

COMMUNICATION

Anémies microcytaires rares

MOTS-CLÉS : ANÉMIE. FER

Rare microcytic anemias

KEY-WORDS: ANEMIA. IRON

Hervé PUY^{1,2,3,4}, Hana MANCEAU^{1,2,3}, Zoubida KARIM^{1,2,3}, Caroline KAN-
NENGISSER^{1,2,3,5}

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les formes fréquentes d'anémies microcytaires sont souvent dues à des anomalies génétiques de synthèse de globine. Dans cette revue, nous décrivons d'autres formes génétiques beaucoup plus rares qui impliquent des gènes du métabolisme du fer, du métabolisme de l'hème, de la biosynthèse des clusters Fer-soufre et de la synthèse de protéines mitochondriales. Au sein de ces formes rares, les plus fréquentes sont les anémies sidéroblastiques non syndromiques et les anémies de type IRIDA (iron-refractory iron deficiency anemia). Pour les anémies sidéroblastiques, il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies défini par la présence de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse des patients. Les anémies de type IRIDA sont des anémie microcytaire associées à une concentration anormalement élevée de l'hepcidine sérique avec une absorption du fer anormale caractérisée par une absence de réponse au fer oral et une réponse au fer intra veineux. Les nouvelles techniques de séquençage devraient aider à l'identification des gènes impliquées dans les formes d'anémies rares encore inexplicées.

¹ INSERM UMR1149, Centre de Recherche sur l'inflammation, Paris, France.

² Université Paris Diderot, site Bichat, Sorbonne Paris cité, Paris, France.

³ Laboratoire d'excellence, GR-Ex, Paris, France.

⁴ AP-HP, Centre Français des Porphyries, Hôpital Louis Mourier, Colombes, France.

⁵ AP-HP, Département de Génétique, Hôpital Bichat, Paris, France.

Tirés à part : Professeur Hervé PUY, Centre Français des Porphyries, Hôpital Louis Mourier AP-HP, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex ; e-mail : herve.puy@aphp.fr

Article reçu le 29 janvier 2016 et accepté le 8 février 2016

SUMMARY

Microcytic anemia is often due to disorder of globin genes. Here, we focus on rare monogenic microcytic anemia. We describe the different congenital forms that are due to mutations in genes implicated in iron homeostasis, the heme biosynthesis pathway, the cluster Fe-S biosynthesis pathway and mitochondrial proteins biosynthesis pathway. Among rare congenital microcytic anemias, most frequent forms are non syndromic sideroblastic anemias and iron refractory iron deficiency anemias (IRIDA). Sideroblastic anemias is characterized by mitochondrial iron overload and presence of ring sideroblasts in patient bone marrow. IRIDA results from bi-allelic mutations of TMPRSS6 gene encoding Matriptase-2. Matriptase-2 protein is a transmembrane serine protease that plays an essential role in down-regulating hepcidin, the key regulator of iron homeostasis. The next generation sequencing would be helpful to identify the genes implicated in unexplained rare anemias.

INTRODUCTION

Les anémies microcytaires, caractérisées par un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à 80fL, résultent généralement d'une carence martiale due soit, à une insuffisance d'apport alimentaire en fer, soit à une malabsorption digestive ou à des pertes excessives, notamment les hémorragies répétées et distillantes. Le traitement de cette forme d'anémie se fait par supplémentation en fer après un traitement préalable de la cause de l'anémie. Cependant, il existe des formes plus rares qui sont d'origine génétique. Elles résultent d'un déficit de production d'hémoglobine par les érythrocytes. Elles peuvent être due soit à des anomalies de synthèse de globine et on parle alors d'hémoglobinopathie (comme le cas des thalassémies), soit à des anomalies de synthèse d'hème. Le déficit de l'une ou l'autre des enzymes de la chaîne de biosynthèse d'hème donne des pathologies appelées porphyries. Une particularité concerne les mutations du gène *ALAS2* qui en fonction du type de mutation peuvent conduire soit à une anémie sidéroblastique (mutation inactivatrice) ou soit à une porphyrie (mutation gain de fonction). D'autres formes sont beaucoup plus rares et de découverte plus récente, dues à des anomalies de l'absorption ou de l'utilisation du fer. Leur diagnostic ne doit donc être envisagé qu'après exclusion des causes les plus communes d'anémies microcytaires.

