

Surcharges en fer et anémies hémolytiques

Frédéric Galactéros, Créteil

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

Les surcharges en fer au cours des anémies hémolytiques peuvent conduire aux mêmes complications graves que les surcharges génétiques. Elles se constituent selon deux mécanismes principaux, l'apport de fer par les transfusions sanguines et l'hyperabsorption digestive. Une intervention thérapeutique est le plus souvent nécessaire bien que de rares patients aient une résorption spontanée de la surcharge.

LES PATHOLOGIES CONCERNÉES

Surcharges en fer par transfusions sanguines

Des surcharges en fer associées à un besoin transfusionnel, parfois absolu, sont retrouvées dans les thalassémies majeures, dans les formes graves des pathologies hémolytiques congénitales, dans les programmes transfusionnels de la drépanocytose et dans tous les cas où des comorbidités compromettent la tolérance de l'anémie.

En sens inverse, les maladies hémolytiques qui s'accompagnent d'une importante hémolyse intravasculaire comme, par exemple, la maladie de Marchiafava-Micheli, sont plutôt sujettes au développement d'une carence en fer en raison de l'hémoglobinurie et de l'hémosidérinurie. Ce phénomène est également un des facteurs limitant la surcharge en fer et ses complications au cours de la drépanocytose dès lors que la fonction splénique est devenue définitivement défectueuse.

Surcharges en fer par hyperabsorption digestive

Dysérythroïèses

Des maladies ayant une composante dysérythroïétique marquée sont associées à une surcharge en fer par hyperabsorption. Il s'agit des bêta-thalassémies intermédiaires, des alpha-thalassémies symptomatiques (encore appelées hémoglobinoses H), des déficits en pyruvate kinase, des dysérythroïèses congénitales de tous types (mais notamment du type I), des syndromes myélodysplasiques à moelle riche. Le turnover plasmatique du fer est largement accru dans ces maladies. Il y existe une accélération du recyclage du fer macrophagique vers l'érythroïèse, ce qui explique la fréquente discordance entre une ferritinémie peu augmentée au regard de l'importance réelle de la surcharge tissulaire en fer, en particulier hépatique. Pour cette raison, toute augmentation, même modeste, de la ferritine doit entraîner une mesure IRM de la concentration hépatique en fer dans toutes les maladies hémolytiques susceptibles d'hyperabsorption du fer.

Hémolyse érythrocytaire

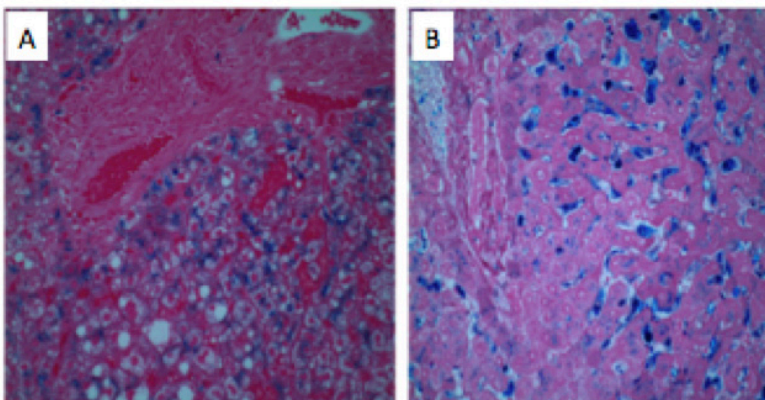
Il existe des surcharges en fer qui semblent associées de façon syndromique avec des maladies hémolytiques. C'est le cas de certaines stomatocytoses héréditaires et de certaines xérocytoses héréditaires. Nous ne ferons qu'évoquer les anémies associées à une érythropoïèse ferriprive malgré une surcharge en fer parfois importante, liée à un blocage du recyclage macrophagique (Aceruloplasminémie ou atranferrinémie congénitales par exemple), et donc de la biodisponibilité du fer pour l'hémoglobinoïèse. De même, la plupart des anémies sidéroblastiques congénitales développent à bas bruit une importante surcharge hépatique en fer.

