

Prévention et traitement des surcharges en fer

Oliver Rosmorduc, Paris

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

A partir de trois exemples de surcharges en fer, d'origines génétique, métabolique et hématologique, nous allons voir qu'il est possible de parvenir à une personnalisation de la prise en charge des patients.

SURCHARGES EN FER D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Facteurs de variations de l'expression clinique de la surcharge en fer

Selon les mutations en cause

Les différentes formes de surcharge en fer peuvent être regroupées en fonction du mécanisme physiopathologique en cause.

Un premier groupe comprend les anomalies génétiques responsables d'une augmentation de l'influx cellulaire en fer. Celles-ci concernent l'HFE (6p21-R), le récepteur 2 de la transferrine (7q22-R), l'hepcidine (19q13-R), l'hémojuvélène (1p21-R). À l'intérieur de ce groupe, des surcharges de survenue très précoce, au cours des première et seconde décennies, impliquent des mutations des gènes codant pour l'hepcidine et l'hémojuvélène. Des surcharges de révélation plus tardive, durant les troisième et quatrième décennies, sont associées à des mutations des gènes de l'HFE et du récepteur 2 de la transferrine.

Un deuxième groupe comprend les anomalies de la ferroportine (2q32-D) qui s'accompagnent d'une diminution de l'efflux cellulaire de fer et induisent des surcharges de survenue plus tardive, vers les quatrième et cinquième décennies.

Il existe donc une hétérogénéité du tableau de surcharge en fer avec des âges de survenue très différents selon la mutation en cause. Des raisons purement génétiques ont ainsi des conséquences majeures sur les modalités du dépistage et les conséquences cliniques de cette surcharge.

Selon les mutations associées

L'hepcidine, un peptide sécrété par le foie en réaction aux surcharges en fer, joue un rôle central dans toutes les anomalies génétiques. Sa fonction est de diminuer l'absorption intestinale du fer et d'augmenter le stockage du fer dans les macrophages. Des mutations de l'hepcidine ont été retrouvées dans différents cas d'hémochromatose juvénile familiale¹. Sur le plan physiopathologique, des travaux récents^{2, 3} montrent que l'hepcidine est principalement sous le contrôle de l'hémojuvélène et, de façon probablement moins directe, de la protéine HFE, ce qui explique les variations de phénotype liées à des mutations des deux gènes correspondants.

Des études françaises ont montré que des mutations hétérozygotes sur le gène de l'hepcidine ou de l'hémojuvéline peuvent favoriser un phénotype plus sévère de l'hémochromatose liée à l'HFE^{4,5}.

Récemment, une équipe française a montré une association entre la surcharge en fer majeure et le variant GNPAT p D519G au cours de l'hémochromatose C282Y homozygote⁶. Pour un même génotype C282Y homozygote, certaines familles présenteront une surcharge en fer sévère alors qu'elle restera très limitée dans d'autres. La survenue d'une surcharge en fer sévère chez les patients C282Y homozygotes était associée dans 70 à 80 % des cas à la présence du variant GNPAT p D519G. Ce dernier était en revanche totalement absent chez les personnes C282Y homozygotes sans surcharge en fer. La fréquence allélique de GNPAT p D519G est de 20,6 %.

Les investigateurs ont en outre démontré que l'inhibition de GNPAT par un ARN interférent, siRNA (pour small interfering RNA) aboutit à une suppression quasi complète de l'hepcidine : l'hepcidine déjà abaissée dans l'hémochromatose homozygote C282Y est encore diminuée avec l'inhibition de GNPAT.

La mise en évidence du rôle de ces modulateurs de la surcharge en fer présente un grand intérêt pronostique et devrait permettre de sélectionner les patients particulièrement à risque de développer des formes très sévères, compliquées, de survenue précoce.

Selon la pénétrance de l'homozygotie C282Y

La pénétrance de la mutation HFE C282Y est le troisième facteur de variabilité du phénotype.

La mutation C282Y est une anomalie caractéristique de l'hémochromatose associée de façon constante à une diminution de l'hepcidine. Dans les premières séries publiées, la pénétrance clinique de la maladie semblait élevée. Adams, en 1997, retrouvait ainsi que 30 % seulement des patients homozygotes n'avaient aucun signe clinique⁷.

