

Hémochromatose et transplantation hépatique

Karim Boudjema, Rennes

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ET SURCHARGES EN FER

L'hémochromatose est en règle associée à une cirrhose. La transplantation hépatique est le meilleur traitement de la cirrhose au stade d'insuffisance hépatique terminale ou lorsqu'elle se complique d'un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Premier bilan au début des années 2000

La place de la transplantation hépatique dans la prise en charge des surcharges en fer a été explorée très tôt. Les premières études^{1, 2}, publiées au début des années 2000, rapportaient que les surcharges en fer ne comptaient que pour 1 à 2 % des indications de greffes hépatiques. Elles montraient aussi l'absence de récurrence de la surcharge en fer dans les greffons. En outre, des foies surchargés en fer provenant de patients donateurs atteints d'hémochromatose génétique et transplantés chez des patients sans hémochromatose perdaient lentement leur surcharge en fer.

Cependant, la survie des greffés porteurs d'une hémochromatose génétique semblait moins bonne que celle des greffés porteurs d'une hépatopathie chronique. Ces résultats méritent d'être revisités à la faveur des progrès importants de la transplantation hépatique. En effet les courbes de survie des patients transplantés depuis 1990 fournies par l'Agence de la biomédecine montrent que la survie des malades s'est considérablement améliorée avec le temps. Les résultats des transplantations hépatiques réalisées entre 1990 et 1994 étaient très inférieurs à ceux des greffes effectuées entre 2011 et 2014³.

Hémochromatose et transplantation hépatique

Transplantation hépatique et hémochromatose compliquée d'un CHC sur cirrhose

La découverte d'un CHC au cours de la surveillance échographique d'une hémochromatose est la première porte d'entrée pour l'indication de greffe hépatique.

Les indications de la transplantation hépatique chez les malades porteurs d'une fibrose hépatique ou d'une cirrhose compliquée d'un CHC, cadre dans lequel entrent les malades porteurs d'une hémochromatose génétique compliquée d'un CHC, tiennent compte du nombre et de la taille des nodules.

Il n'y a pas d'indication à greffer quand le carcinome hépatocellulaire unique fait moins de 2 cm de diamètre. En 2012, C. Duvoux et al. ont proposé « le modèle AFP » à partir de l'expérience française de transplantation

pour CHC. Le score AFP est calculé à partir des 3 caractéristiques de la tumeur facilement accessibles en préopératoire : taille, nombre des nodules et taux d'alpha-fœto-protéine (AFP) (cf. Tableau 1.)⁴. Un score AFP supérieur à 2 rend la greffe futile en raison du risque élevé de progression de la maladie après la greffe.

Tableau 1. Score AFP⁴

Paramètres	Classe	Score
Taille	> 3cm	0
	3 - 6 cm	1
	< 6 cm	4
Nombre de nodules	≤ 3	0
	≥ 4	2
AFP (ng/ml)	≤ 100	0
	100 - 1000	2
	≥ 1000	3

AFP : alpha-fœto-protéine

Transplantation hépatique et hémochromatose compliquée de cirrhose

Le niveau de l'insuffisance hépatocellulaire constitue la deuxième possibilité d'entrée de l'hémochromatose génétique dans la transplantation hépatique.

Toutes les insuffisances hépatiques, quel que soit leur stade, ne sont pas des indications pour une greffe hépatique. Elles concernent essentiellement les insuffisances hépatocellulaires graves, dont le score MELD (Model for End-stage Liver Disease) est compris entre 16 et 35. En deçà, la greffe est inutile en raison d'un risque postopératoire de décès supérieur à celui qu'impose l'évolution spontanée de la maladie. Au-delà d'un MELD à 35, la greffe est à très haut risque en raison du très mauvais état général des patients et, si le bénéfice de la transplantation pourrait être réel à un niveau individuel, il est plus discutable si l'on raisonne en termes de santé publique.

Maladies métaboliques héréditaires

La volonté de traiter une maladie métabolique héréditaire constitue la troisième voie d'entrée de l'hémochromatose génétique dans la transplantation, même si celle-ci ne constitue pas actuellement une indication. La transplantation peut être justifiée dans trois situations :

- **Déficit de synthèse extra-hépatique associée à une destruction du parenchyme hépatique**

L'exemple le plus caractéristique en est donné par le déficit en alpha-1-antitrypsine. La transplantation hépatique va traiter la défaillance hépatique, mais ne corrige pas le déficit enzymatique.

- **Déficit de synthèse hépatique associé à une défaillance extra-hépatique**

C'est le cas de l'amyloïdose familiale dans laquelle la synthèse d'une transthyréine anormale aboutit à une neuropathie responsable du décès du patient. La transplantation hépatique corrige le déficit et assure la production d'une transthyréine normale. La neuropathie ne s'aggrave plus et s'améliore même lorsque la maladie est prise en charge à un stade précoce.