Nous insisterons sur la xérocytose héréditaire, une maladie d'identification relativement récente, qui appartient au groupe des stomatocytoses. Elle constitue un piège diagnostique car l'hémolyse est parfaitement compensée : l'hémoglobine a une valeur normale voire élevée et la réticulocytose est augmentée. Il existe une macrocytose modérée peu spécifique et la densité des globules rouges, de même que la CCMH sont augmentées (hyperchromie). La saturation à 50 % de l'hémoglobine (P50) qui rend compte de l'affinité des globules rouges pour l'oxygène est diminuée, ce qui explique la bonne compensation de l'hémolyse. La surcharge en fer est progressive. En conséquence, ce ne sont pas les signes hématologiques mais plus souvent l'exploration des surcharges en fer qui décèlent ces pathologies devant un abaissement de l'haptoglobine et une réticulocytose augmentée.

LA DISTINCTION ENTRE HÉMOCHROMATOSE ET HÉMOSIDÉROSE

Classiquement, il était admis que l'hémochromatose se distingue de l'hémosidérose par une surcharge parenchymateuse hépatocytaire pour la première, et par une surcharge macrophagique pour la seconde. En réalité, cette distinction n'est pas systématique, et de plus en plus abandonnée car peu opératoire : il existe des maladies hémolytiques qui s'accompagnent d'une surcharge hépatocytaire et des surcharges génétiquement déterminées associées à une surcharge essentiellement macrophagique (cf. Figure 1.). De plus, l'ampleur de la surcharge entre en compte avec, par exemple dans la β thalassémie avec surcharge en fer majeure, une distribution pancellulaire du fer, aussi bien macrophagique (splénique ++) que parenchymateuse.

Figure 1. L'histologie du foie dans la surcharge en fer⁶



A. Dépôt de fer au niveau du périportal chez un patient atteint d'hémochromatose héréditaire.

B. Déposition étendue de fer dans les cellules de Kupffer chez un patient atteint de thalassémie majeure

MÉCANISMES DE LA SURCHARGE EN FER DANS LES MALADIES HÉMOLYTIQUES

Transfusion de concentrés de globules rouges

Les concentrés de globules rouges (CGR) sont de volume et de concentration variables. De façon générale, l'hématocrite d'une poche de transfusion sanguine se situe aux alentours de 65 %. Chaque gramme d'hémoglobine contient 3,4 mg de fer. Un concentré adulte doit contenir au minimum 40 g d'hémoglobine, mais

dépasse rarement 75 g, soit entre 135 et 250 mg de fer. On considère qu'une surcharge pathologique significative apparaît au-delà de 5 g de fer excédentaire chez un adulte, soit après 15 à 25 CGR. En conséquence, un patient atteint de myélodysplasie qui recevra de 2 à 3 CGR tous les mois va développer une surcharge en fer dès la fin de la première année de son traitement.

La quantité de fer mobilisée, que ce soit par une transfusion ou par une saignée, est calculée à l'aide d'une des formules suivantes :

- Volume mobilisé (ml)*Hte* 1,16
- Hb de la NFS (g/dl)* Volume mobilisé (ml)* 0,034
- Hb totale mobilisée en g*3,4

La méthode des saignées quantitatives, prend en compte l'ensemble des saignées réalisées pour réduire totalement la surcharge. Elle permet de calculer la quantité de fer cumulée soustraite. Le même calcul effectué pendant la phase d'entretien, à ferritine constante, permet d'évaluer la vitesse d'hyperabsorption du fer chez ces patients.

Les volumes cumulés de CGR transfusés sur l'année sont rapportés en millilitres par kilogrammes et par an. Un adulte aplasique splénectomisé, pour maintenir un taux d'Hb pré-transfusionnel à 9g/dl ne consomme pas plus de 180-200 ml/kg/an, et rarement moins de 100 ml/kg/an. Chez un patient non-splénectomisé, au-delà de 200 ml/kg/an, un mécanisme d'inefficacité transfusionnelle comme une allo-immunisation, un hypersplénisme ou un saignement doit être recherché.

Hyperabsorption digestive du fer

Un phénomène quasi-constant dans les dysérythroïèses

L'hyperabsorption est quasi-constante dans toutes les formes de dysérythroïèses congénitales ou acquises, à moelle riche. Seule fait exception, en raison de l'atrophie gastrique, la maladie de Biermer au cours de laquelle c'est une tendance à la carence en fer qui est observée. L'accumulation peut être majeure et peser sur le pronostic, même en l'absence de transfusion. L'absence de développement ou la régression « spontanée » de la surcharge doit faire suspecter un saignement pathologique, ou une hémosidérinurie.

