

Surcharges génétiques en fer

Actualités

Pierre Brissot, Edouard Bardou-Jacquet, Marie-Bérengère Troadec, Caroline Le Lan,
Olivier Loréal, Anne-Marie Jouanolle, Yves Deugnier

*Service des Maladies Foie, Centre de Référence des Surcharges en Fer,
Inserm U-522 et Laboratoire de Génétique Moléculaire
CHU Pontchaillou Rennes*

Les surcharges génétiques en fer sont un champ en pleine... mutation.

1. ACTUALITÉS NOSOLOGIQUES

Le nouveau monde des surcharges génétiques en fer recouvre aujourd’hui 5 entités principales :

1.1. L’hémochromatose de type 1 : C’est l’hémochromatose classique, de loin la plus fréquente, en rapport avec la mutation C282Y du gène HFE à l’état homozygote. Cette homozygotie est une condition nécessaire mais non suffisante au développement d’une surcharge en fer.

1.2. L’hémochromatose de type 2 : elle correspond à l’hémochromatose juvénile qui comporte 2 entités cliniquement similaires mais génétiquement distinctes : l’hémochromatose 2-A en rapport avec des mutations du gène de l’hemojuvéline et l’hémochromatose 2-B en rapport avec des mutations du gène de l’hepcidine.

1.3. L’hémochromatose de type 3 : il s’agit d’une hémochromatose cliniquement indiscernable d’une hémochromatose de type 1 et en rapport avec des mutations du gène du récepteur de la transferrine de type 2.

1.4. L’hémochromatose de type 4. Elle correspond à la « maladie de la ferroportine » et, dans sa forme habituelle, se distingue des hémochromatoses précédentes à la fois au

plan phénotypique (sidérose à dominante macrophagique et saturation de la transferrine plasmatique normale ou basse) et au plan génotypique (mode de transmission dominant).

1.5. L'a-ou hypo-céruloplasminémie héréditaire. Elle se caractérise par une anémie et la présence de signes neurologiques.

2. ACTUALITÉS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Il apparaît désormais que ces différents syndromes génétiques correspondent, au plan du mécanisme sous-tendant le développement d'une surcharge en fer, à 2 catégories bien distinctes.

2.1. Les surcharges génétiques en fer par déficit en hepcidine.

Elles correspondent aux hémochromatoses de types 1, 2 et 3.

Les mutations en cause (HFE ou non-HFE) ont pour effet une diminution de la production hépatique de l/hepcidine, hormone régulatrice du métabolisme du fer. Il s'en suit une double conséquence simultanée : d'une part une augmentation de l'absorption digestive du fer, d'autre part (et surtout) une augmentation du « déversement » du fer splénique (provenant de l'érythrophagocytose) dans le courant sanguin. La conséquence de cette double entrée excessive de fer dans le plasma est une augmentation de la concentration du fer plasmatique qui a pour corollaire une augmentation du taux de saturation de la transferrine, premier signe biologique sanguin dans l'histoire naturelle de ces affections. Cette élévation du taux de saturation a elle-même pour conséquence l'apparition de la forme circulante du fer dite fer non lié à la transferrine qui pénètre dans les cellules parenchymateuses (foie, cœur, pancréas) à grande vitesse, et qui par sa composante appelée LPI (Labile Plasma Iron) exerce une toxicité cellulaire du fait de sa forte propension à générer des espèces radicalaires oxygénées.

Dans ce groupe de surcharges génétiques en fer, la surcharge est donc en rapport avec une hyper-entrée de fer plasmatique à l'intérieur des cellules. Le profil phénotypique commun de ces affections est une franche élévation du taux de saturation de la transferrine et une sidérose de type parenchymateux.

2.2. Les surcharges génétiques en fer par déficit de la ferroportine.

Elles correspondent à l'hémochromatose de type 4 et à l'a(ou hypo) céroloplasminémie. Les mutations en cause sont responsables d'un défaut de fonctionnement de la ferroportine qui est la protéine d'export cellulaire du fer. La conséquence est une rétention intracellulaire du fer.

