

Accumulation de fer dans le cerveau et déclin moteur et cognitif dans le vieillissement normal

Brain iron accumulation, and motor and cognitive decline in normal aging

Grégoria Kalpouzos

Aging research center, department of neurobiology, care sciences and society, Karolinska Institutet and Stockholm university, Tomtebodavägen 18A, 17165 Solna, Suède
<gregoria.kalpouzos@ki.se>

Pour citer cet article : Kalpouzos G. Accumulation de fer dans le cerveau et déclin moteur et cognitif dans le vieillissement normal. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (3) : 205-12
doi:10.1684/nrp.2018.0465

Résumé

Le fer est un minéral essentiel impliqué dans une multitude de mécanismes biologiques, allant de l'oxygénation des tissus à des processus intracellulaires spécifiques. Une surcharge en fer, notamment dans le cerveau, a été démontrée non seulement dans les maladies neurodégénératives, mais aussi dans le vieillissement normal. Cet excès de fer est toxique, car il est en partie responsable du stress oxydatif et de mécanismes inflammatoires, qui, à terme, détruisent les cellules. Les méthodes de neuro-imagerie permettant la quantification de fer cérébral *in vivo* sont relativement récentes. De ce fait, les études sur le sujet ne sont pas encore très nombreuses, mais déjà, elles permettent de dresser un bilan préliminaire des effets d'une surcharge en fer liée au vieillissement sur l'intégrité du cerveau et les performances motrices et cognitives. Une concentration élevée en fer, notamment dans les noyaux de la base, a été liée à de l'atrophie, à une activité neurale perturbée et à des déficits moteurs et cognitifs. Par ailleurs, les facteurs qui modulent la concentration cérébrale en fer ne sont que très peu étudiés. Identifier ces facteurs, notamment ceux qui sont modifiables, permettrait d'établir des recommandations favorisant la santé cérébrale et prévenir les processus neurodégénératifs liés à une accumulation accrue de fer.

Mots clés : vieillissement • cerveau • fer • cognition • motricité

Abstract

Iron is a fundamental mineral involved in numerous biological mechanisms, such as organs' oxygenation and specific intracellular processes. Although little present at birth, intracellular iron concentration in the brain increases rapidly, supporting neurotransmitter synthesis, myelination and synaptic plasticity. However, an overload of iron is toxic, as it is involved in oxidative stress and inflammation, which, in turn, deteriorate the cells. Such an increase of brain iron has been shown not only in neurodegenerative diseases but also in normal aging, notably in the basal ganglia. Neuroimaging methods allowing iron quantification in vivo are quite recent. As a result, studies on this topic are limited, but still offer the possibility to draw up a preliminary report of the effects of age-related iron overload on brain integrity, motor and cognitive performance. In normal aging, increased levels of brain iron have been related to atrophy, disrupted neural activity, motor and cognitive deficits, suggesting deleterious effects of higher iron concentration on brain integrity, motor and cognitive performance. Factors that modulate brain iron concentration, such as genetic, physiological and lifestyle-related factors, have been very little studied as well. Identifying these factors, notably the modifiable ones, would allow to define recommendations promoting brain health and prevent neurodegeneration triggered by iron-induced oxidative stress and inflammation.

Correspondance :
G. Kalpouzos

Key words: aging • brain • iron • cognition • motor processes

■ Rôles du fer dans l'organisme

Le fer est le métal le plus abondant dans le corps humain. Sa présence est fondamentale pour plusieurs fonctions biologiques, telles que le transport d'oxygène dans le sang (l'hémoglobine transportant l'oxygène contient du fer) et diverses autres fonctions liées au métabolisme cellulaire. Il existe deux types de fer : le fer hémique localisé dans le sang et le fer non-hémique localisé en milieu intracellulaire. Dans cet article, il sera question du fer non-hémique, simplement désigné *fer* par la suite. Le fer est aussi le métal le plus abondant dans le cerveau. Il est impliqué dans plusieurs mécanismes neurobiologiques tels que la synthèse de neurotransmetteurs, l'activité synaptique et la production de myéline. Lorsqu'il n'est pas utilisé, le fer est stocké au sein de la protéine ferritine. Dans certaines conditions, le fer reste libre dans la cellule et devient toxique. Le fer a en effet la capacité de catalyser le peroxyde d'hydrogène (réaction de Fenton), produisant ainsi le radical hydroxyle qui est un oxydant très puissant [1]. Le stress oxydatif qui en résulte altère le fonctionnement de la cellule et peut aller jusqu'à la détruire.