• **Déficit de synthèse hépatique associé à une défaillance hépatique**

Cette situation est retrouvée dans la glycogénose de types I, II ou IV. La transplantation hépatique traite la défaillance hépatique et corrige le déficit. C’est dans ce cadre que la transplantation hépatique peut être d’un apport dans l’hémochromatose génétique.

INTÉRÊT DE LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE DANS L’HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE

La surcharge en fer de l’hémochromatose génétique est due à un déficit de production de l’hepcidine par le foie. Le remplacement du foie malade par un foie sain est, théoriquement, capable de corriger le déficit de synthèse de l’hepcidine et de rétablir un métabolisme du fer normal.

Nous avons mené une étude rétrospective en vue d’évaluer la sécrétion d’hepcidine et la charge en fer après transplantation hépatique⁵. Les patients (n = 18), homozygotes pour la mutation C282Y du gène HFE, âgés de 48,7 ± 7 ans en moyenne au moment du diagnostic, avaient reçu une transplantation hépatique entre 1999 et 2008 à 56 ± 7 ans d’âge moyen.

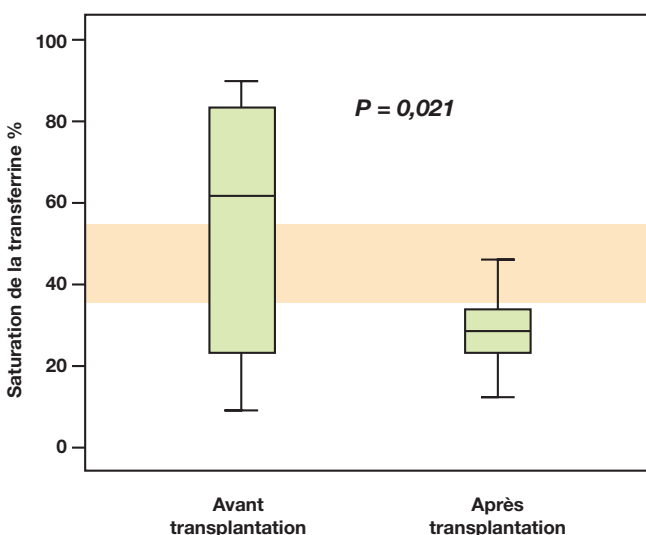
Les indications pour la transplantation étaient un CHC dans 16/18 cas, une défaillance hépatique dans un cas et une hamartomatose hépatique diffuse dans l’autre. Les scores **MELD** au moment de la greffe étaient inférieurs à huit dans 16/18 cas. La survie à un an était de 83,3 % et de 66,6 % à 5 ans.

Les concentrations de fer sérique, d’hepcidine sérique et de fer hépatique ont été déterminées avant la transplantation et à la fin du suivi d’une durée médiane de 57 mois.

L’analyse du bilan en fer après la transplantation a montré les éléments suivants : 1) avant la greffe, sept patients avaient une ferritine inférieure à 50 µg/l, l’hepcidine était effondrée chez neuf patients et à la limite basse de la normale chez deux autres. 2) En post greffe, onze patients, dont aucun n’avait eu de traitement par saignée depuis la greffe, ont pu avoir une réévaluation de leur charge en fer à distance de la chirurgie. Tous avaient une saturation de la transferrine normale (cf. Figure 1.). La ferritine sérique moyenne était de 185 (± 99) µg/l (cf. Figure 2.). Neuf patients n’avaient aucune surcharge hépatique en fer à l’IRM, 1 avait encore une surcharge minimale (70 µmol/g) en lien avec une hépatosidérose métabolique et un avait une surcharge hépatique nette (180 µmol/g) liée à l’existence d’une maladie de Minkowski-Chauffard.

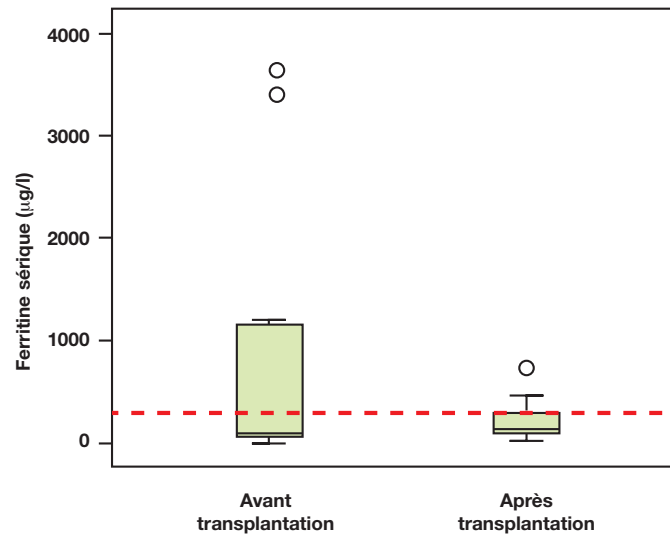
En post greffe, l’hepcidine était normale chez dix patients (cf. Figure 3.) et basse chez un seul qui présentait une anémie par carence martiale.