Dans ce groupe de surcharges en fer, la surcharge est donc en rapport avec un défaut de sortie du fer cellulaire dans le courant sanguin. Le profil phénotypique commun de ces affections est une diminution du fer sérique et, en conséquence, du taux de saturation de la transferrine. La ferroportine étant particulièrement présente dans les macrophages, la surcharge est souvent de type macrophagique (donc à localisation splénique et, dans le foie, kupfférienne). Il existe, dans ces affections, un trouble du recyclage cellulaire du fer qui expose les sujets atteints au risque d'anémie.

Cette distinction « mécanistique » en 2 grands groupes des surcharges génétiques en fer permet d'expliquer à la fois leurs différences d'expression clinico-biologique et leurs différences en terme d'approche thérapeutique.

3. ACTUALITÉS DIAGNOSTIQUES

C'est, en pratique, le plus souvent par le biais d'une hyperferritinémie que se fait l'entrée dans le diagnostic.

Dès lors la séquence diagnostique est la suivante :

3.1. Ecartez les causes d'hyperferritinémie non liée à une surcharge en fer (ou en nette disproportion par rapport à un excès en fer qui n'est que modéré). C'est écartez essentiellement un syndrome inflammatoire, un alcoolisme, un syndrome polymétabolique et une hépatite aiguë ou chronique (en règle franchement cytolytique).

3.2. Ecartez les causes d'hyperferritinémie liées à une surcharge en fer acquise. Le diagnostic dominant est ici la surcharge en fer transfusionnelle, le plus souvent en rapport avec un syndrome myélodysplasique.

3.3. Retenir une cause d'hyperferritinémie en rapport avec une surcharge en fer génétique. Deux ordres d'éléments orientent la discussion étiologique :

3.3.1. Elément familial. C'est la notion, au niveau des membres de la famille, d'une surcharge en fer connue ou de signes suggérant une telle surcharge.

3.3.2. Elément personnel. Le paramètre pivot du diagnostic est en fait, comme il ressort des données physio-pathologiques précédemment mentionnées, le taux de saturation de la transferrine.

3.3.2.1. Le taux de saturation est élevé : Si le sujet est de race blanche, le premier diagnostic est une hémochromatose de type 1. Il faut donc demander en premier lieu la recherche de la mutation C282Y. Si le sujet est de race blanche et d'âge jeune (< 30 ans) et que la recherche de la mutation C282Y est négative, il faut ensuite demander la recherche des mutations de l'hémojuvélina et de l'hepcidine. Si le sujet est de race blanche et d'âge > 30 ans, et que la recherche de la mutation C282Y est négative, la demande doit concerner les mutations du récepteur de la transferrine de type 2 (recherche qui est longue et dont il faut donc argumenter précisément la demande auprès du biologiste généticien...). Si le sujet n'est pas de race blanche, mêmes éléments d'orientation que précédemment indiqués, à la réserve près qu'il n'y a pas à rechercher C282Y.

3.3.2.2. Le taux de saturation est normal ou bas : S'il existe une anémie et/ou des signes neurologiques, la première demande à faire est le dosage de la céroloplasmine. Son caractère non dosable orientera naturellement vers une acéroloplasminémie héréditaire, mais une simple hypocéroloplasminémie ne doit pas faire écarter cette possibilité car certaines mutations du gène de la céroloplasmine peuvent entraîner une perte totale d'activité ferroxydase plasmatique de la céroloplasmine en dépit de la persistance d'un peu de céroloplasmine en circulation (c'est cette perte d'activité ferroxydase qui, entravant la sortie du fer cellulaire, est à l'origine de la surcharge) . Ainsi, dans l'a-ou hypo-céroloplasménie, l'obtention du diagnostic ne nécessite pas en règle de test génétique. En l'absence d'anémie et de signes neurologiques, et si de surcroît la céroloplasminémie est normale, l'orientation principale est une surcharge en fer par mutation de la ferroportine (hémochromatose de type 4), test aisément accessible dans les laboratoires spécialisés.

4. ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

4.1. L'évolution du positionnement de la saignée dans le traitement des surcharges génétiques en fer.

4.1.1. La soustraction sanguine demeure le traitement de référence dans les hémochromatoses liées à une « hepcidino-déficience » (types 1, 2 et 3).

Les modalités de ce traitement qui ont été actualisées par l'HAS (www.has-sante.fr) pour l'hémochromatose de type 1 peuvent en fait tout à fait s'appliquer aussi pour le type 2 et le type 3.

4.1.2. L'indication de la saignée est plus limitée voire absente dans les surcharges génétiques par « ferroportino-déficience » (type 4 et a(hypo)-céroloplasminémie).

En effet, comme il a été indiqué précédemment, il existe dans ces affections un trouble du recyclage cellulaire du fer en sorte que la saignée mobilise difficilement le fer « piégé » dans les cellules par inactivité de la protéine de sortie (la ferroportine), exposant donc au risque d'anémie.

Cette notion implique que les saignées doivent être conduites avec prudence en cas de mutation du gène la ferroportine (type 4) et sont contre-indiquées dans l'a(hypo)-céruloplasminémie (étant donné que cette maladie entraîne une anémie avant toute saignée).

4.2. Les thérapeutiques émergentes

4.2.1. La chélation orale du fer.

L'arrivée sur le marché du déférasirox (Exjade®) constitue une nouvelle donne thérapeutique. Ce médicament, désormais officiellement indiqué dans les surcharges en fer transfusionnelles et qui remplace de fait la desferrioxamine (Desférax®, présente l'intérêt d'une réelle efficacité par une simple prise orale quotidienne.

Sous réserve, que sa tolérance (qui doit particulièrement être surveillée au plan de la fonction rénale) s'avère acceptable en situation de surcharge génétique, le déférasirox pourrait trouver une indication : i) dans les hémochromatoses de type 1, de type 2 surtout (compte tenu du caractère massif de la surcharge) et de type 3, en renforcement des saignées lors du traitement d'induction (=phase d'élimination de la surcharge) voire en remplacement des saignées d'entretien ; ii) dans l'hémochromatose de type 4 (mutations de la ferroportine) en remplacement (partiel ou total) des saignées qui exposent au risque d'anémie ; iii) dans l'a (hypo)-céruloplasminémie surtout, puisque les saignées y sont contre-indiquées par l'état d'anémie.

4.2.2. Les thérapeutiques du futur.

Elles correspondent à des approches ciblées sur les mécanismes responsables de l'excès en fer afin surtout d'en prévenir le développement chez les sujets génétiquement « à risque » et d'en éviter la reconstitution (une fois la surcharge éliminée).

Le défi principal est ainsi aujourd’hui de trouver les moyens de corriger l’hepcidino-déficience soit par apport d’hepcidine soit par stimulation de sa synthèse hépatique.

Telles sont les principales évolutions concernant les surcharges génétiques en fer. Ce domaine représente l’archétype d’un secteur pathologique dont les progrès dans la connaissance fondamentale se traduisent, pour le clinicien et surtout pour le malade, par des avancées étonnamment rapides de la prise en charge tant diagnostique que thérapeutique des affections concernées.

Bibliographie :

1. Brissot P, Bismuth M, Peynaud-Debayle E, de Bels F. Prise en charge de l'hémochromatose HFE. Revue Prat 2006;56:2123-2129.
2. Loréal O, Haziza-Pigeon C, Troadec MB, Detivaud L, Turlin B, Courselaud B, Ilyin G, et al. Hepcidin in iron metabolism. Curr Protein Pept Sci 2005;6:279-291.
3. Pietrangelo A. Hemochromatosis: an endocrine liver disease. Hepatology 2007;46:1291-1301.
4. Ganz T. Molecular control of iron transport. J Am Soc Nephrol 2007;18:394-400.
5. Brissot P, Bardou-Jacquet E, Troadec MB, Le Lan C, Jouanolle AM, Loréal O, Deugnier Y, et al. Current Approach to Hemochromatosis. Blood Reviews 2008:in press.
6. Deugnier Y, Brissot P, Loréal O. Iron and the Liver: Update 2008. J Hepatol 2008:in press.