■ L'IRM, outil de mesure du fer cérébral *in vivo*

Les méthodes de neuroimagerie pour la quantification optimale du fer cérébral *in vivo* sont récentes et non-invasives. Utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il en existe trois principales, et elles reposent sur la susceptibilité magnétique locale du signal [2]. Le fer ainsi que la ferritine sont paramagnétiques et ont une susceptibilité magnétique élevée. L'une de ces méthodes est rarement utilisée car elle nécessite de scanner la même personne dans 2 IRMs de champs magnétiques différents (par exemple, 1,5 T et 3,0 T) : il s'agit de la méthode *Field-dependent relaxation rate increase* (FDRI). Deux autres méthodes sont largement plus utilisées : la relaxométrie (taux de relaxation R2*), et QSM (*quantitative susceptibility mapping*). Elles reposent sur les données obtenues à partir d'une seule et même séquence IRM, Echo de gradient à plusieurs échos 3D (*multi-echo Gradient Recalled Echo*, meGRE), qui produit 2 types d'information : magnitude et phase. Tandis que R2* repose sur les données de magnitude du signal, QSM utilise principalement les données de phase. Il a été démontré que les mesures R2* et QSM sont positivement corrélées à des données histologiques de concentration en fer et sont donc des mesures plutôt fiables de la concentration en fer [3, 4]. Bien que QSM soit la méthode la plus récente et encore en développement (il n'existe pas de traitement « standard » de ces données), elle est plus sensible et spécifique en termes de détection de fer, car, contrairement à la relaxométrie, elle permet de différencier les éléments paramagnétiques (par exemple la ferritine) des éléments diamagnétiques (par exemple la myéline et le calcium). Cette différence entre les

2 méthodes peut être appréciée sur la *figure 1* : tandis que sur les images R2* le fer (au niveau des noyaux de la base) et la myéline (marquant la séparation entre le noyau caudé et le putamen, par exemple) prennent tous deux un contraste clair, sur les images QSM, seul le fer prend un contraste clair alors que la myéline prend un contraste sombre. Aussi, QSM permet une meilleure détection et, de ce fait, une meilleure quantification du fer dans les petites structures telles que le noyau rouge, la substance noire et le noyau sous-thalamique [5]. Bien que des séquences analogues au meGRE soient de plus en plus utilisées en clinique, notamment pour détecter l'hémosidérine, telles que T2* ou SWI (*susceptibility weighted imaging*), elles demeurent sous-optimales car elles ne permettent pas la quantification du fer, ces séquences ne reposant généralement que sur un seul écho. De plus, contrairement aux séquences 3D meGRE où l'épaisseur des sections peut atteindre 1 mm, l'épaisseur des sections des séquences utilisées en milieu clinique est beaucoup plus grande, limitant l'accès aux petits noyaux sous-corticaux. Le signal obtenu par d'autres séquences IRM, aussi à un seul écho, et plus couramment pratiquées dans les protocoles de recherche, peut aussi être utilisé afin d'obtenir des approximations de fer cérébral. Les séquences pondérées en T2 (par exemple T2-FLAIR) et l'IRM fonctionnelle (séquence écho de gradient Echo-Planar Imaging) en sont des exemples [6].

■ Localisation du fer cérébral

Le fer s'accumule préférentiellement au niveau des noyaux de la base et d'autres noyaux impliqués dans les fonctions motrices. Le pallidum est le noyau dont la concentration en fer est la plus élevée, avec celle de la substance noire. Les autres régions où la concentration en fer est nettement supérieure à celle trouvée dans les régions néocorticales sont le noyau sous-thalamique, le noyau rouge, le striatum (putamen et noyau caudé), ainsi que le noyau dentelé, ce dernier étant localisé dans le cervelet (*figure 1*). Bien qu'en concentrations moindres dans les régions néocorticales et le lobe temporal médian (par exemple l'hippocampe), il est néanmoins possible de le détecter dans ces structures.

■ L'accumulation cérébrale de fer au cours du développement et du vieillissement normal

La plupart des études sur l'évolution de la concentration cérébrale de fer au cours du développement, de l'âge adulte et du vieillissement sont transversales. Une étude histologique a inclus des sujets dont l'âge allait de 0 à 100 ans [7]. Les résultats ont montré que le développement normal est caractérisé par une augmentation très importante de fer cérébral entre la naissance, où la présence de fer est

