



L'acéruléoplasminémie héréditaire, une pathologie à ne pas méconnaître

H. Lobbes, Q. Reynaud, S. Mainbourg, J-C. Lega, I. Durieu, S. Durupt

► To cite this version:

H. Lobbes, Q. Reynaud, S. Mainbourg, J-C. Lega, I. Durieu, et al.. L'acéruléoplasminémie héréditaire, une pathologie à ne pas méconnaître. La Revue de Médecine Interne, 2020, 41, pp.769 - 775. <10.1016/j.revmed.2020.06.002>. <hal-03493102>

HAL Id: hal-03493102

<https://hal.science/hal-03493102v1>

Submitted on 15 Dec 2022

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Page de titre

Titre : Acéruléoplasminémie, une pathologie rare à ne pas méconnaître.

Aceruloplasminemia, a rare condition not to be overlooked

Auteurs : H. Lobbes^{a,b}, Q. Reynaud^b, S. Mainbourg^b, JC. Lega^b, I. Durieu^b, S. Durupt^b.

Affiliations :

a. Service de Médecine Interne, Hôpital Estaing, CHU de Clermont-Ferrand, 1 Place Lucie et Raymond Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France.

Téléphone : 04-73-750-085; Fax : 04-73-750-361.

b. Service de de Médecine Interne et Vasculaire, Centre de compétence des surcharges en fer rares d'origine génétique, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France.

Téléphone : 04-78-861-354

Mots clés : surcharge en fer, maladie héréditaire, acéruléoplasminémie, syndrome parkinsonien.

Iron overload, hereditary disease, aceruloplasminemia, parkinsonism disorder.

Auteur correspondant : Dr Hervé Lobbes.

L'acéruléoplasminémie héréditaire, une pathologie à ne pas méconnaître.

Aceruloplasminemia, a rare condition not to be overlooked.

Résumé :

L'acéruléoplasminémie héréditaire est une pathologie rare de surcharge en fer qui mérite d'être mieux connue des cliniciens. Elle est due à des mutations bi-alléliques du gène de la céruléoplasmine, entraînant une accumulation systémique du fer, touchant à la fois les parenchymes hépatique et cérébral. La perte de fonction ferroxidase de la céruléoplasmine entraîne une rétention intracellulaire du fer responsable des symptômes de la maladie. Les manifestations neurologiques incluent : troubles cognitifs et comportementaux, ataxie, syndrome extrapyramidal, mouvements involontaires et présentation psychiatrique. Le diagnostic doit être évoqué devant l'association d'une hyperferritinémie à plusieurs situations cliniques : anémie microcytaire, diabète insulino-requérant, troubles neuro-psychiatriques. L'analyse conjointe du coefficient de saturation de la transferrine et du contenu hépatique en fer par imagerie par résonnance magnétique permet d'orienter la démarche. La céruléoplasminémie doit être demandée devant une surcharge hépatique en fer associée à un coefficient de la saturation de la transferrine bas. L'analyse du gène de la céruléoplasmine doit être demandée lorsque la céruléoplasminémie est effondrée et que la concentration hépatique en fer est élevée ($> 150 \mu\text{mol/g}$). L'atteinte neurologique apparaît vers soixante ans : sa progression est inéluctable et conduit au décès du patient en l'absence de traitement. La prise en charge thérapeutique repose sur l'utilisation des chélateurs du fer, efficaces pour diminuer la surcharge systémique et cérébrale en fer mais dont la tolérance est médiocre. Leur utilisation précoce permettrait de limiter ou de ralentir l'évolutivité neurologique des patients, soulignant l'intérêt d'un diagnostic précoce, mais leur efficacité clinique n'a pas été formellement démontrée.

Abstract:

Aceruloplasminemia is a rare iron-overload disease that should be better known by physicians. It is an autosomal recessive disorder due to mutations in ceruloplasmin gene causing systemic iron overload, including cerebral and liver parenchyma. The impairment of ferroxidase ceruloplasmin activity leads to intracellular iron retention leading aceruloplasminemia symptoms. Neurologic manifestations include cognitive impairment, ataxia, extrapyramidal syndrome, abnormal movements, and psychiatric-like syndromes. Physicians should search for aceruloplasminemia in several situations with high ferritin levels: microcytic anemia, diabetes mellitus, neurological and psychiatric disorders. Diagnosis approach is based on the study of transferrin saturation and hepatic iron content evaluated by magnetic resonance imaging of the liver. Ceruloplasmin dosage is required in case of low transferrin saturation and high hepatic iron content and genetic testing is mandatory in case of serum ceruloplasmin defect. Neurological manifestations occur in the sixties decade and leads to disability. Iron chelators are widely used. Despite their efficacy on systemic and cerebral iron overload, iron chelators tolerance is poor. Early initiation of iron chelation therapy might prevent or slowdown neurodegeneration, highlighting the need for an early diagnosis but their clinical efficacy remains uncertain.

I. Introduction :

L'acéruléoplasminémie héréditaire (ACPH) est une pathologie rare du métabolisme du fer. Il s'agit d'une maladie génétique autosomique récessive décrite pour la première fois en 1987 et due à des mutations dans le gène de la céruléoplasmine [1]. Ces mutations sont responsables d'une perte de la fonction ferroxidase de la céruléoplasmine, indispensable à l'export du fer cellulaire. L'accumulation intracellulaire du fer génère un stress oxydatif et des dégâts cellulaires responsables des manifestations cliniques de la pathologie.

Une centaine de cas d'ACPH ont été rapportés dans le monde. Dans une population non consanguine japonaise où des dosages systématiques de céruléoplasmine avaient été réalisés, un séquençage du gène correspondant a été réalisé chez tous les sujets présentant un taux sérique effondré de céruléoplasmine, permettant d'estimer la prévalence des mutations à environ 1 pour 2 millions d'habitants [2]. Ces données ne sont cependant pas généralisables dans les populations européennes et la prévalence exacte de la maladie reste inconnue.

