il existe une peroxidation lipidique augmentée qui témoigne d'un stress oxydant induit par l'excès de fer et qui est attestée par la positivité du marquage du 4-hydroxynonénal, résultant du stress oxydant induit par l'excès de fer (49). Le mécanisme de ferroptose, (50) récemment décrit comme indépendant des autres types de mort cellulaire - l'apoptose, la nécrose et l'autophagie- pourrait être impliqué. Ce processus, provoqué par l'excès de fer intracellulaire est caractérisé par une inactivation des défenses antioxydantes liées au glutathion, ce qui favorise le stress oxydant, responsable d'anomalies mitochondriales qui sont caractéristiques de cette forme de mort cellulaire. Il faut souligner qu'il est suggéré que la dysfonction astrocytaire induite par l'accumulation importante de fer en leur sein contribue à la perte neuronale qui est parallèlement aussi favorisée par les effets radicalaires sur les neurones (51).

CONCLUSIONS.

L'acéruloplasminémie héréditaire est donc une pathologie de surcharge en fer systémique et cérébrale au pronostic redoutable, du fait des manifestations neurologiques. Si le rôle de la perte de l'activité ferroxidase de la céruloplasmine est déterminant dans l'apparition du tableau clinique, des mécanismes complémentaires intervenant au niveau systémique et/ou cérébral restent à identifier. Leur compréhension, à partir des particularités du phénotype hépatosplénique et du phénotype cérébral, permettra d'améliorer la prise en charge de ces patients, mais aussi de celle des patients présentant une accumulation anormale de fer au sein du système nerveux central dans d'autres contextes pathologiques, qu'il s'agisse de maladies rares de type NBIA, ou bien de pathologies neurodégénératives beaucoup plus fréquentes comme les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

REFERENCES

1. Brissot P, Loréal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. J Hepatol. févr 2016;64(2):505‑15.
2. Loréal O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. J Hepatol. mai 2000;32(5):727‑33.
3. Hershko C, Peto TE. Non-transferrin plasma iron. Br J Haematol. 1987;66(2):149‑51.
4. Grootveld M, Bell JD, Halliwell B, Aruoma OI, Bomford A, Sadler PJ. Non-transferrin-bound iron in plasma or serum from patients with idiopathic hemochromatosis. Characterization by high performance liquid chromatography and nuclear magnetic resonance spectroscopy. J Biol Chem. 1989;264(8):4417‑22.

Accepted manuscript

5. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loreal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta. 9 août 2012;1820:403‑10.
6. Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, Zhang W, Chan A, Biel T, et al. SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. Cell Metab. juill 2015;22(1):138‑50.
7. Andrews NC. Disorders of iron metabolism [published erratum appears in N Engl J Med 2000 Feb 3;342(5):364]. N Engl J Med. 1999;341(26):1986‑95.
8. McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. Mol Cell. 2000;5(2):299‑309.
9. Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter [see comments]. Nature. 2000;403(6771):776‑81.
10. Kono S. Aceruloplasminemia: an update. Int Rev Neurobiol. 2013;110:125‑51.
11. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 17 déc 2004;306(5704):2090‑3.
12. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. J Biol Chem. 16 mars 2001;276(11):7811‑9.
13. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. J Biol Chem. 2001;276(11):7806‑10.
14. Krause A, Neitz S, Magert HJ, Schulz A, Forssmann WG, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. FEBS Lett. 2000;480(2‑3):147‑50.
15. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. Blood. 28 avr 2011;117(17):4425‑33.
16. Loreal O, Haziza-Pigeon C, Troadec MB, Detivaud L, Turlin B, Courselaud B, et al. Hepcidin in iron metabolism. Curr Protein Pept Sci. juin 2005;6(3):279‑91.
17. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. juill 2014;46(7):678‑84.
18. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci U A. 2001;98(15):8780‑5.
19. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 9 juill 2010;142(1):24‑38.
20. Brissot P, Wright TL, Ma WL, Weisiger RA. Efficient clearance of non-transferrin-bound iron by rat liver. Implications for hepatic iron loading in iron overload states. J Clin Invest. oct 1985;76(4):1463‑70.
21. Miyajima H. Aceruloplasminemia. Neuropathology. févr 2015;35(1):83‑90.
22. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. Nat Genet. 1995;9(3):267‑72.
23. Harris ED. The iron-copper connection: the link to ceruloplasmin grows stronger. Nutr Rev. 1995;53(6):170‑3.
24. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. Nat Genet. 1999;21(2):195‑9.