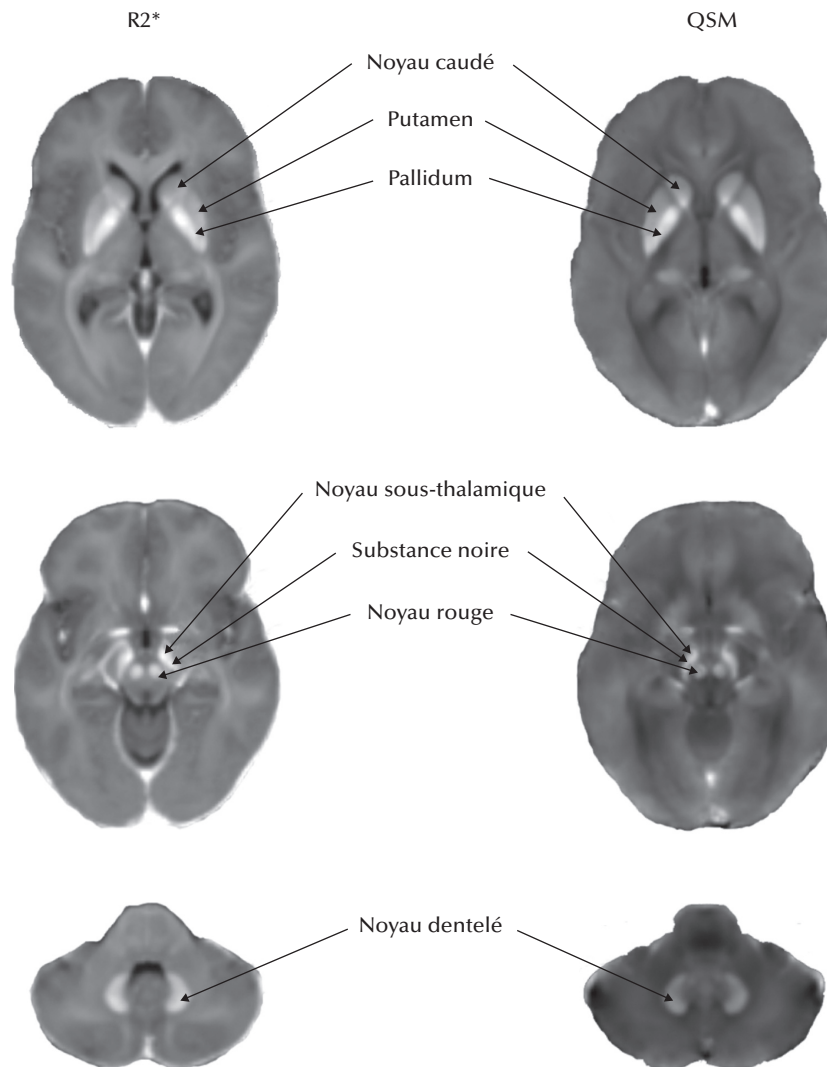


Figure 1. Structures du cerveau présentant une concentration élevée en fer. À titre comparatif, les deux méthodes IRM les plus utilisées sont montrées côte à côte : R2* à gauche (relaxométrie), QSM à droite (*quantitative susceptibility mapping*). Les images sont des images moyennes normalisées dans l'espace standard MNI à partir de 40 adultes sains jeunes et âgés. Ces données sont issues du protocole Iron, Aging Research Center, Stockholm, Suède [6]. Bien que les deux méthodes soient validées, on peut noter sur les images la supériorité de QSM dans la séparation entre les éléments paramagnétiques (tel que le fer, contraste clair) et les éléments diamagnétiques (par exemple la substance blanche composée de myéline, contraste sombre).

quasi nulle, et l'âge adulte. Après l'âge d'environ 20-40 ans (selon les régions cérébrales), la concentration en fer continue d'augmenter de façon plus lente et moins prononcée, semblant même se stabiliser dans plusieurs régions du cerveau. Des études plus récentes en IRM confirment ce pattern général, mais montrent systématiquement des différences significatives de concentrations en fer entre jeunes adultes et adultes âgés, notamment dans le striatum (*figure 2*) [8], avec parfois des effets non linéaires [9]. Quelques études longitudinales (sur 2 et 7 ans de suivi) confirment les résultats des études transversales, à savoir une augmentation de la concentration en fer avec l'âge, notamment dans les noyaux de la base [10-12].

■ Effets de la concentration en fer cérébral sur l'intégrité structurale et fonctionnelle du cerveau

Comme indiqué précédemment, du fait de sa toxicité, le fer libre (non lié à la ferritine) est impliqué dans la production de radicaux libres, toxiques pour la cellule. Ainsi, il est logique de faire l'hypothèse que l'accumulation de fer pourrait être impliquée en partie dans le phénomène d'atrophie cérébrale observé dans le vieillissement. Deux études longitudinales ont en effet démontré des associations entre fer et volume du striatum : dans une première étude,

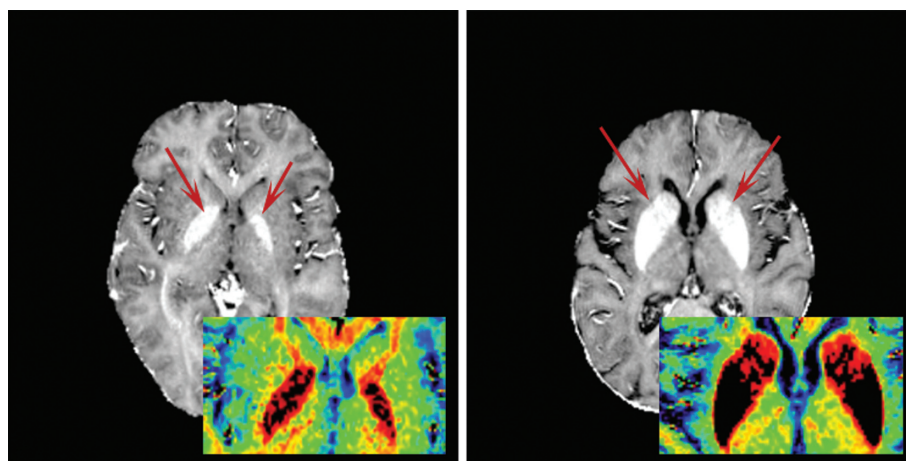


Figure 2. Concentration en fer dans les noyaux de la base chez (A) un sujet sain de 23 ans de sexe féminin et (B) un sujet sain de 79 ans de sexe féminin. Chez le sujet jeune, une concentration en fer plus élevée est observée dans le pallidum (contraste clair pointé par les flèches rouges), alors que chez le sujet âgé, la concentration en fer est nettement plus élevée dans le pallidum, le putamen et le noyau caudé. La méthode utilisée ici est la relaxométrie. Ces images sont issues du protocole IronAge, Aging Research Center, Stockholm, Suède.