La maladie hémolytique elle-même joue un rôle dans le développement de la surcharge en fer selon que le turnover du fer sera efficace ou inefficace. Un turnover efficace est retrouvé dans les maladies hémolytiques à moelle riche. Les pertes urinaires de fer et le degré d'hypersplénisme affectent aussi le turnover du fer.

Importance du turnover du fer

Il existe une production normale très importante de globules rouges ($2 \cdot 10^{11}/24h$), ce qui correspond à 20 à 25 mg de fer recyclé chaque jour en hémoglobine. Le turn-over augmente, jusqu'à décupler, au cours des maladies hémolytiques ou dysérythroïétiques, et peut parfois atteindre 30 fois la limite supérieure de la normale, soit 600 mg de fer par jour. Un don du sang de 500 ml contenant 200 mg de fer environ, les maladies les plus hémolytiques ou dysérythroïétiques auront un turnover du fer correspondant à 1, 2 ou 3 dons du sang par jour. Cette observation souligne que si les réticences à effectuer des phlébotomies chez les patients anémiques sont justifiées dans les anémies non régénératives, elles ne le sont pas dans les anémies très régénératives puisque la quantité de fer mobilisée par la saignée est insignifiante par rapport au turnover du fer par 24h, et a fortiori par semaine ou par mois.

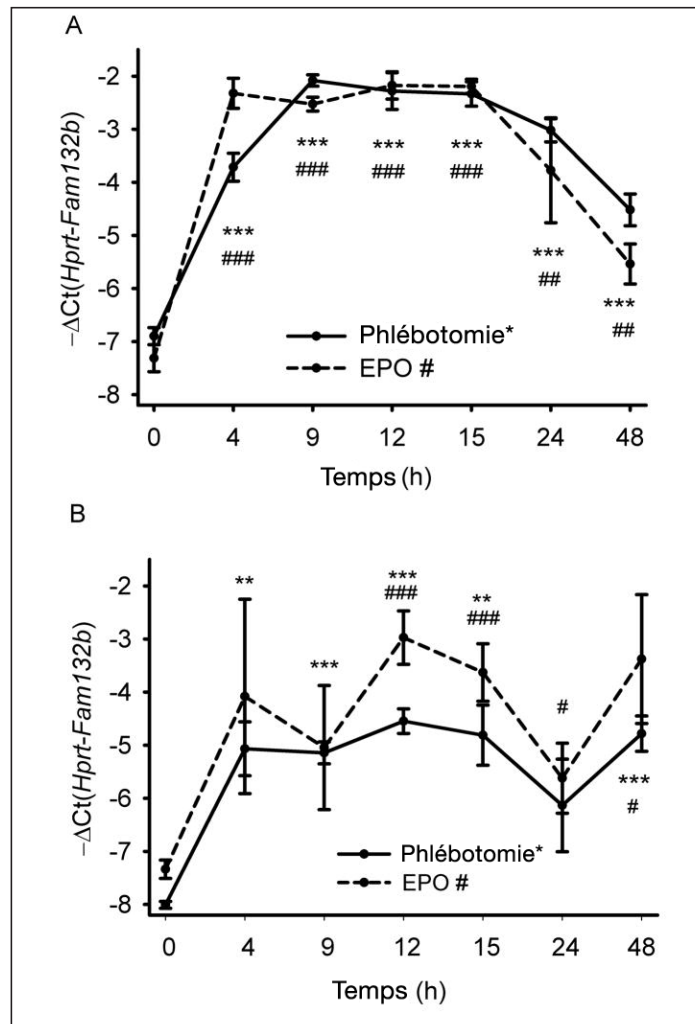
Érythroïèse et fer

L'augmentation du turnover est le fruit d'une adaptation efficace du métabolisme du fer qui est pourtant connu pour avoir une grande inertie. En effet dans les conditions normales, l'hémoglobinoïèse n'est jamais optimale. En d'autres termes la TCMH n'est pas à son maximum faute d'une biodisponibilité cellulaire optimale du fer. Ce phénomène introduit le concept d'érythroïèse ferriprive relative. En dehors des cas où