Accepted manuscript

25. McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, Shang H, Miyajima H. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. Eur Neurol 2008; jul 60(4):200-205
26. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc. mars 2018;22(2):272‑84.
27. Logan JI, Harveyson KB, Wisdom GB, Hughes AE, Archbold GP. Hereditary caeruloplasmin deficiency, dementia and diabetes mellitus. Qjm. 1994;87(11):663‑70.
28. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, Serizawa M, MacGillivray RT, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: molecular characterization of this disorder of iron metabolism. Proc Natl Acad Sci U A. 1995;92(7):2539‑43.
29. Harris ZL, Durley AP, Man TK, Gitlin JD. Targeted gene disruption reveals an essential role for ceruloplasmin in cellular iron efflux [In Process Citation]. Proc Natl Acad Sci U A. 1999;96(19):10812‑7.
30. Vroegindeweij LHP, van der Beek EH, Boon AJW, Hoogendoorn M, Kievit JA, Wilson JHP, et al. Aceruloplasminemia presents as Type 1 diabetes in non-obese adults: a detailed case series. Diabet Med J Br Diabet Assoc. août 2015;32(8):993‑1000.
31. Poli L, Alberici A, Buzzi P, Marchina E, Lanari A, Arosio C, et al. Is aceruloplasminemia treatable? Combining iron chelation and fresh-frozen plasma treatment. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. févr 2017;38(2):357‑60.
32. Osaki S, Johnson D, E. F. The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. J Biol Chem. 1966;241:2746‑51.
33. Gouya L, Muzeau F, Robreau AM, Letteron P, Couchi E, Lyoumi S, et al. Genetic study of variation in normal mouse iron homeostasis reveals ceruloplasmin as an HFE-hemochromatosis modifier gene. Gastroenterology. févr 2007;132(2):679‑86.
34. Yamamoto K, Yoshida K, Miyagoe Y, Ishikawa A, Hanaoka K, Nomoto S, et al. Quantitative evaluation of expression of iron-metabolism genes in ceruloplasmin-deficient mice. Biochim Biophys Acta. 12 déc 2002;1588(3):195‑202.
35. Loreal O, Turlin B, Pigeon C, Moisan A, Ropert M, Morice P, et al. Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights. J Hepatol. juin 2002;36(6):851‑6.
36. Pietrangelo A. Ferroportin disease: pathogenesis, diagnosis and treatment. Haematologica. 2017;102(12):1972‑84.
37. Guo P, Cui R, Chang YZ, Wu WS, Qian ZM, Yoshida K, et al. Hepcidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice. Peptides. févr 2009;30(2):262‑6.
38. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. J Clin Invest. oct 2002;110(7):1037‑44.
39. Lin L, Valore EV, Nemeth E, Goodnough JB, Gabayan V, Ganz T. Iron transferrin regulates hepcidin synthesis in primary hepatocyte culture through hemojuvelin and BMP2/4. Blood. 15 sept 2007;110(6):2182‑9.
40. Anderson GJ, Frazer DM, McKie AT, Vulpe CD. The ceruloplasmin homolog hephaestin and the control of intestinal iron absorption. Blood Cells Mol Dis. nov 2002;29(3):367‑75.
41. McCarthy RC, Kosman DJ. Iron transport across the blood-brain barrier: development, neurovascular regulation and cerebral amyloid angiopathy. Cell Mol Life Sci CMLS. févr 2015;72(4):709‑27.
42. Nandar W, Connor JR. HFE gene variants affect iron in the brain. J Nutr. 1 avr 2011;141(4):729S‑739S.
43. Ahmed NK, Hanna M, Wang W. Nontransferrin-bound serum iron in thalassemia and sickle cell patients. Int J Biochem. 1986;18(10):953‑6.