il a été montré que les personnes dont la concentration en fer dans les noyaux caudés augmentait le plus présentaient une atrophie plus marquée de ces mêmes noyaux sur 2 ans [10]. Sur un suivi de 7 ans, ces mêmes auteurs ont montré que les personnes dont la concentration en fer dans le putamen augmentait le plus au cours de ce suivi présentaient parallèlement une atrophie plus prononcée de ce noyau [11]. Ainsi, les résultats de ces 2 études suggèrent que l'accumulation en fer pourrait contribuer, du moins en partie, à l'atrophie cérébrale.

Dans une étude transversale, nous avons voulu étudier si l'activité cérébrale évaluée en IRM fonctionnelle lors de l'exécution d'une tâche était modulée par la concentration en fer dans le striatum [13]. Un groupe d'adultes jeunes et un groupe d'adultes âgés étaient inclus. La tâche consistait à imaginer des scènes contenant des actes moteurs (par exemple, jouer au tennis), ou des scènes où la motricité devait être inhibée (par exemple, poser pour une photo d'identité). Les participants devaient aussi mémoriser les scènes pour un rappel libre ultérieur. L'activité fronto-striatale dans la condition d'inhibition était diminuée dans le groupe âgé, en comparaison au groupe jeune. Dans tout l'effectif de l'étude, indépendamment de l'âge et du volume du striatum, ceux qui avaient une concentration plus élevée en fer dans le striatum activaient significativement moins les régions fronto-striatales. Cet effet était plus prononcé dans le groupe âgé. De plus, et uniquement dans le groupe âgé, ceux qui avaient une concentration plus élevée en fer dans le striatum ont rappelé moins de scènes au test de mémoire. Ainsi, bien que cette étude soit transversale, elle montre un lien négatif entre fer cérébral et activité neurale. Ce lien entre fer et activité, indépendant du volume, pourrait être dû aux astrocytes. Ces cellules

gliales sont impliquées dans le couplage neurovasculaire sur lequel repose le signal *blood-oxygen-level dependent* (BOLD) mesuré en IRM fonctionnelle. Or, le fer et la ferritine s'accumulent davantage dans les astrocytes que dans les neurones au cours du vieillissement [14], un dysfonctionnement de ceux-ci pourrait induire une détérioration du couplage neurovasculaire, expliquant la sous-activation des régions fronto-striatales. Ce type d'étude en neuroimagerie multimodale illustre l'existence d'un effet délétère du fer sur l'intégrité structurale et fonctionnelle du cerveau.

■ Liens entre fer cérébral et performances motrices et cognitives

■ Chez les enfants et les adolescents

Il n'existe pour le moment que trois études ayant examiné les liens entre fer cérébral et performance cognitive chez des enfants et des adolescents sains (*tableau 1*). Ces trois études ont démontré un lien positif entre fer et performance, dans la mesure où les enfants et adolescents ayant des concentrations en fer plus élevées dans les noyaux de la base obtenaient des scores plus élevés en mémoire de travail et en vitesse de traitement de l'information, et avaient une intelligence générale (et notamment spatiale) supérieure [15-17]. Il a été montré, par ailleurs, que les enfants souffrant d'un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (ADHD) avaient une concentration en fer cérébral plus faible que des sujets contrôles sains, suggérant que le déficit attentionnel dans cette population pédiatrique pourrait être dû à une concentration insuffisante en fer dans le striatum ainsi que le thalamus [18, 19]. Ainsi,

Tableau 1. Résultats des études ayant examiné les liens entre fer cérébral (IRM) et performances cognitives et motrices chez des sujets sains.

