

La prise en charge des surcharges en fer

Jean-Christophe Debril

▶ **To cite this version:**

Jean-Christophe Debril. La prise en charge des surcharges en fer. Sciences pharmaceutiques. 2007. hal-01733861

HAL Id: hal-01733861
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733861

Submitted on 14 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/PH/N/2007/88

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2007

FACULTE DE PHARMACIE

BIBLIOTHÈQUE
PHARMACIE ODONTOLOGIE
NANCY

LA PRISE EN CHARGE DES SURCHARGES EN FER

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 décembre 2007

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jean-Christophe DEBRIL**
né le 02 septembre 1982 à Amnéville (57)

Membres du Jury

Président : M. Claude VIGNERON, Professeur

Juges : Mlle. Béatrice DEMORE, Maître de conférence
M. Fabrice RUMILLY, Praticien hospitalier

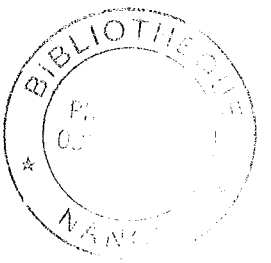
BU PHARMA-ODONTOL
D 104 078023 0

PPN 121024857
BIB 490770

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2007

FACULTE DE PHARMACIE



LA PRISE EN CHARGE DES SURCHARGES EN FER

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 décembre 2007

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Jean-Christophe DEBRIL**
né le 02 septembre 1982 à Amnéville (57)

Membres du Jury

Président : M. Claude VIGNERON, Professeur

Juges : Mlle. Béatrice DEMORE, Maître de conférence
M. Fabrice RUMILLY, Praticien hospitalier

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMAN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité) ..... Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON ..... Pharmacologie
Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire

Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU..... Biochimie clinique
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR..... Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD..... Pharmacologie
Pierre LEROY.....Chimie physique générale
Philippe MAINCENT..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN.....Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS..... Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN..... Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ..... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON..... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....Parasitologie
Mariette BEAUD..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....Communication et Santé
Michel BOISBRUN..... Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX..... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....Physiologie
Gérald CATAU.....Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON..... Biochimie
Sébastien DADE.....Bio-informatique
Bernard DANGIEN..... Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN..... Chimie analytique
Béatrice DEMORE..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....Hématologie
Luc FERRARI..... Toxicologie
Stéphane GIBAUD..... Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN..... Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT..... Chimie organique
Frédéric JORAND..... Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER..... Biochimie
Stéphanie MARCHAND..... Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....Hématologie biologique
Patrick MENU..... Physiologie
Christophe MERLIN.....Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....Informatique

Christine PERDICAKIS..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO..... Pharmacologie
Virginie PICHON..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY..... Santé publique
Gabriel TROCKLE..... Pharmacologie
Mohamed ZAIOU..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI..... Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur
Frédérique FERON..... Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ð' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ð'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ðe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Monsieur Claude VIGNERON

Merci de m'avoir octroyé la possibilité de développer cette thèse sous votre direction. Vous m'avez aidé à définir un sujet puis accordé votre temps et votre attention à chaque nouvelle étape de cet ouvrage en me prodiguant de précieux conseils. En présidant l'évaluation de ce travail, vous me faites le plus grand honneur qui soit. Permettez-moi de vous exprimer mon plus profond respect et ma sincère gratitude.

Madame Béatrice DEMORE

Je souhaite souligner l'enthousiasme encourageant que vous avez manifesté en prenant connaissance de mon travail. Vos indications ont apporté des éléments qui auraient indubitablement fait défaut à l'issue de ce dernier. Pour votre disponibilité et votre implication dans cet ouvrage, soyez infiniment remerciée.

Monsieur Fabrice RUMILLY

C'est au cours du stage hospitalo-universitaire que vous avez su me faire découvrir la médecine interne. Assister à votre pratique professionnelle a quelque part initié le sujet, mais a également apporté nombre d'éléments introuvables dans la littérature. Votre présence au sein du jury est indéniablement la pierre angulaire de mes études, je vous en remercie chaleureusement.

A mon épouse

Durant ces années d'études, tu m'as toujours soutenu et encouragé. Ce travail est aussi un peu le tien. Je ne saurais avoir de mots suffisants pour exprimer mes sentiments.

A mes parents, ma sœur, mon beau-frère, ma nièce et mon neveu

En me poussant toujours plus loin, vous m'avez permis de suivre ces études. Je vous serai éternellement reconnaissant de m'avoir offert cette opportunité.