La notion de maladie « familiale » est retrouvée de façon très inconstante du fait du mode de transmission dans les formes récessives et de la petite taille de beaucoup de familles. Dans un nombre croissant de cas, l'analyse des gènes en cause peut confirmer et préciser le diagnostic et participer à une prise en charge adaptée. Par ailleurs, ces anomalies rares confirment le rôle fonctionnel de gènes récemment identifiés et codant des protéines impliquées dans le métabolisme du fer. Ces anomalies soulignent également les liens qui existent entre synthèse d'hème et métabolisme du fer.

MÉTABOLISME DU FER ET BIOSYNTHÈSE DE L'HÈME

Des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension du transport du fer et de sa régulation. Les principaux processus impliqués dans le maintien de l'homéostasie du fer ont été identifiés (voir [1] pour revue). Le fer ferrique (FeIII ou Fe³⁺) alimentaire est réduit en fer ferreux (FeII ou Fe²⁺), par une réductase Dcyt B (Duodéal Cytochrome B) localisée dans les bordures en brosse des enterocytes, puis transporté grâce à un cotransporteur à proton nommé DMT1 (divalent metal transporter 1 ou NRAMP2 ou SLC11A2) [2]. Le fer est relargué dans la circulation au pôle basolatéral grâce à la ferroportine (protéine FPN ou gène *SLC40A1*) [3]. La fixation du fer sur la transferrine (TF) plasmatique nécessite son oxydation préalable en Fe³⁺ et cette étape est catalysée par l'héphaestine. Dans les conditions normales, l'absorption intestinale du fer suffit à compenser les pertes journalières qui sont minimales (1 à 2 mg), alors que les besoins en fer de l'érythropoïèse sont assurés par le recyclage du fer hémique par les macrophages (20-25 mg/jour) grâce à la ferroportine fortement exprimée dans ce tissu et à une feroxydase plasmatique, la céruloplasmine. Chez les sujets humains normaux, le fer occupe environ 30 % des sites de fixation du fer sur la TF. La saturation de la TF varie selon un cycle diurne et répond rapidement aux variations du bilan de fer plasmatique. La plupart des cellules de l'organisme peuvent assimiler le fer lié à la TF grâce au récepteur ubiquitaire TFR1 (transferrin receptor 1) qui a une forte affinité pour le complexe Fer-TF. L'endocytose médiée par TFR1 permet d'extraire le fer de la TF dans les endosomes intracellulaires à pH acide. Le Fe³⁺ libéré est ensuite réduit en Fe²⁺ par une réductase STEAP3 puis le fer est relargué dans le cytosol à travers le DMT1 localisé dans ces endosomes. Dans toutes les cellules, le fer non utilisé est stocké sous une forme non réactive, grâce à la ferritine.

Les cellules érythroïdes de la moelle osseuse sont les plus grands consommateurs de fer. Environ un milliard d'atomes de fer (20 à 30 mg) sont utilisés chaque jour pour former l'hémoglobine dans les érythrocytes nouvellement produits. Dans ces cellules, le fer est principalement adressé à la mitochondrie pour assurer la synthèse d'hème et l'assemblage des centres fer-soufre. La chaîne de biosynthèse de l'hème comporte huit étapes enzymatiques qui sont successivement mitochondriale, cytosolique puis de nouveau mitochondriale [4]. La première enzyme de la synthèse d'hème est l'acide delta amino-lévilinique synthétase qui catalyse la condensation d'une glycine et du succinyl-CoA pour former l'acide delta amino-lévilinique (ALA). Cette enzyme est codée par deux gènes différents, *ALAS1*, d'expression ubiquitaire, et *ALAS2*, présent sur le chromosome X, exprimé uniquement dans les cellules érythrocytaires. La synthèse d'*ALAS2* est étroitement couplée à la disponibilité du fer dans les précurseurs érythropoïétiques par une régulation de la traduction de l'ARNm médiée par le système IRE/IRP qui joue un rôle de « sensor » de la quantité intracellulaire du fer et coordonne l'expression des protéines de stockage, de transport et d'utilisation du fer [5]. La dernière étape de la chaîne de biosynthèse de l'hème est catalysée par la ferrochelatase mitochondriale qui insère l'ion ferreux

dans la molécule de protoporphyrine IX pour former l'hème. Dans les conditions de carence en fer, il y a accumulation de Zn-PPIX dans les érythrocytes alors que le déficit en ferrochélatase induit une accumulation de PPIX libre. Après sa synthèse, l'hème est exportée vers le cytosol pour être associée aux chaînes de globine ou aux apo-cytochromes. L'export de l'hème de la mitochondrie pourrait être assuré par des protéines de type ABC-transporteur. Ces derniers, notamment ABC-B7 pourraient également assurer l'export des centres fer-soufre vers le cytosol pour être associé à IRP1 ou à d'autres protéines acceptuses [6].