Études	Échantillons	Fonctions	Régions (mesure IRM)	Résultats : associations fer-performance
Darki <i>et al.</i> (2016) [16]	<i>n</i> = 46 6–40 ans	MdT	NA, NB, NR, SN, ATV, thalamus (QSM)	Fer caudé ↑–MdT ↑ (chez les enfants et les jeunes adultes)
Carpenter <i>et al.</i> (2016) [15]	<i>n</i> = 39 7–11 ans	Intelligence ; capacités verbales, non verbales et spatiales	NB, SN, thalamus (QSM)	Fer NB (caudé +) ↑–Intelligence spatiale ↑
Hect <i>et al.</i> (2018) [17]	<i>n</i> = 57 7–16 ans	Intelligence ; vitesse de traitement	Composite : NB, NR, HC (R2*)	Fer composite ↑–Intelligence ↑, vitesse de traitement ↑
Darnai <i>et al.</i> (2017) [28]	<i>n</i> = 59 18–30 ans	Mémoire verbale et visuelle ; intelligence	Thalamus, NB (R2*)	Fer caudé et putamen ↑–Mémoire visuelle ↓
Daugherty <i>et al.</i> (2015) [10]	<i>n</i> = 125 19–77 ans	MdT verbale et non verbale ; ME	Striatum, HC (R2*)	Fer caudé baseline ↑ → Gain en MdT ↓ (longitudinal)
Rodrigue <i>et al.</i> (2013) [30]	<i>n</i> = 113 19–83 ans	ME	NC, HC, cortex visuel (T2*)	Fer HC ↑–ME ↓
Kalpouzos <i>et al.</i> (2017) [13]	<i>n</i> = 37 26–74 ans	ME	Striatum (R2*)	Fer striatum ↑–ME ↓ (chez les 65-74 ans)
Ghadery <i>et al.</i> (2015) [29]	<i>n</i> = 336 38–86 ans	Mémoire ; FE ; motricité	NB, thalamus, HC, cortex (R2*)	Fer putamen et pallidum ↑–FE et motricité ↓
Adamo <i>et al.</i> (2014) [20]	<i>n</i> = 25 51–78 ans	Force motrice coordonnée	NB (T2*)	Fer NB ↑–Force motrice coordonnée ↓
Bartzokis <i>et al.</i> (2011) [21]	<i>n</i> = 63 55–76 ans	MdT ; ME ; vitesse de traitement	NC, thalamus, HC (FDRI)	Fer HC ↑–ME ↓ (chez les hommes). Fer NB ↑–MdT ↓ (chez les HFE non-porteurs)
Pujol <i>et al.</i> (1992) [23]	<i>n</i> = 25 65–76 ans	FE ; apprentissage procédural et incident ; motricité ; vitesse de traitement	Pallidum, NR (T2)	Fer pallidum ↑–motricité ↓, FE ↓, apprentissage incident ↓ Fer NR ↑–FE ↓, motricité ↓
Sullivan <i>et al.</i> (2009) [24]	<i>n</i> = 10 65–79 ans	MMS ; DRS ; vitesse de traitement ; motricité	NC, putamen, thalamus (FDRI)	Fer caudé putamen ↑–DRS (arithmétique) ↓

Tableau 1. (Suite)

Études	Échantillons	Fonctions	Régions (mesure IRM)	Résultats : associations fer-performance
Penke <i>et al.</i> (2012) [22]	n = 143 71–72 ans	Intelligence	Global (T2*)	Fer ↑–Intelligence ↓
Del C Valdés Hernández <i>et al.</i> (2015) [25]	n = 662 71–74 ans	Intelligence fluide ; vitesse de traitement ; mémoire globale	Global (T2*)	Fer ↑–Intelligence fluide ↓, vitesse de traitement ↓, mémoire globale ↓

ATV : aire tegmentale ventrale ; DRS : *mattis dementia rating scale* ; FDRI : *field-dependent relaxation rate increase* ; FE : fonctions exécutives ; HC : hippocampe ; MdT : mémoire de travail ; ME : mémoire épisodique ; MMS : *mini-mental state examination* ; NA : noyau accumbens ; NB : noyaux de la base ; NC : noyau caudé ; NR : noyau rouge ; QSM : *quantitative susceptibility mapping* ; SN : substance noire.

à ces âges, une concentration en fer cérébral plus élevée contribuerait à un fonctionnement neural optimal, *via* ses rôles essentiels dans la myélinisation, la synaptogénèse et la neurotransmission, notamment la transmission dopaminergique, dominante dans le striatum. À ce jour, les processus moteurs n’ont pas été examinés en lien avec le fer cérébral chez les enfants sains.

■ Chez les personnes âgées

Les études ayant examiné les liens entre fer cérébral et performances cognitives et motrices chez des personnes âgées saines de plus de 50 ans sont peu nombreuses (tableau 1). Néanmoins, toutes ces études ont démontré que les personnes ayant une concentration en fer cérébral plus élevée montraient des performances plus faibles dans des domaines très variés, tels que la vitesse de traitement de l’information, la précision, vitesse et force motrice, la mémoire épisodique et la mémoire de travail, les fonctions exécutives et l’intelligence générale [13, 20-25]. Dans la plupart de ces études, le striatum et le pallidum étaient particulièrement ciblés, puisque le fer tend à s’y accumuler préférentiellement. D’autres régions, comme l’hippocampe et le thalamus ont été plus rarement explorées. Les domaines cognitifs et moteurs examinés, et surtout les tests utilisés, varient considérablement d’une étude à l’autre, il est prudent de ne pas généraliser ces résultats pour le moment. Cependant, des arguments supplémentaires sont en faveur de l’hypothèse selon laquelle une concentration élevée en fer est délétère. Il a été démontré qu’une grande majorité des pathologies neurodégénératives sont accompagnées d’une surcharge en fer cérébral [26]. Par exemple, dans la maladie de Parkinson, la sévérité des symptômes moteurs corrèle positivement avec la concentration en fer dans les noyaux de la base [27]. De plus, connaissant les conséquences négatives d’une surcharge en fer sur les cellules due à sa toxicité, il est raisonnable,

malgré le peu d’études, de faire l’hypothèse d’un effet défavorable de l’accumulation de fer dans le cerveau sur les performances cognitives et motrices dans ce groupe d’âge.