A mes amis Nicolas et Jean-Yves

Que de bons moments et de souvenirs inoubliables. Partager ces études avec vous m'a donné de la force. Rendez vous quand vous voulez.

A tous les professeurs de la faculté

Pendant ces 6 années, vous m'avez confié le savoir indispensable pour remplir la mission du pharmacien. Je ne laisserai pas vos efforts se perdre et mettrai quotidiennement vos enseignements en application.

Je remercie enfin Mr RIGOLLET ainsi que toute l'équipe officinale grâce auxquels le stage de 6ème année fut si agréable.

BIBLIOTHEQUE PHARMACIE NANCY

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : LE FER DANS L'ORGANISME 2

1.1 ETAT DES LIEUX 3

1.2 ABSORPTION DU FER ALIMENTAIRE 4

1.3 TRANSPORT ET STOCKAGE DU FER 5

1.4 RECYCLAGE DU FER 7

1.5 REGULATION DE L'HOMEOSTASIE MARTIALE 8
1.5.1 Régulation de l'absorption intestinale 8
1.5.2 Régulation du stockage intracellulaire 10
1.5.3 Hepcidine et hémojuvéline 11
- Hepcidine 11
- Hémojuvéline 13
1.5.4 Modèle actuel de régulation de l'homéostasie du fer 13

1.6 ROLE PHYSIOLOGIQUE DU FER 14

CHAPITRE II : CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER 16

2.1 LES SURCHARGES MARTIALES HEREDITAIRES 17
2.1.1 Les hémochromatoses 17
- Hémochromatose héréditaire de type I ou HFE1 17
- Hémochromatose héréditaire de type II ou hémochromatose juvénile 18
- Hémochromatose héréditaire de type III et gène RTf2 19
- Hémochromatose héréditaire de type IV et gène SLC40A1 19
- Hémochromatose héréditaire de type V et gène L-ferritine 20
2.1.2 Troubles héréditaires du métabolisme martial 20
- Acéruloplasminémie héréditaire 20
- Atransferrinémie et hypotransferrinémie héréditaires 21
- Surcharge en fer africaine 21
- Surcharges néonatales 21
- Ataxie de Friedreich 22
2.1.3 Maladies hématologiques compliquées de surcharge en fer 22

2.2 LES SURCHARGES MARTIALES ACQUISES 23
2.2.1 Apport excessif de fer et transfusions sanguines 23
2.2.2 Hépatopathies 23
- Cirrhose et carcinome hépatocellulaire 23
- Maladie alcoolique du foie 24
- Hépatite C 24
2.2.3 Syndrome polymétabolique 24

CHAPITRE III : LES COMPLICATIONS DUES AUX SURCHARGES EN FER 25

3.1 TABLEAU CLINIQUE COMPLET DE LA SURCHARGE EN FER TYPIQUE : L'HEMOCHROMATOSE LIEE AU GENE HFE (TYPE I) 26
3.1.1 Signes précoces de la surcharge 26
3.1.2 Signes tardifs de la surcharge 27

3.2 VARIABILITE DES ATTEINTES SELON LA PATHOLOGIE 29
- Surcharges héréditaires 29
- Troubles du métabolisme héréditaires 30
- Surcharges secondaires 30

CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT 32

4.1 BIOLOGIE MARTIALE 33
4.1.1 Examens de première ligne 33
- Dosage de la ferritine sérique 33
- Dosage de la transferrine et coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST) 34
- Dosage de la sidérémie 36

4.1.2 Examens complémentaires disponibles 37
- Dosage de la ferritine intra-érythrocytaire 37
- Capacité totale de saturation de la transferrine CTST 38

4.2 TABLEAUX RECAPITULATIFS (variations pathologiques et intervalles de référence) 39

4.3 MESURES DIRECTES D'EVALUATION DES RESERVES 40
4.3.1 Ponction Biopsie Hépatique 40
4.3.2 Imagerie par Résonance Magnétique 41

4.4 SURCHARGES EN FER ET MARQUEURS BIOLOGIQUES 42
- Ferritinémie, taux de transaminases et PCR 42
- CST et ferritinémie 43