L'hepcidine, découverte initialement comme un peptide antibactérien, s'est avéré un régulateur majeur de l'homéostasie du fer [7, 8]. Ce petit peptide (composé de 25 acides aminés, codé par le gène HAMP) est synthétisé majoritairement par les hépatocytes et sécrété dans le plasma. Il agit sur FPN pour inhiber le transport du fer, entraînant une diminution de son absorption et une augmentation de sa rétention dans les macrophages et les cellules de Kupfer [9]. Au niveau de l'intestin, l'hepcidine agit en plus sur DMT1 apicale et entraîne son internalisation et dégradation dans les protéasome [10]. La régulation de la synthèse de l'hepcidine est extrêmement complexe et répond à de multiples signaux, dont certains ne sont encore que peu élucidés. En effet, la synthèse de l'hepcidine est stimulée par l'apport riche en fer et par l'inflammation. Elle est réprimée par la carence en fer et par toutes les situations qui stimulent l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse (anémie, saignements, hémolyse, dysérythropoïèse et injections d'érythropoïétine). La répression de l'hepcidine implique deux protéines majeures, la matriptase 2 codée par le gène *TMPRSS6* (cf paragraphe correspondant) et par le facteur érythroïde récemment décrit, érythroferone codé par le gène *FAM132b* [11].

LA CONTRIBUTION DES MODÈLES MURINS DANS L'EXPLORATION GÉNÉTIQUE DES ANÉMIES MICROCYTAIRES.

L'étude d'animaux génétiquement modifiés ou porteurs de mutations spontanées a permis d'identifier au cours de ces dernières années de nouvelles protéines impliquées dans le métabolisme du fer et a aidé à identifier les gènes en cause dans les maladies humaines.

Un exemple est la souris Mask [12] qui présentait une anémie microcytaire ne répondant pas au fer oral mais corrigée par le fer IV associée à un taux sérique d'hepcidine anormalement augmenté. Ce phénotype ressemblait fortement au phénotype d'anémie de type IRIDA observé chez l'homme et des mutations du gène *TMPRSS6* invalidé chez la souris Mask ont été identifiées chez l'homme (cf paragraphe correspondant). La souris mk/mk présentant une anémie microcytaire a permis de révéler le rôle crucial de DMT1 dans l'absorption du fer *in vivo* [13], et le modèle murin nm1054 présentant une anémie microcytaire hypochrome a permis d'identifier le gène codant pour la réductase STEAP3 [14].

LES ANÉMIES MICROCYTAIRES GÉNÉTIQUES

Nous distinguerons deux groupes de maladies selon qu'il existe ou non une accumulation de fer dans les érythroblastes : anémies sidérolastiques et non sidérolastiques (Tableau I).

Le numéro OMIM indiqué pour les maladies dans le paragraphe décrivant chaque maladie correspond au numéro dans la base de données OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) consultable sur internet : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omi>

LES ANÉMIES SIDÉROBLASTIQUES (voir [15, 16] pour revue)

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies défini par la présence de sidérolastes en couronne dans la moelle osseuse. Lorsqu'il existe un déficit de la synthèse de la protoporphyrine IX, précurseur direct de l'hème, le fer s'accumule dans les mitochondries et une coloration spécifique du fer sur le myélogramme (coloration de Perls) permet de voir des dépôts de fer périnucléaires dans les érythroblastes, formant des sidérolastes en couronne (ring sideroblasts). À côté des formes acquises, probablement les plus fréquentes (syndrome myélodysplasique, carence en pyridoxine, causes toxiques), il existe des formes congénitales d'origine génétique qui sont soit isolées, soit syndromiques et qui impliquent des gènes du métabolisme de l'hème, de la biosynthèse des clusters Fer-soufre et de la synthèse de protéines mitochondriales

Anémie sidérolastique congénitale liée à l'X (gène *ALAS2*-OMIM # 300751).

Parmi les formes d'anémie sidérolastique congénitale non syndromique, la forme la mieux connue est transmise sur le mode récessif lié à l'X et implique des mutations du gène *ALAS2*. En accord avec la localisation sur le chromosome X du gène *ALAS2*, les sujets atteints sont le plus souvent des garçons tandis que les filles atteintes, aussi appelées « vectrices extrêmes » présentent un biais d'inactivation du chromosome X. Une quarantaine de mutations, pour la plupart privées, ont été décrites à ce jour au sein du gène et aussi dans l'intron 1 dans un motif correspondant à un site de fixation pour les facteurs de transcription de la famille GATA (site Human Gene Mutation database HGMD présentant les mutations décrites dans la littérature pour un gène donné : <http://www.hgmd.cf.ac.uk>) [17, 18]. Dans la série française décrite en 2011, nous avons identifié dans un tiers de la cohorte des femmes vectrices extrêmes présentant pour certaines, une double population [18, 19].