Accepted manuscript

44. McCarthy RC, Kosman DJ. Glial cell ceruloplasmin and hepcidin differentially regulate iron efflux from brain microvascular endothelial cells. PloS One. 2014;9(2):e89003.
45. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. Hepatology. janv 2004;39(1):21‑9.
46. Seo YA, Wessling-Resnick M. Ferroportin deficiency impairs manganese metabolism in flatiron mice. FASEB J. juill 2015;29(7):2726‑33.
47. Kaneko K, Nakamura A, Yoshida K, Kametani F, Higuchi K, Ikeda S. Glial fibrillary acidic protein is greatly modified by oxidative stress in aceruloplasminemia brain. Free Radic Res. mars 2002;36(3):303‑6.
48. Kaneko K, Yoshida K, Arima K, Ohara S, Miyajima H, Kato T, et al. Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. J Neuropathol Exp Neurol. déc 2002;61(12):1069‑77.
49. Yoshida K, Kaneko K, Miyajima H, Tokuda T, Nakamura A, Kato M, et al. Increased lipid peroxidation in the brains of aceruloplasminemia patients. J Neurol Sci. 2000;175(2):91‑5.
50. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell. 25 mai 2012;149(5):1060‑72.
51. Gonzales-Cuyar LF, Perry G, Miyajima H, Atwood CS, Riveros-Angel M, Lyons PF, et al. Redox active accumulation in aceruloplasminemia. Neuropathology 2008;oct 28(5): 466-471.

TABLEAU 1 :

	Gène	Conséquence biologique	Conséquences systémiques			Fer cerveau / Manifestations cliniques avérées
			Fer plasma	Fer macrophages	Fer hépatocytes	
Hémochromatose génétique	HFE; HJV HAMP; TFR2, SLC40a1 *	Augmentation export cellulaire du fer (hepcidino-déficience)	↑	↓	↑	0 / 0
Maladie de la ferroportine	SLC40a1 **	Diminution export cellulaire du fer	→ ↓	↑	↑	0 / 0
Acéruloplasminémie héréditaire	CP	Perte activité ferroxidase	↓	→ ?	↑	↑ / +++

Tableau 1 : Impact des mutations des gènes impliqués dans l'hémochromatose génétique, la maladie de la ferroportine et l'acéruloplasminémie héréditaire sur le métabolisme du fer aux niveaux systémique et cérébral. HJV : hémojuvéline ; HAMP: hepcidine ; TFR2 : Récepteur 2 de la transferrine ; SLC40a1 : ferroportine. * Mutation conduisant à une insensibilité à l'hepcidine et donc à un « gain de fonction » de la protéine qui exporte des quantités anormalement élevées de fer. ** Mutation « perte de fonction » de la ferroportine qui entraîne une diminution de l'export de fer à partir des cellules.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Représentation schématique des flux de fer entre les principaux types cellulaires protagonistes du métabolisme du fer au niveau systémique. La majorité du fer utilisé chaque jour provient du recyclage du fer contenu dans les érythrocytes. L'absorption digestive de fer a pour objet de compenser les pertes incompressibles de fer.

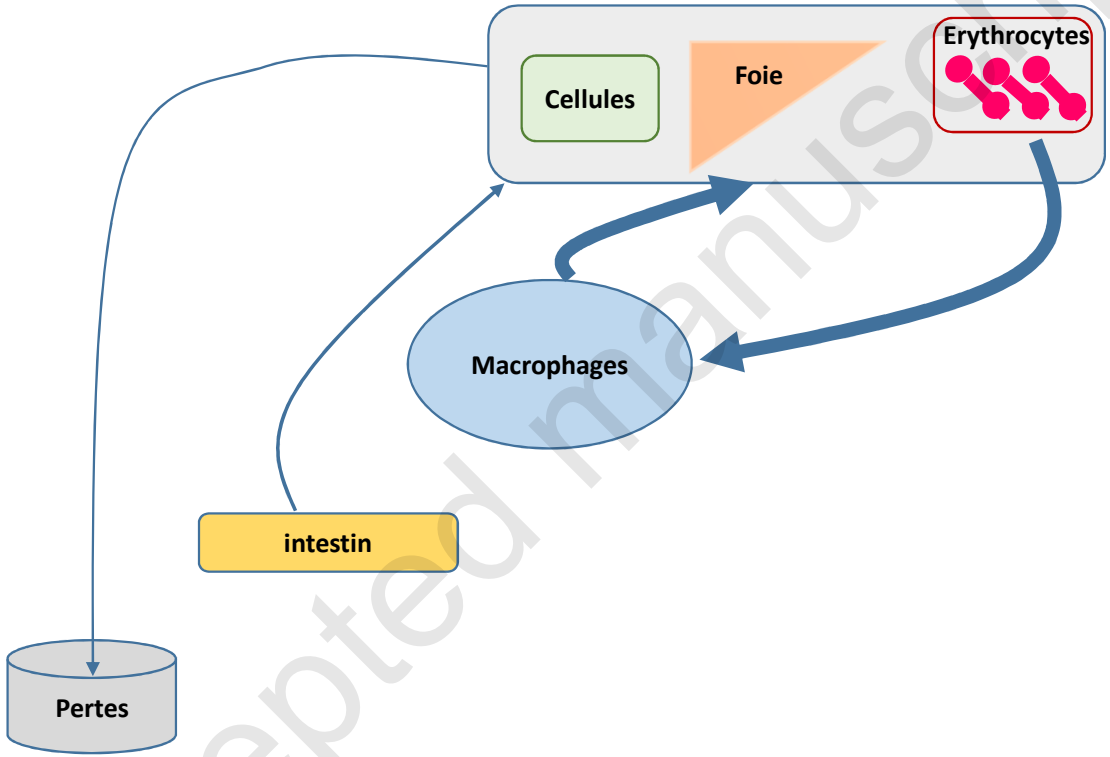
Figure 2 : Représentation schématiques des principaux acteurs protéiques intervenant dans la libération de fer à partir des entérocytes et des macrophages. L'hépatocyte synthétise et secrète des protéines clés dans le contrôle des flux de fer : la transferrine, la céruloplasmine et