D'autres études ont trouvé une pénétrance biochimique élevée mais une pénétrance clinique beaucoup plus faible. L'étude américaine de Beutler, qui a porté sur plus de 41 000 sujets, a ainsi abouti à une pénétrance clinique de 13 % seulement⁸. Les autres génotypes, en particulier C282Y/H63D, ont des pénétrances plus faibles avec moins de 5 % des patients porteurs qui vont développer une surcharge en fer significative⁹.

Selon la présence de facteurs non génétiques influençant l'absorption du fer

L'expression clinique de l'hémochromatose liée à HFE apparaît dépendre d'un grand nombre de facteurs environnementaux, pharmacologiques et physiopathologiques, qui influencent l'absorption intestinale du fer et vont ainsi être à l'origine de variations dans la constitution de la surcharge, l'âge de sa survenue et de son dépistage, sa sévérité et son traitement.

L'intervention des facteurs suivants a été démontrée : la quantité et la qualité de fer alimentaire (ferreux, ferrique, hème, ferritine, hémosidérine) ; des agents réducteurs comme la vitamine C ou des chélateurs comme les tanins, les polyphénols, les tétracyclines, l'hydroxycarbamide ; la quantité de liquide absorbée ; des molécules modifiant le transport du fer au niveau de l'entérocyte et du cardiomyocyte comme la nifédipine ; des facteurs modifiant la solubilisation du fer sous forme d'ions ; les modificateurs du pH gastrique ; les modulateurs des transporteur de fer comme le DMT1, la ferroportine et la transferrine ou de l'hepcidine ; la gastrectomie ; les maladies inflammatoires infectieuses ; l'âge ; les apports exogènes de fer.

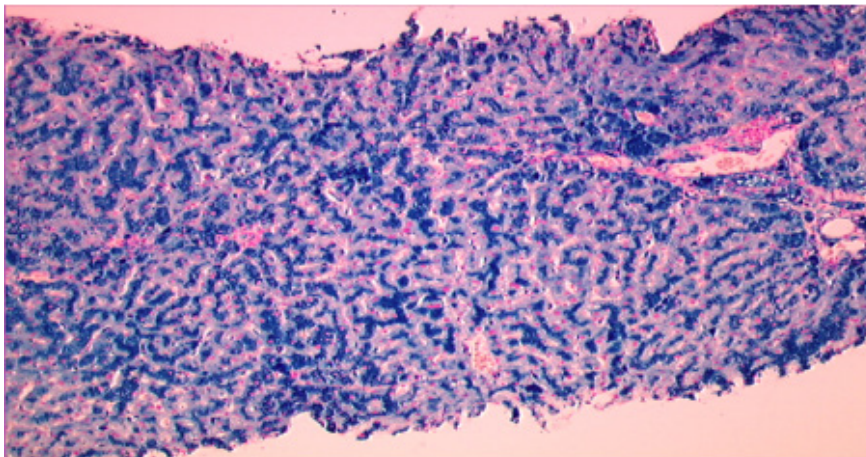
Il a ainsi, par exemple, été montré que le traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) entraîne une inhibition des ferriréductases extracellulaires et endosomales intestinales et donc une diminution de l'absorption du fer¹⁰. Une étude récente a montré que la prise d'IPP permet une diminution du nombre de saignées chez le patient avec hémochromatose héréditaire¹¹.

Prise en charge de la surcharge en fer au cours de l'Hémochromatose

Le diagnostic de la surcharge en fer

La preuve de la surcharge en fer est apportée par l'histologie, avec la coloration de Perls d'une biopsie hépatique (cf. Figure 1.), ou par l'IRM. Il est admis qu'il existe un risque d'hémochromatose primitive ou secondaire dès lors que la surcharge excède 125 μ moles de fer par gramme de foie (7mg/g). Le risque de fibrose hépatique ou de cirrhose chez les patients atteints d'hémochromatose génétique est élevé au delà de 331 μ moles de fer par gramme de foie (18 mg/g)¹¹. Le diagnostic de surcharge hépatique en fer doit donc être posé avant que soient atteints des taux associés à un risque de cirrhose grave ou compliquée, voire d'hépatocarcinome.