Du fait de sa rareté, il est indispensable de diffuser les connaissances sur cette pathologie aux manifestations cliniques très polymorphes, afin de réduire l'important délai diagnostique [3,4]. Le diabète, la rétinopathie et la démence constituent la triade clinique classique [5], mais de nombreux autres signes existent, incluant l'anémie microcytaire, l'hyperferritinémie, les troubles psychiatriques et comportementaux. La surcharge en fer au niveau cérébral fait toute l'originalité de cette pathologie puisqu'elle est absente dans les autres hémochromatoses héréditaires [6].

D'un point de vue nosologique, l'ACPH est classée dans plusieurs catégories de pathologies : neurodégénérescence avec accumulation de fer [7], surcharge en fer non liée à *HFE* [8,9], anémie microcytaire atypique [10]. Ainsi, de nombreuses spécialités comme la médecine interne, l'hépto-gastro-entérologie, l'endocrinologie, la neurologie ou la psychiatrie peuvent constituer la porte d'entrée vers le diagnostic.

II. Physiopathologie :

La céruléoplasmine est une protéine enzymatique à activité ferroxidase codée par un gène de 20 exons comprenant environ 65000 paires de bases, situé sur le bras long du chromosome 3 (3q24-q25) [11]. Il s'agit d'une chaîne polypeptidique de 1046 acides aminés, de poids moléculaire 132 kDa [12] dont la structure tridimensionnelle accueille 6 atomes de cuivre dont 3 dans un noyau central [13], indispensables pour maintenir la stabilité de la protéine [14].

Il existe deux isoformes de la céruléoplasmine selon un épissage alternatif au niveau de l'exon 19 ou 20 du gène :

- La première isoforme est synthétisée par les hépatocytes puis sécrétée au niveau plasmatique où elle transporte 95% du cuivre plasmatique dosé. Elle agit sur les phénomènes de vasodilatation et vasoconstriction en intervenant sur l'oxydation du monoxyde d'azote [15].
- La seconde isoforme est ancrée à la surface cellulaire via un groupement glycosylphosphatidylinositol. Son expression est ubiquitaire (hépatocytes, cellules pancréatiques, cellules rétinienne, macrophages, cellules gliales).

Cette seconde isoforme joue un rôle central dans l'export du fer cellulaire : le fer est exporté en dehors de la cellule par la ferroportine sous forme d'ion ferreux Fe^{2+} [16] puis doit être oxydé sous forme ferrique Fe^{3+} par la céruléoplasmine pour pouvoir se lier à la transferrine (Figure 1). Par ailleurs, la céruléoplasmine est indispensable pour maintenir la stabilité de la ferroportine à la surface cellulaire [17] : elle contrebalance les effets de l'hépcidine [18] qui agit en induisant l'internalisation de la ferroportine, par exemple au cours des situations de carence martiale. Sous forme mutée, la céruléoplasmine ne stabilise plus correctement la ferroportine, entraînant une dégradation plus rapide de celle-ci, favorisant la rétention intracellulaire du fer et le rendant moins disponible pour les autres cellules de l'organisme.

II.1. Constitution de la surcharge martiale systémique.

L'apparition d'une surcharge martiale dans l'ACPH reste mal comprise à ce jour. En effet, le métabolisme du fer fonctionne en « cycle fermé » : le fer est continuellement recyclé à partir des cellules sénescents par les macrophages. L'absorption digestive du fer au niveau des entérocytes duodénaux compense les pertes (essentiellement liée à la desquamation villositaire) [19]. Au niveau duodénal, la ferroportine est liée à une ferroxidase homologue de la céruléoplasmine : l'hephaestine. Ce mécanisme n'est donc pas altéré au cours de l'ACPH.

L'hormone principale de régulation du fer est l'hepcidine, peptide synthétisé au niveau hépatique qui agit en induisant l'internalisation de la ferroportine, entraînant une rétention intracellulaire du fer et limitant son entrée digestive. L'apparition d'une surcharge en fer est le plus souvent secondaire à une baisse du taux d'hepcidine : cette hypothèse a été confirmée dans un modèle animal [20] et chez quelques patients présentant une ACPH [21]. Dans l'ACPH, la baisse du taux d'hepcidine surprend : on s'attendrait en effet à une augmentation de l'hepcidine secondaire à l'apparition de la surcharge. Pour expliquer cela, la principale hypothèse repose sur une répression de la synthèse d'hepcidine liée à la production accrue d'érythroferrone en réponse à l'érythropoïèse inefficace causée par la carence fonctionnelle en fer présente dans l'ACPH [22].

II.2. Mécanismes de la dégénérescence neuronale.

Les manifestations neurologiques au cours de l'ACPH sont à mettre en lien avec une perte neuronale et astrocytaire, qui semble reposer sur deux mécanismes distincts. Ainsi, les études menées chez des souris déficientes en céruléoplasmine ont ainsi mis en évidence que :

- La surcharge en fer ne s'observe que dans les astrocytes et n'est pas retrouvée au niveau neuronal ni au niveau des cellules de Purkinje.
- Les neurones et les cellules de Purkinje surexpriment le transporteur membranaire DMT1 (*Divalent Metal Transporter 1*), indispensable à l'import du fer à l'intérieur de ces cellules.

Ces résultats suggèrent qu'il existe deux mécanismes responsables de la mort cellulaire en fonction du type de cellule : l'accumulation de fer pour les astrocytes d'une part et la carence fonctionnelle en fer pour les neurones [23]. Ce « jeûne martial » pour les neurones entraînerait une augmentation de l'utilisation d'autres formes de fer (fer non lié à la transferrine) générant un important stress oxydatif responsable de la mort neuronale [24].

III. Manifestations clinico-biologiques.

Quatre atteintes cardinales caractérisent les patients porteurs d'une ACPH. Leur mise en évidence chez un patient porteur d'une surcharge en fer doit faire évoquer le diagnostic d'ACPH : une anémie, présente dans 80% des cas, volontiers microcytaire ; une dégénérescence rétinienne ; un diabète (jusqu'à 70% des cas) ; des symptômes neurologiques, qui sont par ordre de fréquence, des phénomènes d'ataxie, des mouvements involontaires, un déclin cognitif et un syndrome parkinsonien, correspondant aux régions cérébrales spécifiquement touchées par l'accumulation du fer.