4.5 DIAGNOSTIC D'HEMOCHROMATOSE DE TYPE I 47

CHAPITRE V : TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER 49

5.1 DIMINUTION DE L'APPORT MARTIAL 50

5.2 LES SAIGNEES OU PHLEBOTOMIES 51
5.2.1 Modalités du traitement 51
5.2.2 Conditions préalables au traitement 52
5.2.3 Indications et contre-indications 53
- Indications 53
- Contre-indications 54

5.2.4 Bénéfices 55

5.3 ERYTHRAPHERESE 55

5.4 TRAITEMENTS CHELATEURS DE FER 56
5.4.1 Desféral® (mésilate de déféroxamine) 57
- Aspects pharmacologiques 58
- Modalités du traitement et précautions d'emploi 59
- Indications et contre-indications 62
- Effets indésirables et surveillance associée 63
- Bénéfices 63
- Données administratives 64

5.4.2 Ferriprox® (déferiprone) ... 66
- Aspects pharmacologiques ... 66
- Modalités du traitement ... 67
- Effets indésirables et précautions associées ... 68
- Indication et contre-indications ... 70
- Bénéfices de la monothérapie ... 71
- Association Desféral®/Ferriprox® ... 73
- Données administratives ... 73

5.4.3 Exjade® (déférasirox) ... 73
- Aspects pharmacologiques ... 74
- Modalités du traitement ... 75
- Effets indésirables et précautions associées ... 77
- Indications et contre-indications ... 79
- Bénéfices ... 80
- Données administratives ... 82

5.4.4 Comparaison des traitements chélateurs ... 82

CHAPITRE VI : LES ESPOIRS DE TRAITEMENTS FUTURS ... 84

6.1 LA VOIE DES MOLECULES CHELATRICES ... 85
6.1.1 Recherches peu avancées ... 85
- 3-hydroxypyridin-4-one ... 85
- Déféroxamine à radical hydroxyethyl ... 85
- Amines polyanioniques (HBED) ... 86
- IRC011 ou Ferofix A ... 87

6.1.2 Recherche avancée : la déféritrine ... 88

6.2 LA VOIE DES INHIBITEURS DE L'ABSORPTION ... 89
6.2.1 Les inhibiteurs de DMT1 ... 89
6.2.2 Hepcidine ... 90

PROPOSITIONS DE FICHES PATIENTS ... 92
FERRIPROX®
EXJADE®

PROPOSITIONS DE FICHES OFFICINE ... 93
FERRIPROX®
EXJADE®

CONCLUSION ... 94

LISTE DES TABLEAUX ... 96

LISTE DES FIGURES ... 98

BIBLIOGRAPHIE ... 100

INTRODUCTION

Pathologies méconnues du plus grand nombre malgré des complications potentiellement sévères, les surcharges en fer regroupent différentes étiologies toutes liées au métabolisme complexe du métal dans notre organisme. L'homéostasie du fer dévoile peu à peu ses mystères grâce à la recherche et à ses récents succès dans ce domaine. De nouvelles voies thérapeutiques s'ouvrent sans cesse. Pourtant, les aspects cliniques de ces maladies sont bien connus et bénéficient de traitements efficaces reconnus depuis des décennies.

Cet ouvrage a pour vocation d'étudier toutes les prises en charge, ainsi que leurs limites, actuellement à notre disposition.

Pour ce faire, un résumé des dernières connaissances acquises sur le métabolisme martial est nécessaire, avant de développer les pathologies pouvant conduire à une surcharge en fer de l'organisme. Une fois ces fondations posées, le thème majeur de l'ouvrage sera développé. Les modalités, bénéfices et indications de chaque traitement seront évoqués, puis feront place aux candidats potentiels à leur succession ou leur optimisation.

CHAPITRE 1

LE FER DANS L'ORGANISME

1.1 ETAT DES LIEUX

Le fer est présent à raison de 4 voire 5 grammes en moyenne dans notre corps [14]. La majeure partie du métal, 70% environ de la quantité totale soit 2,5 grammes, se trouve dans l'hémoglobine des globules rouges circulants où il assume la fonction bien connue de transporteur de l'oxygène. Un litre de sang contient donc 500mg de fer. Ce métal est également présent dans des protéines héminiques (cytochromes) ainsi que dans des protéines non héminiques (enzymes).