Le degré d'anémie ainsi que l'âge de découverte sont très variables. Environ 2/3 des patients sont sensibles au traitement par la pyridoxine (précurseur du phosphate de pyridoxal qui est le coenzyme de l'*ALAS2*). La constitution d'une surcharge en fer,

même en l'absence de transfusions, est pratiquement constante et représente une complication importante nécessitant le traitement par des chélateurs du fer. Il semble d'ailleurs que la déplétion en fer améliore l'érythropoïèse et corrige, au moins partiellement, l'anémie. La surcharge en fer résulte d'une augmentation de l'absorption du fer lié à une diminution d'hepcidine et, peut être également due à un mécanisme de dérégulation du système IRP qui conduirait à une augmentation du récepteur de la transferrine sur les érythroblastes.

Anémie sidéroblastique congénitale autosomale récessive (gène *SLC25A38* – OMIM # 205950 ; gène *GLRX5* – OMIM # 616860).

Plusieurs cas d'anémie sidéroblastique congénitale sporadique ou familiale, avaient été décrits en l'absence de mutation *ALAS2*, suggérant que d'autres gènes pouvaient être en cause. Une mutation homozygote du gène *GLRX5* a été rapportée en 2007 chez un patient italien [20], en 2014 chez une patiente chinoise [21] et une troisième patiente française (article en cours d'écriture par notre équipe) mais ce déficit demeure rare. *GLRX5* est essentiel à la biosynthèse des clusters Fer-soufre. Un défaut de *GLRX5* touche indirectement la voie de biosynthèse de l'hème et entraîne une déplétion du fer cytosolique dans les érythroblastes humains [22].

Récemment, l'étude de familles canadiennes originaires des provinces maritimes a permis à une équipe de Boston de localiser une région d'intérêt par cartographie des régions du génome homozygotes, en faisant l'hypothèse d'une transmission récessive et d'un effet fondateur. Le séquençage des gènes situés dans la région d'homozygotie commune aux différentes familles a permis d'identifier la même mutation nonsense du gène *SLC25A38* chez les trois enfants atteints [23]. Cette équipe a ensuite trouvé des mutations bi-alléliques du gène *SLC25A38* chez 11 cas index [3] et ces résultats ont été confirmés sur d'autres séries de patients (constituées aux États-Unis [23] et en Europe [24]). *SLC25A38* est un gène exprimé préférentiellement dans les érythroblastes. Son rôle dans l'érythropoïèse a été confirmé chez le poisson zèbre. *SLC25A38* fait partie d'une famille de gènes codant des transporteurs présents dans la membrane interne mitochondriale. Son homologie structurale avec d'autres membres de la famille *SCL25* suggère que le produit de *SLC25A38* est impliqué dans le transport d'acides aminés ou de molécules apparentées. L'inactivation de l'orthologue de *SLC25A38* chez *Saccharomyces cerevisiae* entraîne un défaut de synthèse d'hème qui est corrigé par l'addition de glycine au milieu de culture. Il est donc vraisemblable que le transporteur codé par *SLC25A38* intervienne dans l'import de la glycine dans la mitochondrie. Le phénotype associé aux mutations de *SCL25A38* est très voisin de celui retrouvé dans les cas de mutation *ALAS2*: l'anémie sidéroblastique est microcytaire, peu régénérative et associée à une surcharge en fer. La physiopathologie est commune et fait intervenir un défaut d'utilisation et une accumulation du fer mitochondrial dans les érythroblastes, consécutifs à une anomalie de synthèse de l'ALA, précurseur de l'hème. Cependant, dans tous les cas avec mutation de *SLC25A38*, l'anémie est sévère, insensible au traitement par la pyridoxine et les patients sont tous dépendants des transfusions

avec pour seul traitement curatif à ce jour, la greffe de moelle.

Depuis 2002, sur une série constituée en France de 32 patients présentant une anémie sidéroblastique non syndromique, notre laboratoire a identifié des mutations du gène *ALAS2* chez 17 cas index (52 % des cas), du gène *SLC25A38* chez 5 patients (15 % des cas) et aucune mutation du gène *GLRX5* [16, 17, 24]. Dans une proportion relativement élevée de patients aucune anomalie génétique n'a pu être identifiée (32 % dans notre série, 43 % la série américaine) suggérant l'implication d'autres gènes encore non identifiés dans les formes non syndromiques d'anémie sidéroblastique congénitale [16, 17, 24].

