

Le fer comme cible thérapeutique : nouveaux horizons

Pierre Brissot

► **To cite this version:**

Pierre Brissot. Le fer comme cible thérapeutique : nouveaux horizons. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, Elsevier Masson, 2019, 203 (6), pp.413-414. 10.1016/j.banm.2019.06.001 . hal-02310284

HAL Id: hal-02310284

<https://hal-univ-rennes1.archives-ouvertes.fr/hal-02310284>

Submitted on 25 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

EDITORIAL

Pierre BRISSOT

Professeur émérite de médecine, Université de Rennes 1, Institut NuMeCan, Inserm U-1241, Rennes
(France)

Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

TITRE : LE FER COMME CIBLE THERAPEUTIQUE : NOUVEAUX HORIZONS

TITLE : IRON AS A THERAPEUTIC TARGET: NEW HORIZONS

MOTS-CLES : fer, hepcidine, ferroportine, espèces radicalaires oxygénées, ferroptose, hémochromatose, maladie de Parkinson, cancer du sein, acéruplasminémie héréditaire, chélateurs du fer

KEY-WORDS : iron, hepcidin, ferroportin, radical oxygen species, ferroptosis, hemochromatosis, Parkinson's disease, breast cancer, hereditary aceruloplasminemia, iron chelators

Le fer est à la fois indispensable à la vie et potentiellement mortel, et c'est son lien étroit avec l'*oxygène* qui explique ce contraste saisissant. En effet, pour une part, du fait de son incorporation dans l'hémoglobine, ce métal joue un rôle essentiel dans la délivrance de l'*oxygène* aux tissus, en sorte que, sans fer, l'organisme ne pourrait plus respirer. Pour une autre part, l'oxydation du fer conduit à la production d'espèces radicalaires oxygénées, sources de « rouille » puis de mort cellulaire par un mécanisme dit de *ferroptose*. Face au fer, le corps humain présente une double vulnérabilité. La première fragilité s'explique par le fait que l'organisme ne synthétise pas de fer et se trouve donc totalement dépendant de l'apport que lui fournit l'alimentation. Ainsi, le corps humain est-il exposé au risque d'*insuffisance en fer* si cet apport ne répond pas aux besoins physiologiques ou ne couvre pas d'éventuelles pertes martiales excessives. La seconde cause de vulnérabilité est l'impossibilité de l'organisme à adapter l'élimination du fer à une entrée accrue, d'où le fort risque de développement d'une *surcharge en fer*.

A l'état physiologique, une *régulation* très fine, qui s'exerce à un double niveau *systémique* et *cellulaire*, permet l'indispensable équilibre entre les entrées et les sorties. Au niveau systémique, cet équilibre est assuré par l'*hepcidine*, hormone produite par le foie. Schématiquement, toute baisse physiologique du fer plasmatique conduit à une baisse de production de l'*hepcidine* qui contrecarre cette baisse de fer par un double action augmentant la concentration du fer plasmatique : d'une part une hyperabsorption digestive de fer, d'autre part une augmentation de la libération par la rate du fer provenant de la dégradation des globules rouges vieillissants (érythrophagocytose). Le mécanisme « miroir » se produit en cas d'augmentation physiologique du fer. Le taux plasmatique d'*hepcidine* agit en modulant l'activité de la *ferroportine* qui est la seule protéine connue pour assurer l'export cellulaire de fer dans le plasma : stimulation de l'activité ferroportine (donc augmentation de l'entrée du fer dans le plasma) en cas de déficience en hepcidine, inhibition en situation inverse. Cette régulation systémique se double d'une régulation au niveau *cellulaire* par le système dit IRP/IRE (iron regulatory protein) /iron responsive element), système qui contribue, en fonction de la charge intracellulaire en fer, à adapter les mécanismes d'entrée, de stockage et de sortie cellulaires du fer.

En pathologie, la rupture de ces équilibres systémique et/ou cellulaire se traduit soit par une insuffisance en fer avec risque d'anémie, soit par une surcharge en fer avec risque d'atteinte multiviscérale (notamment hépatique, pancréatique et cardiaque). La surcharge en fer, qui sera seule ici considérée, peut être *systémique* d'origine génétique, comme dans l'hémochromatose (qui correspond à une hepcidino-déficience « constitutionnelle ») ou d'origine acquise comme dans les surcharges parentérales (par transfusions multiples ou supplémentation intraveineuse excessive). La surcharge peut aussi être *sectorisée* atteignant de façon ciblée certains organes (le cerveau), certaines lésions (tumeurs) voire certains organites intracellulaires (mitochondries par exemple, comme dans la maladie de Friedreich).

Le fer est une cible thérapeutique reconnue et efficacement gérée dans les surcharges systémiques de type hémochromatose (saignées) et acquises (chélateurs). Il est une cible émergente dans diverses situations, dont trois principales sont ici considérées : i) *Le domaine des maladies neurodégénératives*. Une accumulation cérébrale de fer a pu y être démontrée. Si la signification physiopathologique exacte de cet excès en fer (cause et/ou conséquence) reste à établir, des résultats cliniques préliminaires du recours à une thérapeutique chélatrice dans la maladie de Parkinson sont source d'espoir ; ii) *Le domaine des cancers*. Le rôle du fer en tant qu'agent facilitateur de la prolifération cellulaire et co-carcinogène est expérimentalement bien établi. L'importance pronostique péjorative d'un excès de fer au sein de certaines lésions tumorales malignes mammaires a été rapportée et une approche chélatrice expérimentale récente s'avère, ici aussi, prometteuse ; iii) *Le domaine de l'acéruplasminémie héréditaire*. Cette surcharge en fer, systémique, génétique et rare, présente la double particularité clinique de s'associer à une fréquente anémie et d'être la seule surcharge génétique systémique à développer des signes neurologiques en lien avec des dépôts de fer intracérébraux. L'hypothèse mécanistique « classique », selon laquelle le déficit en activité ferroxidase plasmatique (consécutive à l'acéruplasminémie) serait responsable de la surcharge en fer par inhibition de l'activité ferroportine, ne résiste pas à l'analyse rigoureuse de la répartition de la surcharge systémique dans cette affection. En effet, l'activité ferroportine étant particulièrement marquée au niveau des macrophages spléniques, la surcharge viscérale devrait être avant tout splénique, ce qui n'est nullement le cas. Il existe donc un chaînon physiopathologique manquant dont l'élucidation pourrait bénéficier à la prise en charge thérapeutique non seulement de cette maladie mais aussi d'autres affections impliquant une surcharge en fer.

Références

1. Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries. *J Hepatol*. 2016;64(2):505-15.
2. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loreal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016.
3. Loreal O, Cavey T, Robin F, Kenawi M, Guggenbuhl P, Brissot P. Iron as a Therapeutic Target in HFE-Related Hemochromatosis: Usual and Novel Aspects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(4).
4. Moreau C, Duce JA, Rascol O, Devedjian JC, Berg D, Dexter D, et al. Iron as a therapeutic target for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(4):568-74.
5. Tury S, Assayag F, Bonin F, Chateau-Joubert S, Servely JL, Vacher S, et al. The iron chelator deferasirox synergises with chemotherapy to treat triple-negative breast cancers. *J Pathol*. 2018;246(1):103-14.