Figure 1. Comparaison de la saturation de la transferrine avant et après greffe



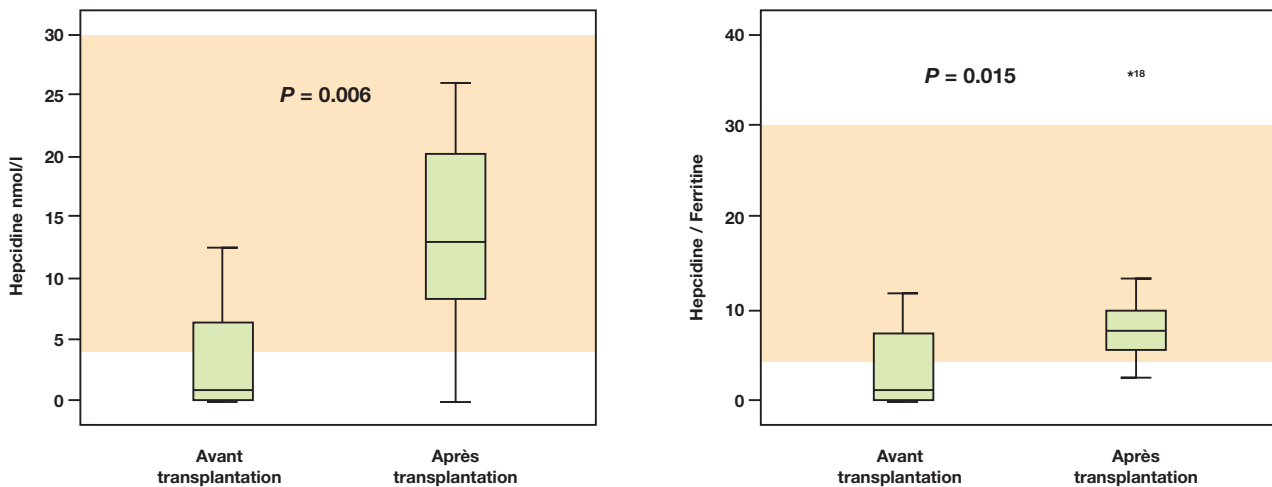
Avant transplantation, bien que les patients (n = 18) avaient été traités pour la plupart, la saturation de la transferrine était élevée avec une valeur moyenne de 62 %. Après la transplantation (n = 11) et en dépit de l’absence de traitement, la saturation de la transferrine était significativement plus basse, à 28 % en moyenne. Aucun patient n’avait une saturation de la transferrine supérieure à 50 %.

Figure 2. Comparaison de la ferritine sérique avant et après greffe



La plupart des patients (n = 18) étaient sous traitement avant la transplantation et cinq patients seulement avaient une ferritine sérique supérieure à 1000 µg/l. Après transplantation et en dépit de l'absence de traitement d'entretien par phlébotomie, seulement 2/11 patients avaient une ferritine sérique au-dessus de la normale.

Figure 3. Comparaison des concentrations sériques d'hepcidine et du rapport hepcidine/ferritine avant et après greffe



Avant transplantation, les taux d'hepcidine sérique étaient faibles avec une valeur médiane de 1,6 nmol/l pour une plage normale comprise entre 4 et 30 (n = 18). Après transplantation hépatique, le niveau d'hepcidine sérique s'est établi à une valeur médiane de 13,2 nmol/l (n = 11).

Le ratio hepcidine/ferritine permet la normalisation de la valeur absolue de la sécrétion d'hepcidine par rapport au stock de l'organisme représenté par la ferritine. Avant transplantation, le ratio était de 0,35 pour une plage normale comprise entre 4 et 30 (n = 18). Après la transplantation hépatique, le ratio était significativement augmenté avec une valeur médiane de 6,9, dans la plage de normalité (n = 11).

CONCLUSION

Dans l'hémochromatose HFE, la transplantation hépatique normalise la sécrétion d'hepcidine et permet donc de guérir l'expression phénotypique de la maladie c'est-à-dire la charge en fer.

Aujourd'hui, les indications de la transplantation hépatique restent limitées au traitement de la cirrhose grave et du carcinome hépatocellulaire et ne concernent pas le traitement du déficit génétique sachant que sont disponibles des traitements efficaces et moins dangereux.

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

1. Crawford DH, Fletcher LM, Hubscher SG, et al. Patient and graft survival after liver transplantation for hereditary hemochromatosis: Implications for pathogenesis. Hepatology 2004;39:1655-62.
2. Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, et al. Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. Gastroenterology 2005;129:494-503.
3. Agence de la biomédecine. Rapport scientifique et médical 2015. Courbe de survie du receveur hépatique selon la période de greffe (1990-2014). Page disponible à : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/ldtf.htm>. Consultée le 01.02.2017.
4. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -feto-protein improves the performance of Milan criteria. Gastroenterology 2012;143:986-94.
5. Bardou-Jacquet E, Philip J, Lorho R, et al. Liver transplantation normalizes serum hepcidin level and cures iron metabolism alterations in HFE hemochromatosis. Hepatology 2014;59:839-47.