Figure 1. Surcharge en fer hépatique au cours de l'Hémochromatose : coloration de Perls d'une biopsie hépatique



Les recommandations pour la prise en charge de la surcharge en fer

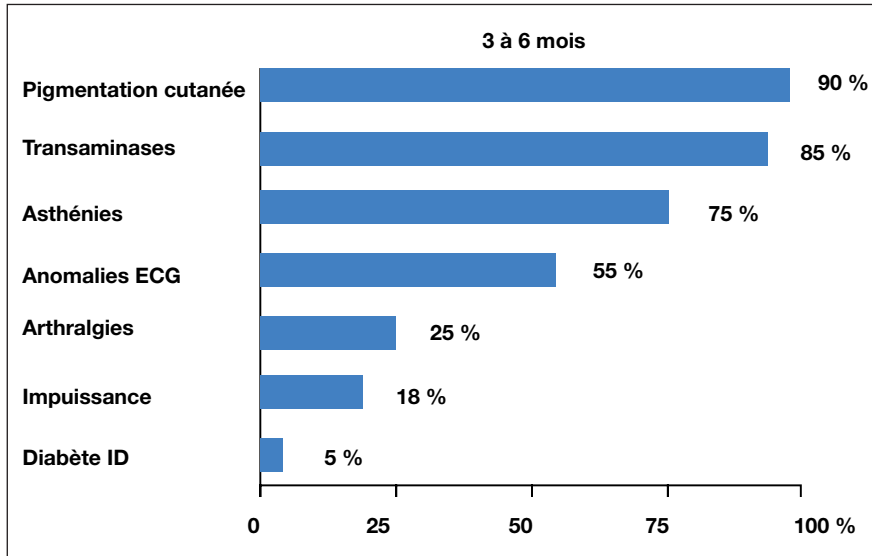
Les recommandations 2010 de la European Association for the Study of the Liver (EASL)¹³ pour la prise en charge de l'hémochromatose HFE préconisent la mise en place d'un programme de saignées en présence d'une surcharge en fer. Seule une surveillance annuelle est recommandée chez les patients homozygotes C282Y sans évidence de surcharge en fer, un traitement étant institué en cas d'augmentation anormale de la ferritinémie. Les complications (cirrhose hépatique, diabète, arthropathie, hypogonadisme, PCT) doivent être prises en charge indépendamment du fait que l'hémochromatose en soit ou non la cause sous-jacente et qu'il existe un soulagement ou une amélioration symptomatique avec la phlébotomie.

Les recommandations 2005 de la Haute autorité de santé¹⁴ pour la prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE organise la prise en charge en fonction d'une classification en stades échelonnés de 0 (pas de symptôme, saturation de la transferrine [CS-Tf] < 45 %, ferritinémie normale) à 4 (phase d'expression clinique, CS-Tf > 45 %, hyperferritinémie, présence de complications). Seule une surveillance (interrogatoire, examen clinique, ferritinémie et CS-Tf) est indiquée au stade 0 (une fois tous les trois ans) et au stade 1 (une fois par an). À partir du stade 2, la présence d'une hyperferritinémie justifie un traitement par phlébotomies avec une ferritinémie cible inférieure ou égale à 50 μ g/l. La fréquence des saignées en traitement d'entretien est variable, tous les 2, 3 ou 4 mois en fonction des patients.

Efficacité du traitement par saignée

Un programme de saignées va permettre au patient de bénéficier d'un certain nombre de résultats positifs encourageants : la pigmentation, les transaminases, l'asthénie, les anomalies de l'ECG peuvent le plus souvent être améliorées. Le soulagement des arthralgies est beaucoup plus rare et il n'y a pratiquement jamais d'amélioration du diabète insulino-dépendant et de l'impuissance établis (cf. Figure 2.)¹⁵. Les saignées ont un effet bénéfique sur la fibrose hépatique qui peut régresser, sauf chez les patients avec gammaglobulines et prothrombine élevées et taux plaquettaire bas témoignant d'une cirrhose avancée¹⁶.

Figure 2. Efficacité du traitement par saignées¹⁵



La question de l'intérêt des saignées chez les hémochromatoses C282Y avec ferritinémie modérée peut toutefois se poser. Une étude de cohorte australienne a montré qu'au moins 28 % des hommes et 1 % des femmes C282Y homozygotes développent des complications sévères (cirrhose, diabète ou cardiomyopathie) liées à la surcharge en fer¹⁷. Mais, la même équipe a montré que les homozygotes C282Y avec ferritinémie inférieures à 1000 µg/l ont un risque faible de développer des signes et des symptômes associés à l'hémochromatose¹⁸. Un essai en simple aveugle actuellement en cours compare l'évolution de patients avec ferritinémie modérée, comprise entre 300 et 1000 µg/l, traités par érythrocytaphérèse (traitement actif) ou plasmaphérèse (témoins). Ses résultats devraient permettre de savoir s'il y a un intérêt à procéder à des saignées dans cette population.