Habituellement, le diabète et les manifestations neurologiques apparaissent vers l'âge de 40 ans même si 20% des patients présentent un diabète avant 30 ans et 10% présentent des manifestations neurologiques avant 40 ans. Il faut garder toutefois en tête que la corrélation génotype-phénotype est extrêmement variable, y compris au sein de mêmes génotypes familiaux. Le taux de ferritine est très variable selon les séries et le mode de diagnostic, pouvant atteindre plus de 3000 µg/L chez certains malades, mais le plus souvent compris entre 500 et 1500 µg/L. Des valeurs plus faibles peuvent être observées lorsque le diagnostic est fait lors de l'enquête génétique autour d'un cas. Le tableau 1 résume les principales caractéristiques diagnostiques des patients atteints d'ACPH.

III. 1. Anémie.

De nombreuses publications soulignent la présence d'une anémie modérée comme premier signe biologique de l'ACPH, à la fois dans les séries japonaises et occidentales [25]. Il est souvent possible de retrouver la trace de cette anémie depuis l'enfance, mais celle-ci conduit

malheureusement rarement au diagnostic pré symptomatique précoce [26], pourtant crucial pour prévenir les manifestations neurologiques [27].

Cette anémie, souvent microcytaire mais parfois normocytaire est paradoxale puisqu'associée à un coefficient de saturation de la transferrine bas et à une hyperferritinémie. Hormis dans le syndrome inflammatoire prolongé, l'association microcytose et hyperferritinémie peut également se retrouver dans les syndromes thalassémiques et drépanocytaires, l'atransferrinémie héréditaire, le déficit en DMT1, la maladie de la ferroportine et certaines anémies sidéroblastiques congénitales [28].

III.2. Dégénérescence rétinienne.

La rétinopathie est fréquemment rapportée (70%) dans les séries de patients japonais [29,30] mais il n'existe pas de description morphologique uniforme. De plus cette atteinte est rarement responsable de troubles visuels handicapants. Dans les séries occidentales, la prévalence de la rétinopathie est beaucoup plus faible [26].

Les exceptionnelles descriptions anatomopathologiques montrent que l'atteinte rétinienne se rapproche de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. On observe une dépigmentation épithéliale avec alternance de zones atrophiques et hypertrophiques et de petites lésions jaunâtres, localisées surtout au niveau du pôle postérieur de la rétine (drusen nodulaire). Le pigment rétinien, ainsi que les cellules épithéliales et la rétine neurale sont chargées de fer [31].

III.3. Diabète.

Le diabète sucré est décrit dans près de 70% des cas comme le premier signe clinique de l'ACPH. Il apparaît vers avant 40 ans et précède de 10 ans en moyenne les troubles neurologiques [4]. La carence en insuline, tardive pour une forme classique de diabète de type 1, l'absence d'auto-anticorps, et la difficulté de contrôle de ce diabète secondaire sont les éléments d'orientation conduisant à suspecter une ACPH. La présence d'un de ces

signes devrait conduire à évoquer une ACPH et à doser la céruléoplasminémie en cas d'hyperferritinémie avec surcharge martiale et coefficient de saturation de la transferrine bas.

Le mécanisme physiopathologique du diabète dans l'ACPH n'est pas connu : dans les séries autopsiques et les modèles animaux, la surcharge en fer est visualisée au niveau du pancréas exocrine et non au niveau des îlots de Langerhans. La surcharge n'est probablement pas le seul mécanisme en cause, car le diabète peut survenir y compris chez des sujets ayant une faible surcharge systémique en fer [26].

III.4. Manifestations neurologiques.

Les symptômes neurologiques se développent plus tardivement, vers la sixième décennie de la vie mais surviennent parfois plus précocement, avant l'âge de 40 ans. Cliniquement, l'atteinte cérébrale se manifeste par des phénomènes ataxiques (70%), des mouvements anormaux (65%), un syndrome parkinsonien et des troubles cognitifs (60%) [32,33]. Le tableau 2 présente par ordre de fréquence les principales manifestations neurologiques de l'ACPH.

L'apparition des manifestations neurologiques est généralement progressive. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale permet de visualiser les zones où s'accumule le fer [34], qui apparaissent en hyposignal T2* et T2 écho de spin rapide [35]. Les zones concernées sont les noyaux gris centraux (noyaux caudés, lenticulaires, thalamique, putamen, noyaux rouges et dentelés), le colliculus supérieur et inférieur, et plus rarement le cortex cérébral ou cérébelleux. Dans les formes évoluées, on peut également visualiser une atrophie cérébelleuse. De façon aspécifique, il existe également fréquemment un hypersignal T2 au niveau de la substance blanche périventriculaire (Figure 2). Ces lésions sont spécifiques d'une surcharge en fer mais ne sont pas spécifiques de l'acéruléoplasminémie : elles peuvent être visualisés dans la plupart des maladies neurodégénératives avec accumulation de fer, parmi lesquelles les plus fréquentes sont : la neurodégénérescence par déficit en pantothénate kinase (ou neurodégénérescence avec

surcharge cérébrale en fer type 1), la dystonie-parkinsonisme de type Paisan-Ruiz (ou dystonie parkinsonisme associées à la phospholipase A 2 du groupe VI), le syndrome de Kufor-Rakeb, ou la neuroferritinopathie [36,37].

III.5. Manifestations psychiatriques.

De récentes séries européennes ont mis en avant une symptomatologie psychiatrique chez 48% des patients présentant une ACPH [38,39]. Ces troubles peuvent parfois précéder de plusieurs années les autres manifestations neurologiques et sont très variables : éléments pouvant orienter vers un syndrome dépressif, anxiété, mais également des troubles comportementaux, une impulsivité voire une hétéro-agressivité, ou une présentation pseudo-schizophrénique avec hallucinations [40].

Dans ce cadre, la maladie de Wilson apparaît comme un diagnostic différentiel dans la mesure où la céruléoplasminémie est abaissée et qu'il existe une anémie (en général hémolytique), mais la présence d'une surcharge en fer et des dosages de cuprémie et cuprurie normaux doivent amener à considérer le diagnostic d'ACPH [41].

Un dosage de la ferritine pourrait être proposé dans le bilan initial de troubles psychiatriques atypiques, éventuellement complété par une IRM cérébrale dédiée afin de rechercher des arguments pour une pathologie neurodégénérative avec surcharge en fer et une ACPH.