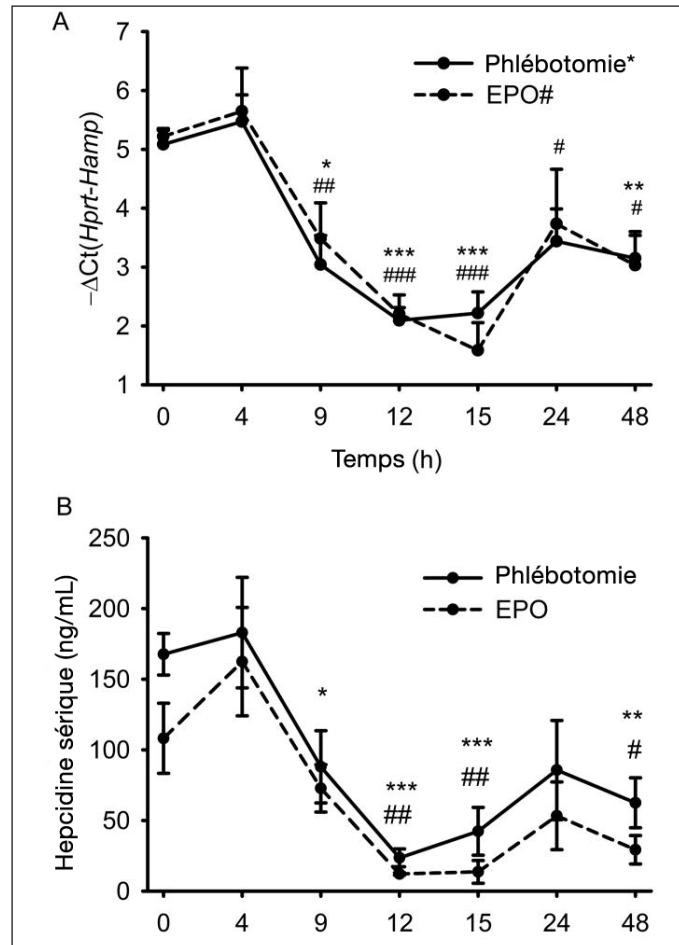
la biodisponibilité du fer est génétiquement augmentée, toute accélération du cycle cellulaire des précurseurs érythropoïétiques se traduit par une érythropoïèse sidéropénique relative plus marquée. La réaction inflammatoire accentue ce phénomène. Paradoxalement une érythropoïèse en sidéropénie relative peut coïncider avec une surcharge en fer.

Les progéniteurs érythroïdes stimulés et en phase de multiplication envoient un signal vers l'hépatocyte et modulent ainsi l'hepcidine, une hormone hyposidérémiante qui contrôle principalement l'absorption intestinale et le recyclage du fer par les macrophages ; et ce d'autant plus qu'ils ont une situation de sidéropénie relative plus marquée. Cette action passe en outre par l'érythroferrone, une protéine identifiée très récemment, qui est capable de réprimer la synthèse de l'hepcidine. Dans un travail récent¹, des investigateurs ont montré chez des souris que, 15 heures après phlébotomie ou administration d'EPO, la production de l'érythroferrone était augmentée (cf. Figures 2 A et B) et celle de l'hepcidine diminuée (cf. Figures 3 A et B). Ces modifications hormonales tendent à optimiser la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse.

Figure 2. Induction de l'ARNm Fam132b codant pour l'érythroferrone après phlébotomie ou administration d'EPO¹



L'ARNm de Fam132b dans la moelle osseuse (A) et la rate (B) chez les souris mâles de type sauvage C57BL/6 de 6 semaines est rapidement augmenté dans les 4 à 9 heures suivant la phlébotomie (ligne pleine) ou le traitement par EPO (ligne pointillée). Les deux graphes indiquent les moyennes \pm écart-types. © Kautz

Figure 3. Évolution des concentrations d'ARNm de l'hepcidine après phlébotomie ou administration d'EPO¹

A. Les taux d'ARNm Hamp, le gène codant l'hepcidine, ont été réduits en 9 heures avec un maximum 12 à 15 heures après phlébotomie (trait plein) ou traitement par EPO (ligne pointillée).