Intérêt des chélateurs du fer

Les chélateurs présentent un intérêt chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'une phlébotomie en raison d'une mauvaise tolérance ou d'une contre-indication pour anémie, maladie cardiaque sévère ou accès veineux difficile.

Une étude française a évalué le déferasirox chez des patients atteints d'hémochromatose. Après avoir reçu pendant 48 semaines 5, 10 et 15 mg/kg/jour de déferasirox, les concentrations médianes de ferritine sérique étaient diminuées de 63,5 %, 74,8 % et 74,1 % respectivement. La ferritine sérique médiane était inférieure à 250 µg/l dans tous les groupes. Les effets indésirables étaient généralement dose-dépendants, les plus courants étant de la diarrhée, des maux de tête et des nausées. Les investigateurs ont conclu qu'une dose de 10 mg/kg/jour de déferasirox paraît la plus appropriée en termes d'efficacité et de tolérance dans cette population de patients¹⁹.

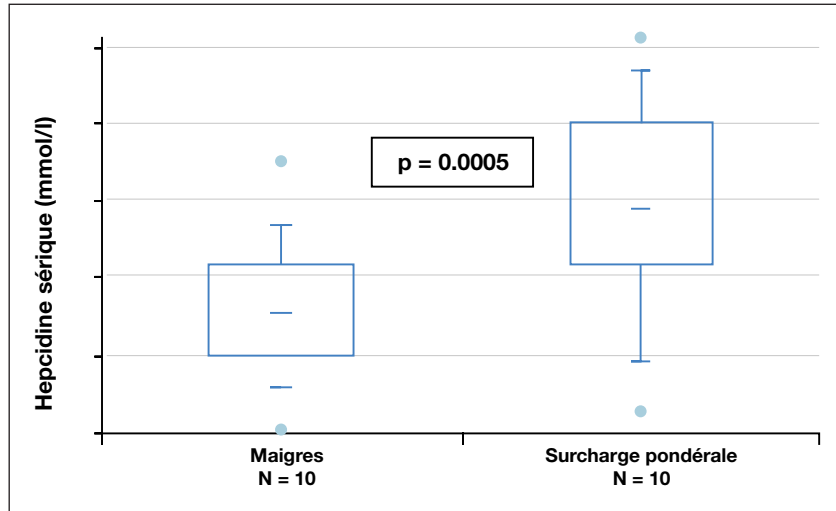
LES SURCHARGES EN FER D'ORIGINE MÉTABOLIQUE

La constatation d'une ferritinémie élevée associée à un coefficient de saturation de la transferrine bas doit faire évoquer une autre origine que l'hémochromatose primitive. Dans cette situation, une faible surcharge hépatique en fer objectivée par l'IRM évoquera une hépatosidérose d'origine dysmétabolique. Une surcharge hépatique élevée suggèrera une anomalie de la ferroportine ou une acéroléoplasminémie et une absence de surcharge hépatique, un syndrome d'hyperferritinémie cataracte ou la maladie de Gaucher.

La prise en charge de la surcharge hépatique en fer consécutive à une anomalie de la ferroportine est très proche de celle de l'hémochromatose et repose sur la phlébotomie associée à la surveillance de l'hémoglobine et de la ferritine, avec une ferritinémie cible de 30 à 50 µg/l.

Celle des syndromes dysmétaboliques fait aussi appel à la phlébotomie associée à une surveillance de l'hémoglobine et de la ferritinémie. La prise en charge comporte également celle du syndrome métabolique. On notera qu'une étude²⁰ a montré que chez les femmes homozygotes C282Y, un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 28 kg/m² est associé à une moindre quantité de fer retirée par la phlébotomie. Un IMC élevé paraît ainsi intervenir sur l'expression phénotypique de l'homozygotie C282Y, cet effet passant probablement par une augmentation des taux circulants d'hepcidine (cf. Figure 3).

