

UGUEN (Kévin) – Hémochromatose de type 4 : aspects cliniques et moléculaires à travers une base de données UMD et corrélations génotype-phénotype  
Th. : Méd. : Brest 2018

**RESUME :**

**Introduction :** L'hémochromatose (HC) de type 4 est une maladie innée du métabolisme du fer, de transmission autosomique dominante. Elle est dûe à des mutations rares du gène *SLC40A1*. En dehors des mutations causales, de nombreuses variations faux-sens ont aujourd'hui été décrites dans la littérature. Leur association avec la maladie est souvent difficile à établir en raison d'un manque d'informations phénotypiques et/ou familiales et/ou fonctionnelles. Le risque d'un mauvais diagnostic est d'autant plus grand que de nombreuses phénotopies existent. L'objectif est ici de créer une base de données recensant les patients, les variants décrits et interprétés.

**Méthodes :** A partir d'une revue de la littérature, les variants ont été classés selon les critères ACMG. Les données cliniques et interprétation des variants ont été implémentés au sein d'une base de données UMD.

**Résultats :** 57 variants ont été classés chez 306 patients. 13% des variants étaient classés à tort comme pathogènes. Des corrélations génotype-phénotype ont montré qu'il existe une différence clinique entre les patients présentant des variants perte de fonction (maladie de la ferroportine) et des variants gain de fonction (HC de type 4B). Les patients porteurs de variants non pathogènes se détachaient de ces deux groupes en termes de ferritine et de saturation de la transferrine.

**Conclusion :** Notre base de données, inédite, permet d'apprécier le spectre mutationnel du gène *SLC40A1* en faisant converger un ensemble d'informations indispensables à l'interprétation clinique de variants rares. Au delà de son intérêt pour le diagnostic et le conseil génétique, elle améliore les connaissances sur l'HC type 4 qui reste probablement sous-diagnostiquée.

**MOTS CLES :**

FER – HEMOCHROMATOSE – MUTATION – FERROPORTINE – FERRITINE

**JURY :**

Président : M. FEREC

Membres : M. NOUSBAUM  
Mme DOUET-GUILBERT  
Mme AUDEBERT-BELLANGER  
M. LE GAC

**DATE DE SOUTENANCE :**

13 juin 2018

**ADRESSE DE L'AUTEUR :**

97, rue Pierre Semard, 29200 BREST