III. 6. Atteintes des autres organes.

L'ACPH est responsable d'une surcharge en fer systémique avec une atteinte hépatique constante. La surcharge est hépatocytaire, comme dans l'hémochromatose héréditaire de type 1 liée à *HFE*, alors qu'elle prédomine dans les histiocytes hépatiques (cellules de Küpfer) dans la maladie de la ferroportine. En règle générale, cette atteinte est asymptomatique : seuls quelques patients développent une fibrose modérée à sévère en cas de surcharge massive [26].

Enfin, la surcharge en fer dans d'autres organes comme le cœur ou d'autres glandes endocrines a été sporadiquement rapportée chez des patients européens ou japonais [42].

IV. Approche diagnostique :

Même s'il s'agit d'une pathologie rare, la connaissance de l'ACPH est utile pour l'interniste. Un diagnostic précoce, avant une atteinte neurologique souvent irréversible est un enjeu clinique majeur : un diabète atypique chez un sujet jeune, des anomalies biologiques (anémie microcytaire) et la présence de troubles psychiatriques doivent mettre sur la piste de l'ACPH.

L'inventaire étiologique d'une hyperferritinémie avec surcharge en fer est une démarche fréquente en médecine interne. L'analyse attentive du bilan martial est centrale, montrant une hyperferritinémie avec un taux plasmatique de fer normal ou bas avec une saturation de la transferrine basse. Ces éléments vont à l'encontre d'une carence en hepcidine et doivent conduire à la réalisation d'une IRM pour évaluer le contenu hépatique et splénique en fer. En effet, à ce stade (hyperferritinémie avec coefficient de la saturation de la transferrine normal et anémie microcytaire), le principal diagnostic différentiel est la maladie de la ferroportine. Dans cette dernière, il existe une surcharge splénique significative, qui est absente dans l'ACPH. Une fois évoqué, le diagnostic sera confirmé par un dosage effondré de la céruléoplasmine sérique. L'étape suivante consiste en l'analyse génétique du gène de la céruléoplasmine et l'évaluation de la surcharge cérébrale en fer par IRM. Il faut cependant noter que le dosage pondéral de la céruléoplasmine peut être normal lorsque le variant génétique affecte non pas la synthèse de la céruléoplasmine, mais son activité biochimique : ainsi, si l'ensemble du tableau clinique et radiologique est très évocateur, il est nécessaire de demander un dosage d'activité ferroxidase I et II, voire d'emblée l'analyse génétique. La figure 3 schématise l'approche diagnostique d'une ACPH selon les deux modalités clinico-biologiques qui doivent en faire évoquer le diagnostic.

V. Traitement :

L'ACPH est une pathologie mortelle et invalidante : la question du traitement précoce est centrale afin d'éviter l'accumulation cérébrale du fer responsable de la neuro-dégénérescence et donc des manifestations sévères de la maladie.

Le traitement repose principale sur l'utilisation des chélateurs du fer :

- La déferoxamine est un chélateur du fer hexadenté de haute affinité capable de lier 6 atomes de fer non lié à la transferrine, diminuant son pouvoir oxydant. Bien que la déferoxamine ne soit pas capable de passer la barrière-hémato-encéphalique, son utilisation permet de diminuer la surcharge systémique et cérébrale en fer [43] et diminuerait les besoins en insuline des patients [44]. L'utilisation précoce de la déferoxamine permettrait de limiter ou de ralentir l'évolutivité neurologique des patients. Son utilisation est limitée par une mauvaise tolérance hématologique car la carence fonctionnelle en fer induite par le traitement aggrave l'anémie, ainsi que par une observance souvent difficile à obtenir, le traitement devant être administré de façon prolongée par voie sous-cutanée ou intraveineuse 3 à 5 fois par semaine.
- Le déférasirox [45,46] et la déféripone [26] sont des chélateurs oraux du fer, qui sont parfois également proposés dans le traitement de l'ACPH, sans plus de succès. Seule la déféripone est capable de passer la barrière hémato-encéphalique : pour cette raison, les consensus d'experts recommandent son utilisation préférentielle dans l'ACPH.

Selon une revue récente de la littérature, il n'y a pas de preuve solide de l'efficacité clinique des chélateurs du fer dans l'ACPH dans la prévention des complications viscérales de l'ACPH [47]. L'évaluation des traitements est rendue difficile par le manque de standardisation dans la description des patients et de leur suivi au cours du traitement.

Le zinc et la minocycline, qui limitent l'absorption intestinale de fer et ont des propriétés antioxydantes, ont également été utilisés de façon anecdotique [48,49]. Enfin, certains

auteurs suggèrent l'utilisation de plasma frais congelé afin de restaurer le taux normal de céruléoplasmine circulante [50].

VI. Conclusion :

L'ACPH est une maladie héréditaire autosomique récessive rare du métabolisme du fer, unique du fait de l'accumulation cérébrale en fer responsable d'une symptomatologie neurologique qui fait toute la gravité de la pathologie. D'importants progrès ont été réalisés sur la compréhension physiopathologique de la maladie mais la constitution de la surcharge systémique en fer reste non élucidée.

La description historique rapportait une triade clinique : diabète, dégénérescence rétinienne et démence. L'atteinte neurologique est caractéristique et l'évolution en l'absence de traitement se fait systématiquement vers la dégradation progressive du patient et son décès. Un diagnostic précoce est indispensable afin de débiter la chélation du fer dont l'objectif est de limiter ou ralentir l'atteinte neurologique caractéristique de la maladie. Certains symptômes, aspécifiques lorsque pris de façon isolés, doivent alerter le clinicien lorsqu'ils s'associent à une hyperferritinémie : anémie microcytaire, diabète insulino-requérant atypique, troubles comportementaux et psychiatriques inhabituels. Dans ces situations, l'analyse fine de la sémiologie biologique structure la démarche : l'hyperferritinémie avec un coefficient de saturation de la transferrine normale et une IRM hépatique afin de rechercher une surcharge en fer et de vérifier l'absence de surcharge splénique, qui orienterait vers une maladie de la ferroportine, sont déterminants dans la stratégie diagnostique. Une fois la surcharge hépatique en fer établie, un dosage effondré de la céruléoplasmine doit conduire aux recherches génétiques de confirmation.