Le fer est schématiquement réparti (cf. **Figure 1**) entre un compartiment de réserve, un compartiment fonctionnel et un compartiment de transport assurant la liaison entre les deux premiers. Les globules rouges forment le compartiment fonctionnel, c'est pourquoi le métal est essentiellement transporté vers la moelle osseuse. Le compartiment de stockage, surtout représenté par le foie et les macrophages de la rate, assure uniquement la fourniture du fer nécessaire au compartiment fonctionnel. [1]

BIBLIOTHÈQUE PHARMACIE ODONTOLOGIE NANCY

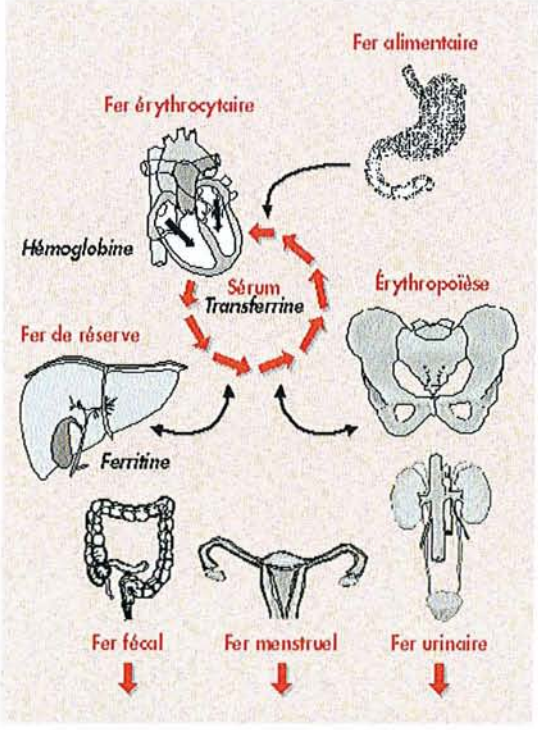


Figure 1 : répartition du fer en compartiments [1]

La ration alimentaire journalière apporte globalement 10 à 20 milligrammes de fer. Toutefois, seulement 1 à 2 milligrammes seront absorbés par les entérocytes. Cette faible absorption suffit à compenser les pertes en fer de

l'organisme par les voies urinaires, sudorales et principalement fécales qui sont toujours minimes. [6]

Quotidiennement, 20 milligrammes de fer sont pourtant utilisés lors de la production de nouveaux érythrocytes. Ceci est dû au métabolisme du métal qui fait appel à un pool de fer recyclé à partir du fer contenu dans les macrophages du système réticulo-endothélial. [3]

1.2 ABSORPTION DU FER ALIMENTAIRE

Le fer alimentaire peut être absorbé grâce à deux voies distinctes, l'une concernant le fer minéral, et l'autre concernant le fer héminique.

- Le fer alimentaire non héminique est composé de fer ferrique Fe+++ insoluble. Au niveau duodénal, les cellules du sommet des villosités sont des entérocytes matures. L'atome de métal se trouve en premier lieu réduit par une réductase membranaire Dcytb en fer ferreux Fe++ (cf. **Figure 2**). C'est sous cette forme qu'il peut passer la membrane plasmique de l'entérocyte grâce à un transporteur de cations divalents de découverte récente : DMT1/Nramp2. [3]

- La voie du fer héminique est moins bien connue. Elle implique un transporteur non identifié vers le compartiment intracellulaire de l'entérocyte. Ce fer est ensuite libéré par l'hème oxygénase. [17]

Une fois dans la cellule duodénale, le fer peut connaître deux destins. Il sera soit stocké au moyen de la ferritine, molécule que nous aborderons plus loin, puis perdu lors de la desquamation physiologique, soit il sera transféré vers la membrane basolatérale de l'entérocyte. Cette membrane comporte un transporteur connu depuis peu : ferroportine1 (gène Slc40a1). [4]

L'atome Fe++ exporté de l'entérocyte mature par la protéine ferroportine vers le plasma est immédiatement oxydé à sa sortie de la cellule en fer ferrique inoffensif. En effet par la réaction de Fenton (H_2O_2 + Fe++ --> OH^- + $OH^\bullet$ + Fe+++), le fer ferreux peut produire des radicaux libres toxiques en réagissant avec l'oxygène. Ces espèces radicalaires risquent d'endommager les membranes lipidiques et les organites cellulaires par peroxydation. L'enzyme réalisant l'oxydation du fer est l'héphaestine, une ferroxydase membranaire Cu-dépendante colocative de la ferroportine et homologue de la céruloplasmine. [8]