Figure 3. Moindre surcharge en fer chez les femmes obèses C282Y homozygotes : rôle de l'hepcidine²⁰



Dans les stéatoses hépatiques non alcooliques (NASH), la diminution de la ferritine par la phlébotomie n'améliore pas les enzymes hépatiques, la stéatose hépatique ou la résistance à l'insuline²¹. Les saignées n'ont également aucun effet sur l'inflammation hépatique au cours des NASH²².

Chez les patients atteints d'hypersidérose dysmétabolique, la diminution du fer par saignées (ferritinémie ≤ 50 μ g/l) n'améliore pas les paramètres métaboliques et hépatiques et n'est pas aussi bien tolérée qu'escompté⁶.

SURCHARGE EN FER DES HÉMOGLOBINOPATHIES

La surcharge en fer liée à l'absorption intestinale est majorée par les transfusions chez les patients thalassémiques. Il existe une relation entre la surcharge en fer hépatique et la surcharge en fer cardiaque avec un risque cardiovasculaire associé élevé¹².

Les différentes stratégies de prise en charge préconisées sont basées sur la ferritinémie, la concentration hépatique en fer (CHF) établie par IRM, le nombre de transfusions et l'IRM cardiaque (T2*). En général, le traitement chélateur est initié après transfusion de plus de 10 à 20 culots globulaires ou lorsque la ferritine est supérieure à 1000 μ g/l ou lorsque la CHF est supérieure à 7 mg/g en raison d'un risque de mort d'origine cardiaque associé à une CHF supérieure à 12 mg/g.

La déféroxamine (DFO) est préconisée dans les surcharges modérées (ou déferasirox [DFX] si intolérance à DFO ou déféripnone [DFP] si intolérance à DFX). Un traitement intensif par DFO ou une association DFO plus DFP est recommandé dans les surcharges sévères. Dans les atteintes cardiaques établies par l'IRM T2*, un T2* > 20 ms justifie un traitement par DFO ou DFP > DFX, un T2* entre 10 et 20 ms un traitement par DFO plus DFP et un T2* < 10 ms un traitement par DFO intensif plus DFP.

PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

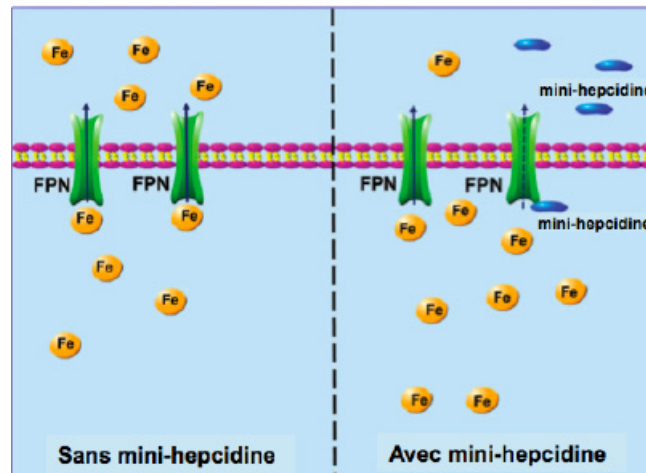
Les chélateurs actuels bénéficient d'améliorations avec de nouvelles galéniques, l'utilisation d'associations et des agents permettant une redistribution du fer vers l'hématopoïèse. De nouveaux agents chélateurs sont moins néphrotoxiques.

Parallèlement, il conviendrait de diminuer les besoins transfusionnels. Dans cette perspective, des molécules ciblant l'enzyme JAK2 semblent constituer une approche prometteuse dans le traitement des troubles de l'hématopoïèse. De la même façon, le sotatercept, une protéine de fusion du récepteur de l'activine de type IIA, permet une réduction de la charge de transfusion chez les patients atteints de bêta-thalassémie.

L'hepcidine constitue à l'évidence une cible de choix. Des agents inducteurs de l'hepcidine antagonistes de Tmprss6 et agonistes de BMP6, sont actuellement en développement.

Des agents capables d'induire la dégradation ou de diminuer la ferroportine sont également en cours de développement. D'importants efforts de recherche sont consacrés au développement de molécules dérivées de l'hepcidine pour traiter les hypohepcidinémies (cf. Figure 4.)²³.