Accepted manuscript

l'hepcidine. La ferroportine (FPN) est l'effecteur permettant la libération de fer. L'oxydation du fer ferreux en fer ferrique, qui permet au fer de se lier à la transferrine et d'être délivré aux cellules, met en jeu la céruloplasmine et l'héphaestine (Heph). L'hepcidine limite la libération du fer dans le plasma en provoquant l'internalisation de la ferroportine.

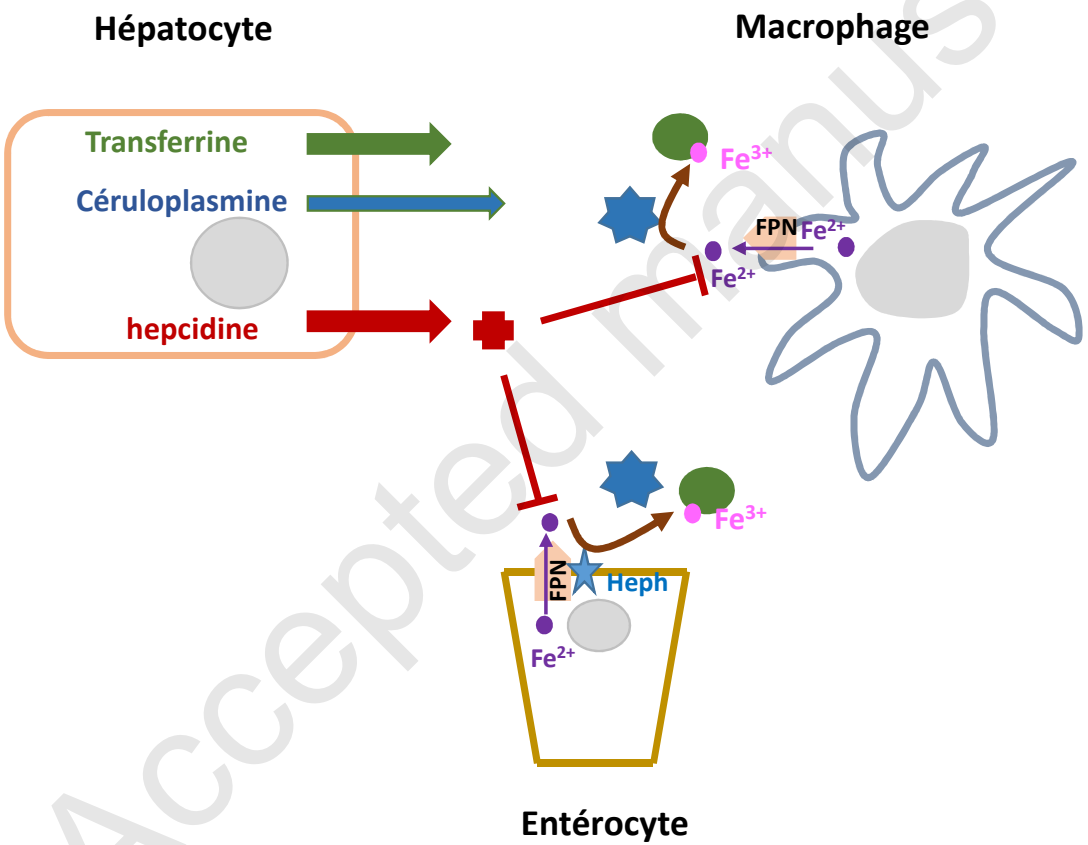
Accepted manuscript

Figure 1



Accepted manuscript

Figure 2



Accepted manuscript