

■■■ **La génétique de l'hémochromatose: moins simple qu'on ne le croyait.** La mutation C282Y du gène *HFE* existe à l'état homozygote dans près de 90 % des cas d'hémochromatose dans les populations du Nord de l'Europe et il existe une fréquence allélique élevée, de l'ordre de 15 % à 20 %. La fréquence de la mutation se révélait nettement moindre dans le sud de la France (79 %) [1] et en Italie (64 %) [2]. Par ailleurs, des cas de surcharge martiale observés en Afrique subsaharienne s'avéraient avoir une composante génétique (*m/s* 1998, n° 5, p. 667), et des formes juvéniles d'hémochromatose et un syndrome néonatal, observé en Finlande, étaient aussi restés sans explication (*m/s* 1998, n° 5, p. 668). Deux séries de travaux, publiés ce mois-ci dans le *New England Journal of Medicine*, confirment la grande hétérogénéité de l'hémochromatose. Dans l'étude de l'équipe australienne, portant sur une population majoritairement d'origine anglo-celtique [3], la mutation C282Y a été trouvée, de façon attendue, à l'état homozygote chez 0,5 % et à l'état hétérozygote chez 14,1 % des individus. Sur les 16 homozygotes individualisés, la moitié seulement présentait les signes cliniques d'appel d'une hémochromatose, et le taux de la ferritine sérique était normal chez 4 d'entre eux. Parmi les individus porteurs de l'allèle normal, 4 sujets (0,13 %) présentaient tous les signes cliniques et biologiques d'une surcharge martiale, sans étiologie. L'étude italienne [4] pluricentrique a porté sur 53 membres et 3 générations d'une famille comportant 15 cas avérés d'hémochromatose. Aucun de ces sujets ne présentait la mutation C282Y du gène *HFE*; chez 5 d'entre eux, on trouvait une autre mutation, H63D, mais la détermination de l'haplotype du chromosome 6 par une série de microsatellites confirmait l'absence de liaison entre le phénotype d'hémochromatose et le bras court 6p. Une étude phénoty-

pique approfondie, en particulier des biopsies hépatiques et des caractères des dépôts de fer, permettent même aux auteurs de faire l'hypothèse de deux variantes de maladie dans deux branches de la famille. Les enfants de la sœur du propositus, dont le mariage a été consanguin, auraient une forme homozygote grave, alors que la descendance du propositus lui-même se présenterait avec un tableau d'hémolyse sans cause évidente, et responsable d'une fibrose. Le message semble clair: la décision thérapeutique doit se faire sur le bilan biologique qui s'avère à l'heure actuelle plus informatif qu'un criblage génétique, avec ou sans mutations du gène *HFE* [5].

- [1. Borot N, *et al. Immunogenetics* 1997 ; 45 : 320-4.]
- [2. Carella M, *et al. Am J Hum Genet* 1997 ; 60 : 828-32.]
- [3. Olynyk JK, *et al. N Engl J Med* 1999 ; 341 : 718-24.]
- [4. Pietrangelo A, *et al. N Engl J Med* 1999 ; 341 : 725-32.]
- [5. Tavill AS, *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 755-7.]

■■■ **Héparanase, une enzyme-clé du processus métastatique.** Tout passage transendothélial de cellules, extravasation normale des leucocytes vers les sites inflammatoires, ou extravasation pathologique de cellules tumorales lors de la formation de métastases, s'accompagne de la dépolymérisation des protéoglycanes à héparane sulfate constituant la matrice extracellulaire. Ce clivage met en jeu des métalloprotéases, l'activateur du plasminogène et une héparanase (ou endoglycosidase). L'existence d'une héparanase

est connue depuis 1979 [1], mais des difficultés liées aux caractéristiques de l'enzyme expliquent que sa purification à homogénéité ne date que de 1998. Deux équipes rapportent dans *Nature Medicine* le clonage du gène codant pour l'enzyme humaine [2, 3]. Toutes deux ont utilisé la même stratégie, purification biochimique à partir d'extraits de placenta ou de plaquettes, séquençage des fragments tryptiques, déduction de la séquence nucléotidique, et comparaison à des banques d'EST (*expressed sequence tag*). L'ARNm de 2 kb code pour une pro-enzyme inactive de 62 kDa dont la partie amino-terminale, essentielle à l'expression de la protéine, doit être clivée. L'existence de régions hydrophobes prédit une expression transmembranaire de l'enzyme qui a été confirmée. Il n'y a qu'un seul gène (40 kb, 12 exons 11 introns) sur le chromosome 4, sans homologie avec d'autres gènes connus, écartant l'hypothèse d'une large famille d'héparanases. L'expression normale du gène semble restreinte aux leucocytes, et au placenta, ce qui reflète la fonction de ces organes. En revanche, les transcrits sont très abondants dans les tissus tumoraux et en particulier dans les tumeurs métastatiques. L'activité enzymatique peut d'ailleurs être détectée dans l'urine de patients cancéreux. Il est donc très probable que ces résultats vont accélérer la mise au point d'inhibiteurs de cette héparanase (parmi lesquels on peut citer les fragments d'héparine sans activité anticoagulante [4] et des polysaccharides sulfatés), certains d'entre eux étant déjà en cours d'essai thérapeutique.

- [1. Vlodavsky I, *et al. Cancer Res* 1983 ; 43 : 2704-11.]
- [2. Vlodavsky I, *et al. Nat Med* 1999 ; 5 : 793-802.]
- [3. Hulett MD, *et al. Nat Med* 1999 ; 5 : 803-9.]
- [4. Petitou M, *et al. Med Sci* 1999 ; 15 : 1325.]