Les traitements proposés reposent surtout sur les chélateurs du fer ; ils semblent peu efficaces mais sont souvent débutés tardivement, alors que les patients présentent déjà une symptomatologie neurologique. Leur initiation précoce pourrait permettre de limiter la

dégradation inéluctable des malades soulignant l'importance de réaliser un diagnostic rapide.

Conflits d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Remerciements/financement : ce travail n'a reçu aucun financement de la part d'aucune institution publique ou privée.

Références :

- [1] Miyajima H, Nishimura Y, Mizoguchi K, Sakamoto M, Shimizu T, Honda N. Familial apoceruloplasmin deficiency associated with blepharospasm and retinal degeneration. *Neurology* 1987;37:761–7.
- [2] Miyajima H, Kohno S, Takahashi Y, Yonekawa O, Kanno T. Estimation of the gene frequency of aceruloplasminemia in Japan. *Neurology* 1999;53:617–9.
- [3] Miyajima H, Hosoi Y. Aceruloplasminemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®*, Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- [4] Vroegindeweij LHP, Beek EH van der, Boon AJW, Hoogendoorn M, Kievit JA, Wilson JHP, et al. Aceruloplasminemia presents as Type 1 diabetes in non-obese adults: a detailed case series. *Diabetic Medicine* 2015;32:993–1000.
- [5] Miyajima H. Aceruloplasminemia, an iron metabolic disorder. *Neuropathology*
- [6] Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2020;5.
- [7] Schneider SA. Neurodegenerations with Brain Iron Accumulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S21–25.
- [8] Fleming RE, Ponka P. Iron Overload in Human Disease. *New England Journal of Medicine* 2012;366:348–59.
- [9] Pietrangelo A, Caleffi A, Corradini E. Non-HFE hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2011;31:302–18.
- [10] Camaschella C. How I manage patients with atypical microcytic anaemia. *Br J Haematol* 2013;160:12–24.
- [11] 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;9:267–72.
- [12] Takahashi N, Ortel TL, Putnam FW. Single-chain structure of human ceruloplasmin: the complete amino acid sequence of the whole molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:390–4.
- [13] Bento I, Peixoto C, Zaitsev VN, Lindley PF. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2007;63:240–8.
- [14] Hellman NE, Kono S, Mancini GM, Hoogeboom AJ, De Jong GJ, Gitlin JD. Mechanisms of copper incorporation into human ceruloplasmin. *J Biol Chem* 2002;277:46632–8.
- [15] Shiva S, Wang X, Ringwood LA, Xu X, Yuditskaya S, Annavajjhala V, et al. Ceruloplasmin is a NO oxidase and nitrite synthase that determines endocrine NO homeostasis. *Nat Chem Biol* 2006;2:486–93.
- [16] Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab* 2015;22:777–87.
- [17] Kono S, Yoshida K, Tomosugi N, Terada T, Hamaya Y, Kanaoka S, et al. Biological effects of mutant ceruloplasmin on hepcidin-mediated internalization of ferroportin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 2010;1802:968–75.
- [18] Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, Valore EV, Sek AC, Ruwe TA, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood* 2018;131:899.
- [19] Ganz T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiological Reviews* 2013;93:1721–41.
- [20] Guo P, Cui R, Chang Y-Z, Wu W-S, Qian Z-M, Yoshida K, et al. Hepcidin, an antimicrobial peptide is downregulated in ceruloplasmin-deficient mice. *Peptides* 2009;30:262–6.
- [21] Kaneko Y, Miyajima H, Piperno A, Tomosugi N, Hayashi H, Morotomi N, et al. Measurement of serum hepcidin-25 levels as a potential test for diagnosing hemochromatosis and related disorders. *J Gastroenterol* 2010;45:1163–71.
- [22] 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.

- [23] Jeong SY, David S. Age-Related Changes in Iron Homeostasis and Cell Death in the Cerebellum of Ceruloplasmin-Deficient Mice. *J Neurosci* 2006;26:9810–9.
- [24] Bishop GM, Dang TN, Dringen R, Robinson SR. Accumulation of non-transferrin-bound iron by neurons, astrocytes, and microglia. *Neurotox Res* 2011;19:443–51.
- [25] Vila Cuenca M, Marchi G, Barqué A, Esteban-Jurado C, Marchetto A, Giorgetti A, et al. Genetic and Clinical Heterogeneity in Thirteen New Cases with Aceruloplasminemia. Atypical Anemia as a Clue for an Early Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21:2374.
- [26] Pelucchi S, Mariani R, Ravasi G, Pelloni I, Marano M, Tremolizzo L, et al. Phenotypic heterogeneity in seven Italian cases of aceruloplasminemia. *Parkinsonism & Related Disorders* 2018;51:36–42.
- [27] Zanardi A, Conti A, Cremonesi M, D'Adamo P, Gilberti E, Apostoli P, et al. Ceruloplasmin replacement therapy ameliorates neurological symptoms in a preclinical model of aceruloplasminemia. *EMBO Mol Med* 2018;10:91–106.
- [28] Brissot P, Bernard DG, Brissot E, Loréal O, Troadec M-B. Rare anemias due to genetic iron metabolism defects. *Mutat Res* 2018;777:52–63.
- [29] Kono S. Chapter Six - Aceruloplasminemia: An Update. In: Bhatia KP, Schneider SA, editors. *International Review of Neurobiology*, vol. 110, Academic Press; 2013, p. 125–51.
- [30] Miyajima H. Aceruloplasminemia. *Neuropathology* 2015;35:83–90.
- [31] Wolkow N, Song Y, Wu T-D, Qian J, Guerquin-Kern J-L, Dunaief JL. Aceruloplasminemia: retinal histopathologic manifestations and iron-mediated melanosome degradation. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1466–74.
- [32] McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, Shang H, Miyajima H. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol* 2008;60:200–5.
- [33] Marchi G, Busti F, Lira Zidanes A, Castagna A, Girelli D. Aceruloplasminemia: A Severe Neurodegenerative Disorder Deserving an Early Diagnosis. *Front Neurosci* 2019;13.
- [34] Schneider SA. Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:9.
- [35] Grisoli M, Piperno A, Chiapparini L, Mariani R, Savoiaro M. MR imaging of cerebral cortical involvement in aceruloplasminemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:657–61.
- [36] Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015;8:1–13.
- [37] Schneider SA. Neurodegenerations with Brain Iron Accumulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;22 Suppl 1:S21-25.
- [38] Vroegindewij LHP, Langendonk JG, Langeveld M, Hoogendoorn M, Kievit AJA, Di Raimondo D, et al. New insights in the neurological phenotype of aceruloplasminemia in Caucasian patients. *Parkinsonism & Related Disorders* 2017;36:33–40.
- [39] Vroegindewij LHP, Boon AJW, Wilson JHP, Langendonk JG. Aceruloplasminemia: Neurodegeneration with brain iron accumulation associated with psychosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2019;42:195–6.
- [40] Walterfang M, March E, Varghese D, Miller K, Simpson L, Tomlinson B, et al. Schizophrenia-like psychosis and aceruloplasminemia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:577–81.
- [41] Litwin T, Dusek P, Szafranski T, Dzieżyc K, Członkowska A, Rybakowski JK. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: possibilities and difficulties for treatment. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:199–211.
- [42] Watanabe M, Asai C, Ishikawa K, Kiyota A, Terada T, Kono S, et al. Central diabetes insipidus and hypothalamic hypothyroidism associated with aceruloplasminemia. *Intern Med* 2010;49:1581–5.
- [43] Pan P-L, Tang H-H, Chen Q, Song W, Shang H-F. Desferrioxamine treatment of aceruloplasminemia: Long-term follow-up. *Movement Disorders* 2011;26:2142–4.
- [44] Loréal O, Turlin B, Pigeon C, Moisan A, Ropert M, Morice P, et al. Aceruloplasminemia: new clinical, pathophysiological and therapeutic insights. *J Hepatol* 2002;36:851–6.

