

## **Surcharge en fer et système nerveux central**

**Dr Aurélie POUJOIS,**

**Département de Neurologie et Centre de référence de la maladie de Wilson,**

**Hôpital Lariboisière, Paris**

Le fer est un métal essentiel de l'organisme, hautement impliqué dans le transport de l'oxygène, la production d'énergie et le métabolisme phospholipidique. Au niveau du système nerveux central (SNC), il est impliqué dans de nombreuses actions incluant la synthèse d'ADN, l'expression des gènes, la myélinisation, la neurotransmission et les fonctions mitochondriales. Lors du vieillissement normal, le fer s'accumule progressivement dans les ganglions de la base, l'hippocampe et les noyaux cérébelleux, ainsi que dans le LCR. Son homéostasie cérébrale est régulée comme en périphérie, par de très nombreuses protéines contrôlant l'absorption, le transport, le flux et le stockage intracellulaire. La barrière hémato-encéphalique joue alors un rôle fondamental en empêchant un afflux de fer libre de la circulation sanguine périphérique.

La perturbation de l'homéostasie du fer intracérébral, de causes variées, entraîne la mort cellulaire du fait d'une localisation et d'une redistribution anormales du fer dans des compartiments cellulaires spécifiques ou des tissus. Les dommages secondaires à cette sidérose focalisée sont essentiellement dus au pouvoir pro-oxydant du fer et à sa capacité à catalyser la formation d'espèces réactives oxygène.

L'étude des pathologies liées à une altération de la répartition du fer dans le SNC a beaucoup évolué ces dernières années grâce aux techniques d'imagerie et de génétiques. Deux grandes catégories sont distinguées.

- La première catégorie appelée NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation) est un groupe hétérogène de maladies génétiques monogéniques qui présentent un syndrome clinique associant de façon variable : a) des mouvements anormaux (dystonie, parkinson, chorée), b) un syndrome pyramidal, c) des troubles cognitifs et d) une atteinte psychiatrique. L'IRM cérébrale montre des hypersignaux bi-pallidaux en T2 et T2\* qui reflètent l'altération de l'homéostasie du fer dans cette zone. Les NBIA sont divisés en maladies primaires du métabolisme du fer (neuroferritinopathie et aceruloplasminémie) et en maladies chez lesquelles l'altération de

l'homéostasie du fer est secondaire au stress neuronal d'une autre origine (PKAN, PLAN, FAHN, MPAN, BPAN and CoPAN). Le diagnostic est confirmé par l'analyse moléculaire des différents gènes responsables.

- La deuxième catégorie est aussi hétérogène et comprend des maladies neurodégénératives polygéniques (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et sclérose latérale amyotrophique). La contribution exacte de la sidérose cérébrale dans la physiopathologie de ces maladies n'est pas encore complètement élucidée.

Dans toutes ces maladies, l'association d'une pénurie et d'un surplus localisés du fer dans certaines zones du cerveau complique les approches thérapeutiques. L'objectif des nouvelles thérapies en développement étant de détoxifier localement une sidérose focalisée sans affecter les fonctions essentielles fer-dépendantes et inversement de compenser un manque en fer dans certaines régions sans surcharger les zones déjà en surplus. La deferiprone, un nouveau chélateur, apparaît être un candidat prometteur.