ANÉMIES MICROCYTAIRES NON SIDÉROBLASTIQUES (voir [25] pour revue).

Ces anémies résultent d'un défaut de disponibilité du fer pour l'érythropoïèse. Il peut s'agir d'un défaut de transport intra-érythrocytaire du fer ou bien d'un défaut de régulation de l'absorption intestinale et des mouvements du fer dans l'organisme.

Atransferrinémie ou hypotransferrinémie (OMIM # 209300).

De rares cas de déficit en transferrine (moins d'une dizaine), hérités sur le mode autosomique récessif ont été rapportés. Dans la littérature, 5 cas d'atransferrinémie ont été caractérisés au plan moléculaire avec l'identification de mutations bi-alléliques du gène *TF* (site HGMD). Il existe chez ces patients un retard de croissance, des infections intercurrentes et une anémie microcytaire sévère due à un défaut d'apport du fer lié à la transferrine aux érythroblastes contrastant avec une surcharge en fer parenchymateuse massive (foie, cœur, pancréas, thyroïde, articulations). Il est vraisemblable que cette surcharge s'explique par l'augmentation de l'absorption intestinale du fer, consécutive à une répression de l'hepcidine du fait de l'anémie. Du fait de l'absence ou de la diminution de la transferrine, le fer absorbé se trouve sous forme de fer non lié à la transferrine et est rapidement capté par les différents tissus. Le traitement est substitutif et consiste à injecter régulièrement du plasma ou de la transferrine.

Acéruplasminémie congénitale (OMIM # 604290).

L'acéruplasminémie est une maladie rare transmise également sur le mode autosomique récessif qui se caractérise par une anémie microcytaire associée à une surcharge en fer et une dégénérescence neuronale progressive. Une quarantaine de cas ont été caractérisés à ce jour (site HGMD). La céruloplasmine codée par le gène *CP* est une oxydase du fer indispensable pour l'export du fer des cellules vers le plasma par la ferroportine et sa fixation sur l'apotransferrine. En l'absence de céruloplasmine, le fer reste séquestré de manière préférentielle dans certains types cellulaires (particulièrement les hépatocytes, les cellules pancréatiques, les cellules

du système réticulo-endothélial et certains neurones) entraînant les autres signes de la maladie: ataxie, démence, diabète, dégénérescence rétinienne. La concentration sérique du fer est faible, la ferritine élevée ainsi que la concentration hépatique en fer. Le diagnostic est fortement suspecté par les résultats de l'IRM qui reflète l'accumulation de fer dans le cerveau et le foie et confirmé par l'absence ou la très forte diminution de céruloplasmine sanguine. Le traitement chélateur peut être utilisé si l'anémie est modérée (plus de 9g/dL d'hémoglobine) et combiné avec la transfusion de plasma frais qui apporte de la céruloplasmine

Déficit en DMT1 (OMIM # 206100).

Le déficit de DMT1 est une forme autosomique récessive d'anémie microcytaire. On identifie chez ces patients des mutations bi-alléliques du gène *SLC11A2*. Des mutations de *DMT1*, ont été trouvées dans un petit nombre de familles (moins d'une dizaine de cas décrits dans la littérature par notre équipe [26, 27] et d'autres). Curieusement, contrairement à la souris *mk*, les patients présentent une surcharge hépatique en fer pour la plupart. Un cas a été décrit sans surcharge en fer²⁷. Leur anémie peut être partiellement corrigée par l'administration d'érythropoïétine qui semble également diminuer la surcharge en fer.

Anémie de type IRIDA (OMIM # 206200). (voir [28, 29] pour revue).