B. Les taux d'hepcidine sérique après phlébotomie et traitement par EPO reflètent les concentrations d'ARNm. Les deux graphes indiquent les moyennes ± écart-types. © Kautz

BÊTA-THALASSÉMIES MAJEURES ET INTERMÉDIAIRES

Physiopathologie de la maladie

Il existe un déficit de synthèse des chaînes bêta de l'hémoglobine qui entraîne un excès relatif de chaînes alpha non appariées. Les globines α non appariées qui sont instables et génératrices de radicaux libres entraînent un degré de dysérythropoïèse proportionnel à leur concentration. Une fraction importante des précurseurs érythropoïétiques entre en apoptose au stade d'érythroblastes polychromatophiles. C'est l'importance de cet avortement érythroïde médullaire qui détermine la gravité clinique de la maladie. Le programme transfusionnel mis en place poursuit plusieurs buts dont la disparition du retentissement physique de l'anémie, mais aussi le maximum de réduction de la masse cellulaire érythropoïétique et, dès lors de l'hyperabsorption digestive du fer. Quand le programme transfusionnel est insuffisant pour rétro inhiber la réaction érythropoïétique, l'accumulation du fer se fait conjointement par l'apport transfusionnel et par hyperabsorption. On voit qu'une politique de limitation des volumes de transfusion n'apporte aucun bénéfice concernant l'élément pronostique le plus grave chez ces patients : la surcharge secondaire en fer.

Place de la transfusion dans le traitement des bêta-thalassémies

En l'absence de transfusion, ces malades décédaient dans leurs 5 premières années. Malgré la mise en œuvre précoce, dans les années 1980, du traitement chélateur du fer par déféroxamine associé aux transfusions, ils

restaient souvent victimes de surcharges en fer cardiaques, léthales vers 15 ou 20 ans. À l'heure actuelle, l'espérance de vie est proche de 40 ans, parfois 50 ans, grâce à l'utilisation rationnelle des nouveaux chélateurs. Il demeure que la maladie entraîne toujours de nombreuses complications liées à la surcharge en fer, notamment la fibrose hépatique, qui évolue vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, mais aussi des atteintes cardiaques et endocriniennes.

Concentration et masse en fer hépatique

Une étude d'Angelucci et al. a montré que la concentration en fer hépatique est un indicateur fiable des réserves totales de fer de l'organisme chez les patients atteints de thalassémie majeure². Des mesures répétées de la concentration hépatique de fer peuvent ainsi permettre de quantifier l'accumulation progressive du fer chez les patients ayant une surcharge en fer transfusionnelle.

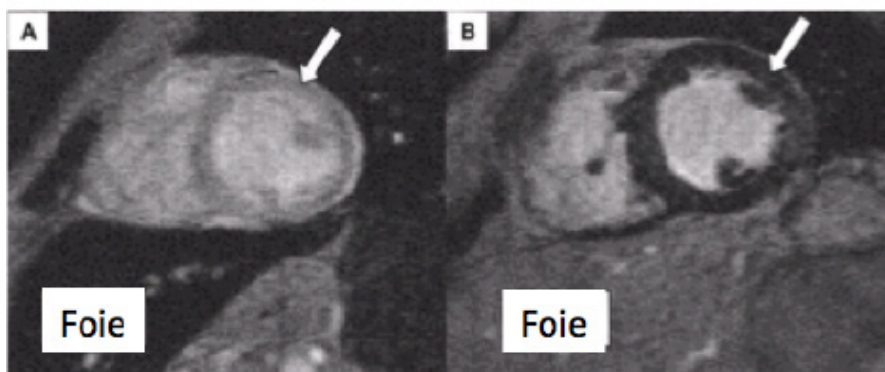
L'accumulation du fer peut dépasser les capacités de stockage du foie et, du fer non lié à la transferrine apparaît dans le plasma : il y a alors dépôt de fer dans d'autres organes comme le myocarde avec, pour conséquences, la survenue d'une cardiopathie progressive et décès précoce. Toutefois, une prise en charge appropriée permet aujourd'hui de maintenir le fer hépatique à des niveaux relativement bas et de prévenir l'apparition d'une surcharge myocardique.