- [45] Finkenstedt A, Wolf E, Höfner E, Gasser BI, Bösch S, Bakry R, et al. Hepatic but not brain iron is rapidly chelated by deferasirox in aceruloplasminemia due to a novel gene mutation. *J Hepatol* 2010;53:1101–7.
- [46] Lindner U, Schuppan D, Schleithoff L, Habeck J-O, Grodde T, Kirchhof K, et al. Aceruloplasminaemia: a family with a novel mutation and long-term therapy with deferasirox. *Horm Metab Res* 2015;47:303–8.
- [47] Dusek P, Schneider SA, Aaseth J. Iron chelation in the treatment of neurodegenerative diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2016;38:81–92.
- [48] Kuhn J, Bewermeyer H, Miyajima H, Takahashi Y, Kuhn KF, Hoogenraad TU. Treatment of symptomatic heterozygous aceruloplasminemia with oral zinc sulphate. *Brain Dev* 2007;29:450–3.
- [49] Hayashida M, Hashioka S, Miki H, Nagahama M, Wake R, Miyaoka T, et al. Aceruloplasminemia With Psychomotor Excitement and Neurological Sign Was Improved by Minocycline (Case Report). *Medicine (Baltimore)* 2016;95.
- [50] Poli L, Alberici A, Buzzzi P, Marchina E, Lanari A, Arosio C, et al. Is aceruloplasminemia treatable? Combining iron chelation and fresh-frozen plasma treatment. *Neurol Sci* 2017;38:357–60.

TABLEAUX

Tableau 1 : Résumé des principales caractéristiques diagnostiques de l'acéruléoplasminémie héréditaire.

Manifestations cliniques	
- Anémie normo/microcytaire	80%
- Dégénérescence rétinienne	76%
- Diabète sucré	70%
- Signes neurologiques :	68%
o Ataxie	
o Mouvements anormaux	
o Syndrome parkinsonien	
o Déclin cognitif	
Âge d'apparition des symptômes	
- Diabète	
o Avant 30 ans	18%
o 30-39 ans	35%
o 40-49 ans	31%
o > 50 ans	16%
- - Symptômes neurologiques	
o < 40 ans	7%
o 40-49 ans	38%
o 50-59 ans	42%
o > 60 ans	13%
Caractéristiques biologiques	
- Céruléoplasmine sérique indétectable	
- Ferritine élevée, fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine normaux ou bas	
- Cuprémie basse, cuprurie normale	
Atteinte hépatique : surcharge hépatocytaire, architecture hépatique normale, fibrose rare. Contenu hépatique en fer > 150 µmol/g de foie sec en IRM	
Atteinte cérébrale : hyposignal T2* et T2 écho de gradient des noyaux gris centraux (caudé, putamen, rouge, dentelé), du thalamus, du cortex cérébral et cérébelleux, atrophie cérébelleuse en IRM	

Tableau 2 : atteintes neurologiques au cours de l'acéruléoplasminémie héréditaire.

Troubles cognitifs	Apathie
	Troubles mnésiques
Ataxie	Dysarthrie
	Troubles de la marche
	Ataxie des membres et syndrome cérébelleux
Syndrome extrapyramidal	Rigidité
	Bradykinésie puis akinésie
Mouvements involontaires	Dystonie (blépharospasme, dystonie du cou)
	Chorée
	Tremblements
Troubles psychiatriques	Syndrome dépressif, anxiété
	Psychose, hallucinations

FIGURES

Figure 1 : Rôle cellulaire de la céruléoplasmine membranaire.