Figure 4. Mini-hepcidines et autres inducteurs de l'hepcidine²³



Des molécules dérivées de l'hepcidine (mini-hepcidine) permettraient de traiter l'hypohepcidinémie. D'autres pistes sont en cours d'évaluation avec PR65 ou PR73SH (dégradation de la ferroportine in vitro et in vivo), Genistein (isoflavone, induction de l'hepcidine), la progestérone et mifépristone (diminution de la ferroportine), les agonistes de BMP6 (induction de l'hepcidine). FPN : ferroportine. © J Liu

CONCLUSION

La surveillance et l'initiation du traitement des surcharges en fer pourraient être personnalisés en fonction de facteurs de risque individuels.

Le traitement des surcharges en fer sévères permet de prévenir les complications essentiellement hépatiques, endocriniennes et cardiaques.

Le traitement d'entretien permet d'éviter la récurrence. Dans ce contexte, de nouvelles approches thérapeutiques, orales notamment, sont à l'étude.

Il n'y a pas de traitement prophylactique actuellement validé en l'absence de surcharge en fer significative et documentée.

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

1. Roetto A, Daraio F, Porporato P, et al. Screening hepcidin for mutations in juvenile hemochromatosis: identification of a new mutation (C70R). Blood 2004;103:2407-9.
2. Huang FW, Pinkus JL, Pinkus GS, Fleming MD, Andrews NC. A mouse model of juvenile hemochromatosis. J Clin Invest 2005;115:2187-91.
3. Niederkofler V, Salie R, Arber S. Hemojuvelin is essential for dietary iron sensing, and its mutation leads to severe iron overload. J Clin Invest 2005;115:2180-6.
4. Jacolot S, Le Gac G, Scotet V, Quere I, Mura C, Ferec C. HAMP as a modifier gene that increases the phenotypic expression of the HFE pC282Y homozygous genotype. Blood 2004;103:2835-40.
5. Le Gac G, Scotet V, Ka C, et al. The recently identified type 2A juvenile haemochromatosis gene (HJV), a second candidate modifier of the C282Y homozygous phenotype. Hum Mol Genet 2004;13:1913-8.
6. Lainé F, Ruivard M, Loustaud-Ratti V, et al. Metabolic and hepatic effects of bloodletting in dysmetabolic iron overload syndrome: A randomized controlled study in 274 patients. Hepatology 2017;65:465-74.
7. Adams PC, Deugnier Y, Moirand R, Brissot P. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis. Hepatology 1997;25:162-6.
8. Beutler E, Felitti V, Koziol J, Ho N, Gelbart T. Penetrance of 845G > A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet 2002;359:211-8.
9. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. Hepatology 2009;50:94-101.
10. Handa P, Kowdley KV. A Proton Pump Inhibitor a Day Keeps the Iron Away. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:153-5.
11. van Aerts RM, van Deursen CT, Koek GH. Proton Pump Inhibitors Reduce the Frequency of Phlebotomy in Patients With Hereditary Hemochromatosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:147-52.
12. Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients at the Beginning of the 21st Century. Drugs 2016;76:741-57.
13. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010;53:3-22.
14. HAS. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1). Synthèse des recommandations. Juillet 2005.
15. Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. Gastroenterology 1996;110:1107-19.
16. Bassett ML, Halliday JW, Powell LW. Value of hepatic iron measurements in early hemochromatosis and determination of the critical iron level associated with fibrosis. Hepatology 1986;6:24-29.
17. Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, et al. Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. N Engl J Med 2008;358:221-30.
18. Allen KJ, Bertalli NA, Osborne NJ, et al. HFE Cys282Tyr homozygotes with serum ferritin concentrations below 1000 microg/L are at low risk of hemochromatosis. Hepatology 2010;52:925-33.
19. Phatak P, Brissot P, Wurster M, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. Hepatology 2010;52:1671-779.
20. Desgrippes R, Lainé F, Morcet J, et al. Decreased iron burden in overweight C282Y homozygous women: Putative role of increased hepcidin production. Hepatology 2013;57:1784-92.
21. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. Hepatology 2015;61:1555-64.
22. Beaton MD, Chakrabarti S, Adams PC. Inflammation is not the cause of an elevated serum ferritin in non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol 2014;13:353-6.
23. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Hpcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders: A Systematic Review. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3150.