À ce jour, une quarantaine de mutations du gène *TMPRSS6* codant la matriptase-2 ont été identifiées dans une forme génétique d'anémie microcytaire résistante au traitement par le fer oral (IRIDA pour Iron Refractory Iron Deficiency Anemia) et transmise sur le mode autosomique récessif (site HGMD). Les tests fonctionnels mis en œuvre indiquent que ces mutations sont de type perte de fonction [29-33]. La matriptase-2 est une serine protéase membranaire de type 2 qui régule négativement l'expression de l'hepcidine en dégradant l'hémojuvéline, protéine membranaire présente à la surface des hépatocytes et nécessaire pour l'expression de l'hepcidine. Le diagnostic peut être suspecté devant une anémie microcytaire (VGM < 75 μ 3) avec un fer sérique très diminué, en l'absence de carence d'apport en fer chez un jeune enfant. Le diagnostic d'IRIDA est confirmé par le test thérapeutique de supplémentation en fer oral qui ne corrige pas l'anémie (ou ne la corrige que partiellement). La ferritine sérique est souvent basse mais parfois également normale, particulièrement chez des enfants qui ont déjà reçu un traitement par le fer. Le dosage d'hepcidine sérique ou urinaire montre des valeurs qui sont élevées compte tenu de l'anémie. Dans plusieurs études, l'administration de fer IV à des doses relativement élevées entraîne une augmentation de la ferritine sérique puis une amélioration hématologique à long terme (plusieurs mois à plusieurs années) avec une correction de l'hémoglobine malgré la persistance d'une saturation de la transferrine faible et d'une microcytose. Il semble que les besoins en fer IV pour corriger l'anémie aient tendance à diminuer avec l'âge. Ces observations indiquent d'une part l'importance de l'absorption du fer chez le jeune enfant, particulièrement dans l'enfance où les

réserves en fer doivent normalement se constituer, et d'autre part, que le défaut d'absorption est circonvenu par l'administration de fer IV. Celui-ci est capable de restaurer les réserves en fer et d'assurer une correction de l'anémie à long terme malgré un fer sérique restant anormalement bas. En effet, le fer administré par voie intraveineuse est directement capté par les cellules macrophagiques capables de relâcher le fer nécessaire à l'érythropoïèse malgré la présence, dans la circulation, d'une concentration relativement élevée de l'hepcidine. Les caractéristiques de l'IRIDA traitée par le fer IV rappellent celles de l'anémie des états inflammatoires chroniques qui sont également caractérisées par la coexistence de réserves en fer macrophagiques et d'une saturation basse de la transferrine.

Déficit en STEAP3 (OMIM # 615234).

Une seule famille est décrite à ce jour par notre équipe [34]. Deux frères et une sœur nés de parents sains d'origine pakistanaise en l'absence de consanguinité présentent une anémie sévère (Hb 5.1- 6.1 g/dL), avec microcytose modérée (VGM 71- 80 μ 3), et une surcharge en fer précédant les transfusions. Suite à une approche gène candidat, une mutation non-sens du gène *STEAP3* a été identifiée à l'état hétérozygote chez les 3 atteints et le père bien portant. L'hypothèse formulée est que le défaut de *STEAP3* résulterait de la combinaison génotypique d'un allèle muté et d'un allèle hypomorphe. Il existe des données de la littérature sur une expression différentielle de ce gène. De plus, l'étude de l'expression relative des allèles chez les membres de la famille et chez des contrôles, ainsi que l'étude de l'expression en quantification absolue de ce gène dans cette famille renforcent ces données d'expression. Le défaut de *STEAP3* est donc en cause dans un nouveau type d'anémie chez l'homme.

FORMES SYNDROMIQUES D'ANÉMIE SIDÉROBLASTIQUE

Les formes syndromiques d'anémie sidéroblastique n'ont pas été décrites dans cette revue car pour toutes les formes syndromiques l'anémie peut être normocytaire, microcytaire ou macrocytaire. Elles traduisent le plus souvent un dysfonctionnement mitochondrial consécutif à des anomalies de l'ADN mitochondrial (Syndrome de Pearson) ou à des mutations récessives de gènes nucléaires codant des protéines mitochondriales (*SLC 19A2*, *YARS2*, *PUS1*, *HSP9*, *NDUFB11*) [35-38]. Ces formes syndromiques peuvent associer des anomalies de développement, des défauts neurosensoriels, un diabète, une myopathie (MLSA). Dans la plupart des cas, excepté l'anémie sidéroblastique et ataxie liée au gène *ABCB7* [39], il existe des signes de cytopathie mitochondriale avec une élévation du rapport lactate/pyruvate sanguin. Le syndrome SIFD associe une anémie sidéroblastique congénitale, un déficit immunitaire, des fièvres et un retard développemental et est associé à des mutations du gène *TRNT1* codant une enzyme essentielle à la maturation des ARNs de transfert mitochondriaux et nucléaires [40].