■ Chez les adultes jeunes et d’âge intermédiaire

Bien que les résultats des quelques études ayant inclus des enfants ou des personnes âgées semblent clairs et radicalement opposés (plus de fer chez les enfants est bénéfique sur les capacités cognitives, mais délétère chez les personnes âgées), les quelques résultats concernant les adultes jeunes et d’âge intermédiaire sont mitigés (tableau 1). Alors qu’une étude a démontré que les adultes jeunes présentant davantage de fer dans les noyaux caudés avaient des performances supérieures en mémoire de travail [16], une autre étude a montré l’effet inverse, les jeunes adultes avec plus de fer dans les noyaux caudés et le putamen obtenant des résultats plus faibles en mémoire visuelle [28]. Parmi les études ayant inclus des adultes d’âge intermédiaire (entre environ 40 et 60 ans), une seule rapporte des résultats spécifiques à ce groupe d’âge, mais aucune association entre le fer et les performances n’est significative après correction statistique pour comparaisons multiples [29] ; un effet marginal est cependant observé, montrant une association positive entre le fer dans le thalamus et les fonctions exécutives. Enfin, les autres études ayant inclus des adultes jeunes, d’âge intermédiaire et âgés, ne rapportent pas d’associations entre le fer cérébral et les performances cognitives au sein de chaque groupe d’âge, mais sur l’ensemble de l’échantillon. Indépendamment des modèles statistiques utilisés (modèle d’équations structurelles, ou corrélations contrôlées pour l’âge), les résultats de ces études suggèrent que l’âge adulte est caractérisé par des effets délétères du fer cérébral sur les performances cognitives. Plus précisément, la concentration en fer dans le putamen et le pallidum est négativement liée aux performances exécutives et motrices [29] et le fer contenu dans l’hippocampe est négativement associé à la

mémoire épisodique [30]. Une seule étude longitudinale existe à ce jour, où fer cérébral et performances cognitives ont été mesurés à deux années d'intervalle auprès de 125 participants (78 lors de la seconde occasion) âgés de 19 à 77 ans [10]. Les résultats de cette étude montrent qu'un taux de fer plus élevé dans les noyaux caudés au premier temps d'acquisition prédit une diminution des capacités en mémoire de travail verbale sur cette période de 2 ans. Dans cette étude, l'âge ne semble pas moduler les associations trouvées.

Ces quelques résultats obtenus chez des sujets sains d'âge varié permettent de poser l'hypothèse de l'existence de seuils minimum et maximum en concentration de fer, en-deçà et au-delà desquels l'équilibre neural serait sous-optimal, voire compromis, contribuant, du moins en partie, à des performances motrices et cognitives amoindries.

■ Déterminants de la concentration en fer cérébral

Bien que de plus en plus d'études démontrent les effets délétères d'une surcharge cérébrale en fer sur l'intégrité du cerveau et les fonctions cognitives et motrices dans le vieillissement, de façon surprenante, très peu d'études ont cherché à identifier les facteurs pouvant moduler la concentration en fer cérébral. Identifier de tels facteurs, notamment des facteurs modifiables, par exemple liés au style de vie, pourrait permettre d'établir des recommandations au niveau sociétal afin de prévenir une accumulation de fer délétère au cours du vieillissement. Les facteurs pouvant influencer la concentration en fer cérébral peuvent être classés en 3 catégories : les facteurs génétiques, les facteurs biologiques et ceux liés au style de vie.

Bien qu'une multitude de gènes participent au métabolisme du fer [31], seuls quelques polymorphismes liés aux gènes *HFE H63D* (codant pour la protéine HFE, impliquée dans l'hémochromatose humaine) et *TfC2* (codant pour la transferrine) ont été étudiés en lien avec la concentration en fer cérébral chez des sujets sains. Chez des personnes âgées saines d'au moins 55 ans (N = 63), les hommes porteurs de variantes alléliques sur ces 2 gènes avaient une concentration en fer dans les noyaux caudés plus élevée que les non-porteurs (aucun effet n'a été trouvé chez les femmes). Les interactions avec les performances cognitives étaient complexes, montrant des liens significatifs entre la concentration en fer plus élevée dans les noyaux de la base et les performances diminuées en mémoire de travail chez les sujets non-porteurs de ces variations [21]. Une étude plus récente comportant un plus grand nombre de sujets (N = 314 âgés de 38-82 ans) n'a toutefois pas pu répliquer ces résultats [32]. Cela pourrait être dû au fait que des sujets plus jeunes étaient inclus dans le groupe, alors qu'il a été démontré à plusieurs reprises que les effets génétiques sur les caractéristiques structurales et fonctionnelles du cerveau

et sur les performances cognitives sont amplifiés avec l'âge [33].