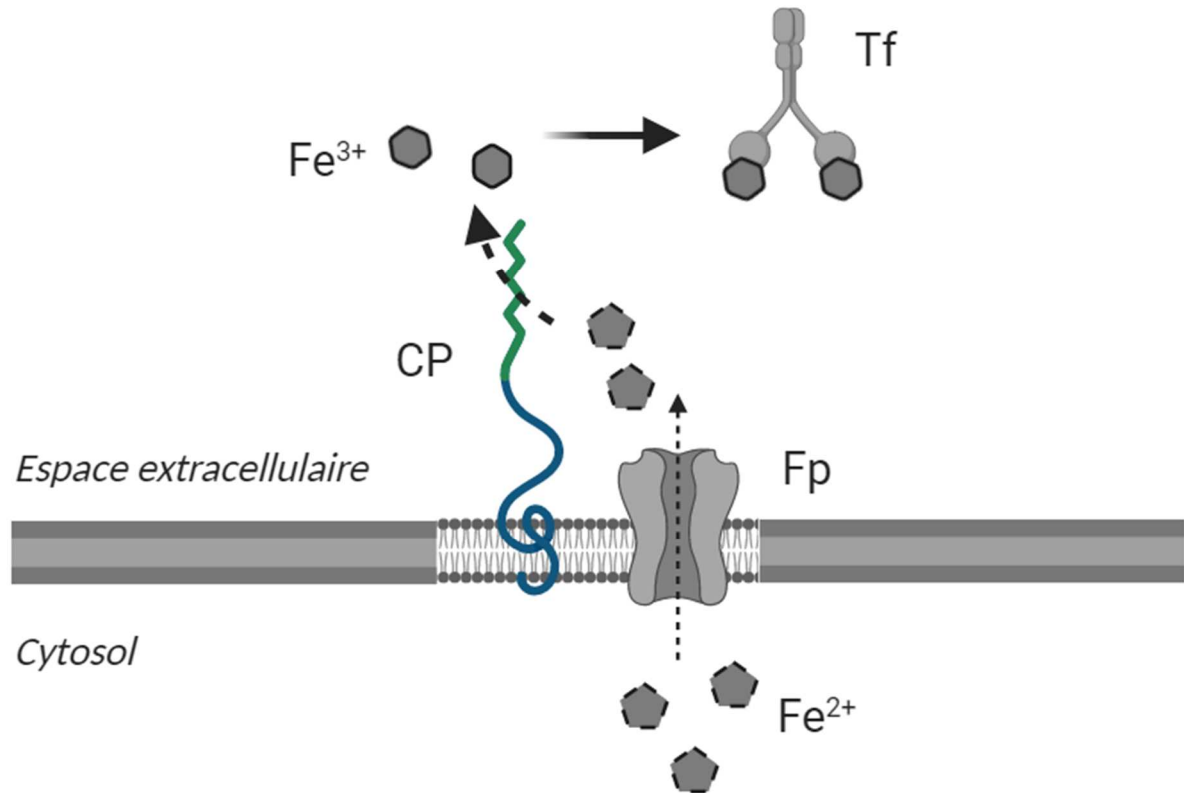
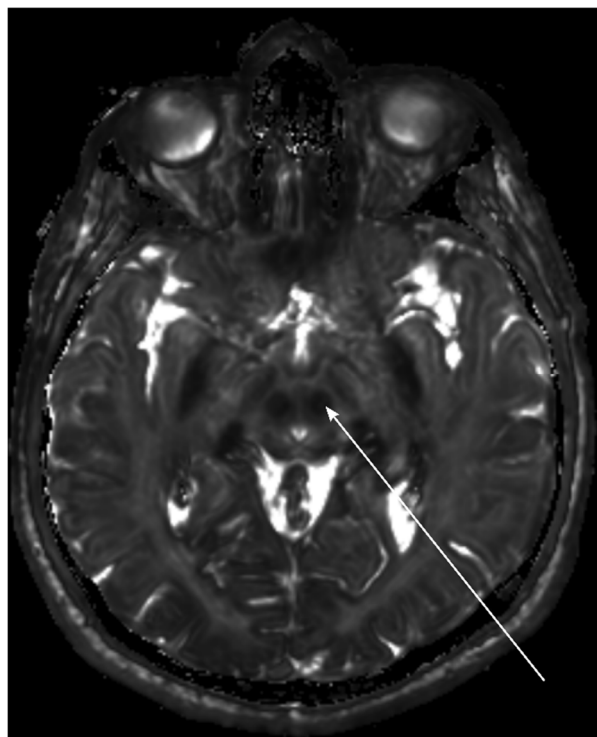
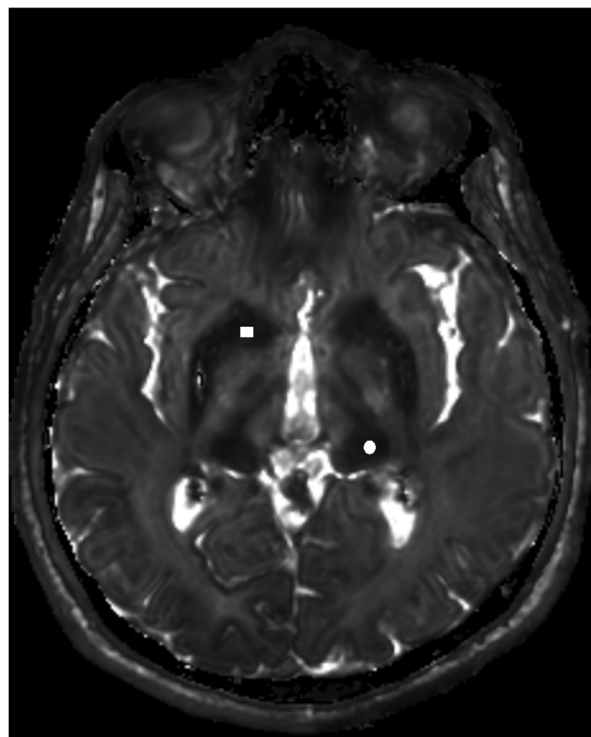


Figure 2 : IRM cérébrale d'un patient présentant une acéruléoplasminémie héréditaire.