CONCLUSION

Les anémies microcytaires congénitales sont des maladies monogéniques impliquant des gènes impliqués dans le métabolisme du fer, le métabolisme de l'hème, la biosynthèse des clusters Fer-soufre et la synthèse de protéines mitochondriales. Certaines études d'association récentes visant à identifier les déterminants génétiques impliqués dans les maladies polygéniques ont identifié des variants dans les mêmes gènes impliqués dans les maladies monogéniques, mettant en évidence un continuum entre les maladies monogéniques et les maladies polygéniques. Par exemple, de façon intéressante, des polymorphismes communs du gène *TMPRSS6* sont associés, dans la population générale au volume globulaire moyen et à la concentration d'hémoglobine, en dehors de toute pathologie. Ces données suggèrent que pour un même apport alimentaire en fer, certains sujets développent plus que d'autres une carence martiale.

Les cliniciens en charge de ces patients atteints d'anémies rares rencontrent des difficultés de prise en charge de ces anémies microcytaires qui s'accompagnent pour la plupart d'une surcharge en fer (sauf les anémies de type IRIDA). Les perspectives thérapeutiques résident dans l'utilisation de chelateurs (modalités à définir) et peut être des thérapeutiques ciblées alors que les effecteurs du métabolisme du fer sont de mieux en mieux caractérisés (identification de l'hepcidine, l'érythrophérone et de nouvelles voies d'acquisition du fer).

Les très performantes nouvelles techniques de séquençage (Next generation sequencing) devraient aider dans l'avenir à l'identification des gènes impliqués dans les formes d'anémies rares encore inexplicables (absence de mutations dans les gènes connus).

RÉFÉRENCES

- [1] Beaumont C, Karim Z. [Iron metabolism: State of the art]. La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne 2013;34:17-25.
- [2] Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 1997;388:482-8.
- [3] Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. The Journal of biological chemistry 2000; 275:19906-12.
- [4] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. Lancet 2011;375:924-37.
- [5] Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. Annual review of nutrition 2008;28:197-213.
- [6] Cooperman SS, Meyron-Holtz EG, Olivierre-Wilson H, Ghosh MC, McConnell JP, Rouault TA. Microcytic anemia, erythropoietic protoporphyria, and neurodegeneration in mice with targeted deletion of iron-regulatory protein 2. Blood 2005;106:1084-91.

- [7] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, 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 S A* 2001;98:8780-5.
- [8] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *The Journal of biological chemistry* 2001;276:7811-9.
- [9] Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005;106:3979-84.
- [10] Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011;140:1261-71 e1.
- [11] Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014;46:678-84.
- [12] Du X, She E, Gelbart T, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008;320:1088-92.
- [13] Suzuki T, Momoi K, Hosoyamada M, Kimura M, Shibasaki T. Normal cadmium uptake in microcytic anemia mk/mk mice suggests that DMT1 is not the only cadmium transporter *in vivo*. *Toxicology and applied pharmacology* 2008;227:462-7.
- [14] Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nature genetics* 2005;37:1264-9.
- [15] Camaschella C. Recent advances in the understanding of inherited sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 2008;143:27-38.
- [16] Bergmann AK, Campagna DR, McLoughlin EM, et al. Systematic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer* 2009;54:273-8.
- [17] Ducamp S, Kannengiesser C, Touati M, et al. Sideroblastic anemia: molecular analysis of the ALAS2 gene in a series of 29 probands and functional studies of 10 missense mutations. *Hum Mutat* 2011;32:590-7.
- [18] Campagna DR, de Bie CI, Schmitz-Abe K, et al. X-linked sideroblastic anemia due to ALAS2 intron 1 enhancer element GATA-binding site mutations. *Am J Hematol* 2013;89:315-9.
- [19] Garcon L, Kannengiesser C. A double red cells population in a woman with a microcytic anemia. *Blood* 2014;123:808.
- [20] Camaschella C, Campanella A, De Falco L, et al. The human counterpart of zebrafish shiraz shows sideroblastic-like microcytic anemia and iron overload. *Blood* 2007;110:1353-8.
- [21] Liu G, Guo S, Anderson GJ, Camaschella C, Han B, Nie G. Heterozygous missense mutations in the GLRX5 gene cause sideroblastic anemia in a Chinese patient. *Blood* 2014;124:2750-1.
- [22] Ye H, Jeong SY, Ghosh MC, et al. Glutaredoxin 5 deficiency causes sideroblastic anemia by specifically impairing heme biosynthesis and depleting cytosolic iron in human erythroblasts. *J Clin Invest* 2010;120:1749-61.
- [23] Guernsey DL, Jiang H, Campagna DR, et al. Mutations in mitochondrial carrier family gene SLC25A38 cause nonsyndromic autosomal recessive congenital sideroblastic anemia. *Nat Genet* 2009;41:651-3.
- [24] Kannengiesser C, Sanchez M, Sweeney M, et al. Missense SLC25A38 variations play an important role in autosomal recessive inherited sideroblastic anemia. *Haematologica* 2011; 96:808-13.