Parmi les facteurs biologiques déjà étudiés en lien avec la concentration en fer cérébral, on trouve l'hypertension artérielle, la concentration en fer dans le sang, le cholestérol et autres facteurs sanguins liés aux lipides et l'indice de masse corporelle (IMC). Les résultats n'émanant que de très peu d'études, il faut les considérer avec prudence. Alors que deux études ont montré que les personnes présentant une hypertension artérielle avaient une plus grande concentration en fer dans le cerveau [10, 34], trois autres études n'ont pas répliqué ce résultat [13, 32, 35]. Des études ayant examiné les liens entre fer cérébral et fer périphérique (dans le sang) ont donné des résultats contradictoires [32, 36]. Enfin, tandis que l'IMC était positivement associé à la concentration en fer cérébral (davantage cortical que des noyaux de la base) dans une étude transversale [32], une étude longitudinale a démontré une augmentation en fer dans plusieurs structures sous-corticales similaire sur 2 ans chez des sujets obèses et des sujets témoins [12]. Une autre étude a également montré une modulation seulement partielle d'un facteur de risque métabolique (calculé à partir de données sanguines de cholestérol, triglycérides, glucose et hypertension) sur la concentration en fer cérébral [10].

La consommation de tabac et la consommation d'alcool sont les deux seuls facteurs liés au mode de vie qui ont été examinés en lien avec le fer cérébral, au sein d'une seule étude [32]. Les personnes consommant régulièrement du tabac avaient une concentration en fer plus élevée dans les structures sous-corticales.

Ainsi, plusieurs facteurs, déjà examinés ou pas encore étudiés, pourraient impacter la concentration en fer cérébral. Cependant, étant donné le nombre d'études limité pour le moment, il est prudent de ne pas conclure sur ce sujet. Ce domaine d'investigation est extrêmement important si l'on considère que dans le vieillissement une concentration élevée en fer pourrait contribuer au développement de maladies neurodégénératives. Dans la littérature, il n'existe pour l'instant pas de données prédictives démontrant que des personnes présentant des concentrations élevées en fer cérébral seraient plus à risque de développer une maladie neurodégénérative comparés à ceux présentant des concentrations moindres. Néanmoins, étant donné que les personnes souffrant de maladies neurodégénératives présentent des concentrations élevées en fer cérébral comparées à des contrôles, et étant donné les effets délétères observés d'une concentration en fer cérébral plus élevée sur les performances cognitives dans la population âgée, l'hypothèse selon laquelle une concentration élevée en fer cérébral serait un facteur de risque de développement de maladies neurodégénératives est légitime. L'accumulation de fer dans le cerveau adulte étant un processus relativement lent, il serait nécessaire de considérer les facteurs influençant le fer cérébral et surtout modifiables au moins dès l'âge intermédiaire, dans le but de prévenir une accumulation importante dans les âges plus avancés.

Remerciements

Je remercie Louise Lombach et Zuzana Ištvánfyová qui ont grandement aidé à l'élaboration du *tableau 1*. Les protocoles Iron et IronAge d'où les images des *figures 1 et 2* sont issues sont financièrement soutenus par le Conseil scientifique suédois (Vetenskapsrådet), la fondation Loo et Hans Osterman pour la recherche médicale, l'institut Karolinska,

la fondation Gun et Bertil Stohne, et le « Stiftelse för Gamla Tjänarinnor ».