A



B



C

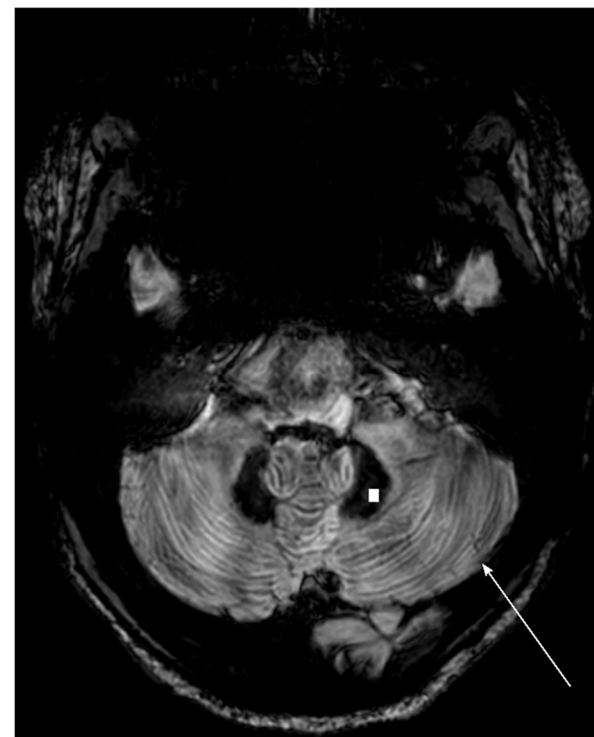
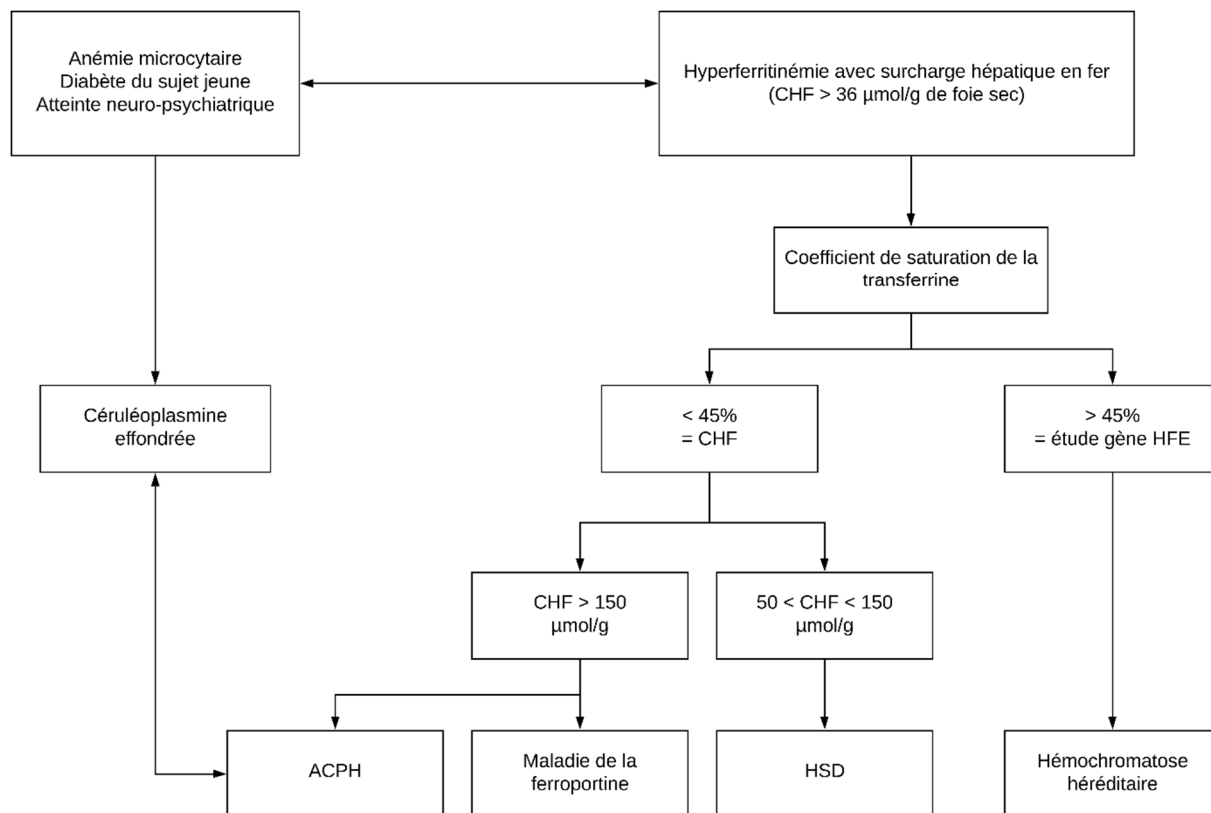


Figure 3 : Approche diagnostique simplifiée d'une acéruléoplasminémie héréditaire.



Légendes :

Figure 1 : le fer intracellulaire sous forme de fer ferreux est exporté de la cellule par la ferroportine ; il est alors oxydé sous forme de fer ferrique par la céruléoplasmine afin de se lier à sa protéine de transport, la transferrine.

CÉRULÉOPLASMINE: céruléoplasmine ; Fe : ion fer sous forme ferreux (Fe^{2+}) et ferrique (Fe^{3+}) ; Fp : ferroportine ; Tf : transferrine.

Figure 2 : IRM cérébrale en séquence T2 écho de spin, coupes axiales. A. Hyposignal des noyaux rouges (flèche blanche). B. Hyposignal du noyaux caudé (□) et du thalamus (○). C. Hyposignal des noyaux dentelés (étoile blanche) et atrophie cérébelleuse (flèche blanche).

Figure 3 : le diagnostic d'acéruléoplasminémie héréditaire peut être évoqué devant une hyperferritinémie avec surcharge hépatique et une scène clinique évocatrice. L'analyse du couple coefficient de saturation de la transferrine et concentration hépatique en fer permet de s'orienter. Un coefficient de saturation de la transferrine $< 45\%$ conduit à évoquer soit une hépatosidérose dysmétabolique en cas de concentration hépatique en fer modérée ($< 150 \mu\text{mol/g}$) soit une maladie de la ferroportine ou une acéruléoplasminémie héréditaire si la concentration hépatique en fer est élevée ($> 150 \mu\text{mol/g}$). Un coefficient de saturation de la transferrine $> 45\%$ doit conduire à l'étude du gène *HFE* à la recherche d'une hémochromatose héréditaire.

ACPH : acéruléoplasminémie héréditaire ; CHF : concentration hépatique en fer, HSD : hépatosidérose dysmétabolique

Tableau 1 : prévalence des différentes manifestations cliniques de l'acéruléoplasminémie héréditaire et apparition des premiers symptômes par tranche d'âge.

Tableau 2 : les manifestations neurologiques de l'acéruléoplasminémie sont présentées par ordre de fréquence.