- [25] Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica* 2009;94:395-408.
- [26] Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, Grandchamp B, de Montalembert M, Tchernia G. Two new human DMT1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood* 2006;107:4168-70.
- [27] Blanco E, Kannengiesser C, Grandchamp B, Tasso M, Beaumont C. Not all DMT1 mutations lead to iron overload. *Blood Cells Mol Dis* 2009;43:199-201.
- [28] De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica* 2013;98:845-53.
- [29] Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Seminars in hematology* 2009;46:378-86.
- [30] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569-71.
- [31] Guillem F, Kannengiesser C, Oudin C, et al. Inactive matriptase-2 mutants found in IRIDA patients still repress hepcidin in a transfection assay despite having lost their serine protease activity. *Hum Mutat* 2012;33:1388-96.
- [32] Silvestri L, Guillem F, Pagani A, et al. Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2009;113:5605-8.
- [33] Guillem F, Lawson S, Kannengiesser C, Westerman M, Beaumont C, Grandchamp B. Two nonsense mutations in the TMPRSS6 gene in a patient with microcytic anemia and iron deficiency. *Blood* 2008;112:2089-91.
- [34] Grandchamp B, Hetet G, Kannengiesser C, et al. A novel type of congenital hypochromic anemia associated with a nonsense mutation in the STEAP3/TSAP6 gene. *Blood* 2011; 118:6660-6.
- [35] Riley LG, Cooper S, Hickey P, et al. Mutation of the mitochondrial tyrosyl-tRNA synthetase gene, YARS2, causes myopathy, lactic acidosis, and sideroblastic anemia-MLASA syndrome. *Am J Hum Genet* 2010;87:52-9.
- [36] Casas K, Bykhovskaya Y, Mengesha E, et al. Gene responsible for mitochondrial myopathy and sideroblastic anemia (MSA) maps to chromosome 12q24.33. *Am J Med Genet A* 2004; 127A:44-9.
- [37] Schmitz-Abe K, Ciesielski SJ, Schmidt PJ, et al. Congenital sideroblastic anemia due to mutations in the mitochondrial HSP70 homologue HSPA9. *Blood* 2015;126:2734-8.
- [38] Torraco A, Bianchi M, Verrigni D, et al. *A novel mutation in NDUFB11 unveils a new clinical phenotype associated with lactic acidosis and sideroblastic anemia.* *Clin Genet.* 2016 Apr 21. doi: 10.1111/cge.12790.
- [39] Bekri S, Kispal G, Lange H, et al. Human ABC7 transporter: gene structure and mutation causing X-linked sideroblastic anemia with ataxia with disruption of cytosolic iron-sulfur protein maturation. *Blood.* 2000;96:3256-64.
- [40] Chakraborty PK, Schmitz-Abe K, Kennedy EK, et al. Mutations in TRNT1 cause congenital sideroblastic anemia with immunodeficiency, fevers, and developmental delay (SIFD). *Blood* 2014;124:2867-71.

TABLEAU 1. — caractéristiques des anémies microcytaires rares

ANÉMIES	Sidéroblastiques non syndromiques			Non sidéroblastiques				STEAP3
	<i>ALAS2</i>	<i>SLC25A38</i>	<i>GLRX5</i>	<i>TF</i>	<i>CP</i>	<i>SLC11A2=DMTI</i>	<i>TMPRSS6</i>	
Gène en cause			AR	AR	AR	AR	AR	<i>STEAP3</i>
Mode de transmission	XR	AR	AR	AR	AR	AR	AR	AR
Fonction de la protéine	Synthèse de l'hème	Synthèse de l'hème	Synthèse des centres fer-soufre	Transport du fer plasmatique	Oxydation du fer	Transport membranaire du fer	Régulation de l'hepcidine	Oxydo reductase
Fer sérique et saturation de la transferrine	Augmenté	Augmenté	Augmenté	Diminué	Diminué	Très augmenté	Très diminué	Augmenté
Ferritine	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Normale ou augmentée	Normale ou diminuée	Augmentée
Surcharge parenchymateuse	++ à +++	+++	++	+++	+++ (foie, SNC)	++ (foie)	-	++
Traitement	Pyridoxine Transfusion Greffe de moelle	Transfusion Greffe de moelle	Chélateur du fer	Transferrine/ plasma frais	Céruleoplasmine/ plasma frais	Erythropoïétine	Fer IV	Transfusion Erythropoïétine