Liens d'intérêts

L'auteure déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Winterbourn CC. Toxicity of iron and hydrogen peroxide: the Fenton reaction. *Toxicol Lett* 1995 ; 82-83 : 969-74.
2. Daugherty AM, Raz N. Appraising the role of iron in brain aging and cognition: promises and limitations of MRI methods. *Neuropsychol Rev* 2015 ; 25 : 272-87.
3. Langkammer C, Krebs N, Goessler W, et al. Quantitative MR imaging of brain iron: a postmortem validation study. *Radiology* 2010 ; 257 : 455-62.
4. Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post-mortem validation study. *Neuroimage* 2012 ; 62 : 1593-9.
5. Garzón B, Sitnikov R, Bäckman L, et al. Automated segmentation of midbrain structures with high iron content. *Neuroimage* 2018 ; 170 : 199-209.
6. Garzón B, Sitnikov R, Bäckman L, et al. Can transverse relaxation rates in deep gray matter be approximated from functional and T2-weighted FLAIR scans for relative brain iron quantification? *Magn Reson Imaging* 2017 ; 40 : 75-82.
7. Hallgren B, Sourander P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. *J Neurochem* 1958 ; 3 : 41-51.
8. Daugherty AM, Raz N. Age-related differences in iron content of subcortical nuclei observed *in vivo*: a meta-analysis. *Neuroimage* 2013 ; 70 : 113-21.
9. Persson N, Wu J, Zhang Q, et al. Age- and sex-related differences in subcortical brain iron concentrations among healthy adults. *Neuroimage* 2017 ; 122 : 385-98.
10. Daugherty AM, Haacke EM, Raz N. Striatal iron content predicts its shrinkage and changes in verbal working memory after 2 years in healthy adults. *J Neurosci* 2015 ; 35 : 6731-43.
11. Daugherty AM, Raz N. Accumulation of iron in the putamen predicts its shrinkage in healthy older adults: a multi-occasion longitudinal study. *Neuroimage* 2016 ; 128 : 11-20.
12. Blasco G, Moreno-Navarrete JM, Rivero M, et al. The gut metagenome changes in parallel to waist circumference, brain iron deposition and cognitive function. *J Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 2962-73.
13. Kalpouzos G, Garzón B, Sitnikov R, et al. Higher striatal iron concentration is linked to frontostriatal underactivation and poorer memory in normal aging. *Cereb Cortex* 2017 ; 27 : 3427-36.
14. Connor JR, Menzies SL, St Martin SM, et al. Cellular distribution of transferrin, ferritin, and iron in normal and aged human brains. *J Neurosci Res* 1990 ; 27 : 595-611.
15. Carpenter KLH, Li W, Wei H, et al. Magnetic susceptibility of brain iron is associated with childhood spatial IQ. *Neuroimage* 2016 ; 132 : 167-74.
16. Darki F, Nemmi F, Möller A, et al. Quantitative susceptibility mapping of striatum in children and adults, and its association with working memory performance. *Neuroimage* 2016 ; 136 : 208-14.
17. Hect J, Daugherty AM, Hermez KM, et al. Developmental variation in regional brain iron and its relation to cognitive functions in childhood. *Dev Cogn Neurosci* 2018 ; 34 : 18-26.
18. Adisetiyo V, Jensen JH, Tabesh A, et al. Multimodal MR imaging of brain iron in attention deficit hyperactivity disorder: a noninvasive biomarker that responds to psychostimulant treatment? *Radiology* 2014 ; 272 : 524-32.
19. Cortese S, Azoulay R, Castellanos FX, et al. Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot MRI study. *World J Biol Psychiatry* 2012 ; 13 : 223-31.
20. Adamo DE, Daugherty AM, Raz N. Grasp force matching and brain iron content estimated *in vivo* in older women. *Brain Imaging Behav* 2014 ; 8 : 579-87.
21. Bartzokis G, Lu PH, Tingus K, et al. Gender and iron genes may modify associations between brain iron and memory in healthy aging. *Neuropsychopharmacology* 2011 ; 36 : 1375-84.
22. Penke L, Valdés Hernández MC, Maniega SM, et al. Brain iron deposits are associated with general cognitive ability and cognitive aging. *Neurobiol Aging* 2012 ; 33 : 510-7.
23. Pujol J, Junqué C, Vendrell P, et al. Biological significance of iron-related magnetic resonance imaging changes in the brain. *Arch Neurol* 1992 ; 49 : 711-7.
24. Sullivan EV, Adalsteinsson E, Rohlfing T, et al. Relevance of iron deposition in deep gray matter brain structures to cognitive and motor performance in healthy elderly men and women: Exploratory findings. *Brain Imaging Behav* 2009 ; 3 : 167-75.
25. Del C Valdés Hernández M, Ritchie S, Glatz A, et al. Brain iron deposits and lifespan cognitive ability. *Age* 2015 ; 37 : 100.
26. Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH, et al. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 1045-60.
27. Ulla M, Bonny JM, Ouchchane L, et al. Is R2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease? A longitudinal follow-up. *PLoS One* 2013 ; 8 : e57904.
28. Darnai G, Nagy SA, Horváth R, et al. Iron concentration in deep gray matter structures is associated with worse visual memory performance in healthy young adults. *J Alzheimers Dis* 2017 ; 59 : 675-84.
29. Ghadery C, Pirpamer L, Hofer E, et al. R2* mapping for brain iron: associations with cognition in normal aging. *Neurobiol Aging* 2015 ; 36 : 925-32.
30. Rodrigue KM, Daugherty AM, Haacke EM, Raz N. The role of hippocampal iron concentration and hippocampal volume in age-related differences in memory. *Cereb Cortex* 2013 ; 23 : 1533-41.
31. McLaren CE, Garner CP, Constantine CC, et al. Genome-wide association study identifies genetic loci associated with iron deficiency. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17390.
32. Pirpamer L, Hofer E, Gesierich B, et al. Determinants of iron accumulation in the normal aging brain. *Neurobiol Aging* 2016 ; 43 : 149-55.
33. Papenberg G, Lindenberger U, Bäckman L. Aging-related magnification of genetic effects on cognitive and brain integrity. *Trends Cogn Sci* 2015 ; 19 : 506-14.
34. Rodrigue KM, Haacke EM, Raz N. Differential effects of age and history of hypertension on regional brain volumes and iron. *Neuroimage* 2011 ; 54 : 750-9.
35. Acosta-Cabronero J, Betts MJ, Cardenas-Blanco A, et al. *In vivo* MRI mapping of brain iron deposition across the adult lifespan. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 364-74.
36. House MJ, St Pierre TG, Milward EA, et al. Relationship between brain R2 and liver and serum iron concentrations in elderly men. *Magn Reson Med* 2010 ; 63 : 275-81.