IRM et surcharge en fer

Les méthodes IRM d'appréciation de la surcharge en fer intra hépatiques sont actuellement très clairement validées bien que non totalement standardisées. Elles dérivent de la propriété qu'ont la ferritine et l'hémossidérine de perturber le taux de relaxation transverse des protons^{3,4}. Cette approche est utilisée pour quantifier la concentration tissulaire (hépatique, cardiaque...) en fer. Pour le myocarde, la diminution du temps de relaxation en T2* indique une augmentation de la surcharge cardiaque, et une valeur inférieure à 20 ms est associée à une diminution pathologique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et à une augmentation du volume télésystolique alors qu'aucune anomalie de ces paramètres n'est observée quand le T2* est supérieur à 20ms⁵.

Il faut souligner que le fer hépatique étant plus facilement chélatable, il peut survenir une discordance entre les surcharges hépatique et cardiaque. Le foie peut être « blanchi » alors que le cœur reste surchargé (cf. Figure 4.). Sachant le poids de la surcharge cardiaque en fer sur le pronostic, la stratégie est de tenter de prévenir son apparition en fixant la limite inférieure de fer hépatique à 20 ms en T2* et à tout faire pour maintenir le patient au-dessus.

Figure 4. Résolution de la surcharge en fer hépatique associée à une persistance de la surcharge cardiaque⁷



A. Patient avec une surcharge en fer hépatique importante (le foie apparaît plus noir) alors que le cœur est moyennement surchargé.
B. À l'inverse, un patient avec une surcharge hépatique modérée présente une surcharge myocardique importante.

Anderson LJ, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22 (23): 2171-2179. doi: 10.1053/euhj.2001.2822. Traduit et reproduit avec permission d'Oxford University Press (OUP) pour le compte de la Société européenne de Cardiologie. OUP et la Société européenne de Cardiologie ne sont pas, du moins en aucune façon, responsables de l'exactitude de la traduction.

LES DRÉPANOCYTOSES HOMOZYGOTES

La drépanocytose est une des premières causes d'accident vasculaire cérébral (AVC) de l'enfant. L'approche thérapeutique et préventive principale consiste à mettre en place un programme transfusionnel qui permette de maintenir le taux d'hémoglobine S en dessous de 40 % ou 30 %. L'apport transfusionnel mensuel est réalisé soit par des échanges manuels ou, de préférence, par érythraphèses sur machine qui permettent de retarder la surcharge en fer. Les indications des échanges transfusionnels sont en fait multiples : les AVC et/ou la vasculopathie cérébrale évolutive, les défaillances organiques cardio-pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire), hépatique ou rénale, de greffes d'organe (rein, foie, cœur), les événements vaso-occlusifs graves (syndrome thoracique aigu, priapisme aigu, crise vaso-occlusive invalidantes par leur répétition et leur intensité chez les adultes jeunes), les ulcères de jambe invétérés et invalidants, les troubles psychiatriques graves avec crises vaso-occlusives répétées, les échecs, les refus ou les contre-indications de l'hydroxycarbamide.

LES TRAITEMENTS DE SURCHARGES EN FER SECONDAIRES

Schématiquement, le traitement chélateur de référence est la déféroxamine administrée en injections sous-cutanées par une pompe qui en délivre 40 à 50 mg/kg sur une dizaine d'heures par jour. Les autres agents chélateurs sont la déféripone et le déférasirox. Ils se sont substitués très largement à la déféroxamine en raison d'une bonne efficacité et surtout une bien meilleure acceptabilité par les patients. Le traitement le plus utilisé est le déférasirox à la dose moyenne de 20 à 30 mg/kg/jour per os. L'efficacité de chélation est équivalente à celle de la déféroxamine, mais son observance étant nettement meilleure, l'efficacité clinique l'est également.

Dans tous les cas où un programme de saignées peut être mis en place, ce traitement toujours efficace et peu ou pas toxique doit être privilégié.

BIBLIOGRAPHIE *(les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur pub Med)*

1. 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.
2. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med 2000;343:327-31.
3. Gandon Y, Olivié D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet 2004;363:357-62.
4. St-Pierre DH, Karelis AD, Cianflone K, et al. Relationship between ghrelin and energy expenditure in healthy young women. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:5993-7.
5. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2001;22:2171-9.
6. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:876–893
7. Anderson LJ et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. European Heart Journal. 2001 Dec;22(23):2171-9.