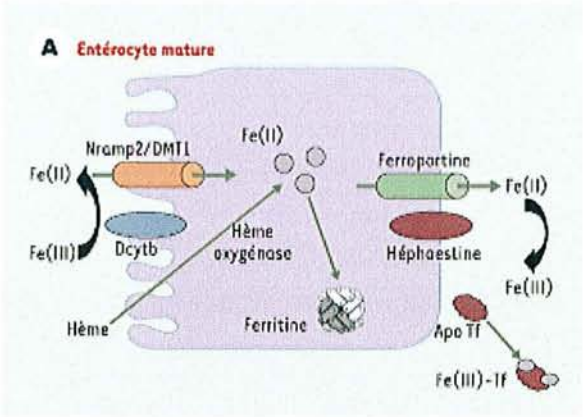
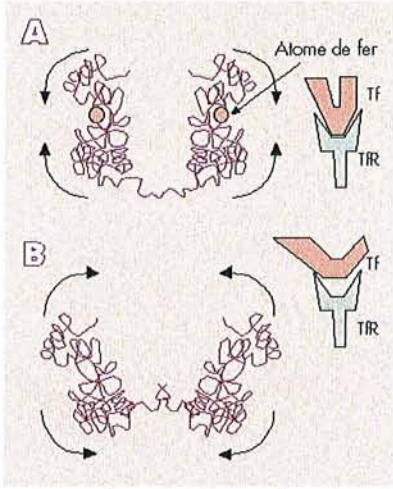


Figure 2 : entrée du fer dans l'organisme [61]

1.3 TRANSPORT ET STOCKAGE DU FER

Une fois dans la circulation, le métal est immédiatement fixé par son transporteur plasmatique : la transferrine (Tf) synthétisée dans le foie. Elle comporte deux sites de fixation pour le fer Fe+++ de très haute affinité. On notera qu'en temps normal seul un tiers de la capacité totale de fixation des transferrines est utilisé.

Selon la saturation en fer, la transferrine peut adopter deux conformations différentes. Lorsqu'il n'y a aucun ou seulement un seul atome de fer fixé, la conformation est ouverte avec les deux lobes dépliés (cf. **Figure 3**). La transferrine n'ayant fixé aucun atome est appelée apotransferrine et monoferrique si un atome seulement est présent. Par contre lorsque deux atomes sont présents, la transferrine est saturée et présente une conformation fermée c'est-à-dire lobes repliés. C'est cette dernière conformation qui est favorable à la fixation de la transferrine sur son récepteur membranaire : RTf. Il totalise 760 acides aminés regroupés en deux sous unités reliées par un pont disulfure et traverse la membrane bicouche dans laquelle il est ancré. [1]



A : conformation fermée (transferrine diferrique)
B : conformation ouverte (apotransferrine)

Figure 3 : conformations de la transferrine [1]

Quand la transferrine diferrique se fixe au récepteur RTf, ils forment un complexe internalisé dans la cellule par invagination de la membrane cellulaire (cf. **Figure 4**). La vésicule ainsi formée fusionne avec un endosome de pH 5,5. L'acidité de cet endosome tardif détache le fer devenu Fe++ et qui peut à présent être éjecté dans le cytosol par le transporteur DMT1/Nramp2 incorporé à la membrane de l'endosome. Au terme de ce phénomène d'endocytose, la vésicule rejoint la membrane cellulaire et le complexe Tf-RTf est donc recyclé par exocytose. La liaison Tf-RTf est réversible à pH neutre. Un nouveau cycle pourra alors suivre. Dans un réticulocyte, la durée de ce cycle de la transferrine dure environ 3 minutes.

Le fer ferreux libéré dans le cytoplasme cellulaire entre provisoirement dans la composition d'une réserve de fer labile répondant aux besoins du fonctionnement cellulaire. Il sera rapidement fixé par la ferritine, coquille protéique de 440 000 g/mol, ou utilisé par la cellule (synthèse mitochondriale de molécules d'hèmes surtout).

La ferritine peut capter jusqu'à 4500 atomes sous forme d'un « cristal » de polyhydroxyphosphate ferrique. Outre sa fonction évidente de stockage intracellulaire, on la rencontre parfois dans le noyau de certaines cellules (cornée). Son rôle ressemble plus alors à une protection des tissus concernés contre la toxicité du fer libre. En règle générale, la ferritine est surtout présente dans les hépatocytes et les macrophages du foie, dans les macrophages de la rate ainsi que dans le cœur et le placenta. [2,3]

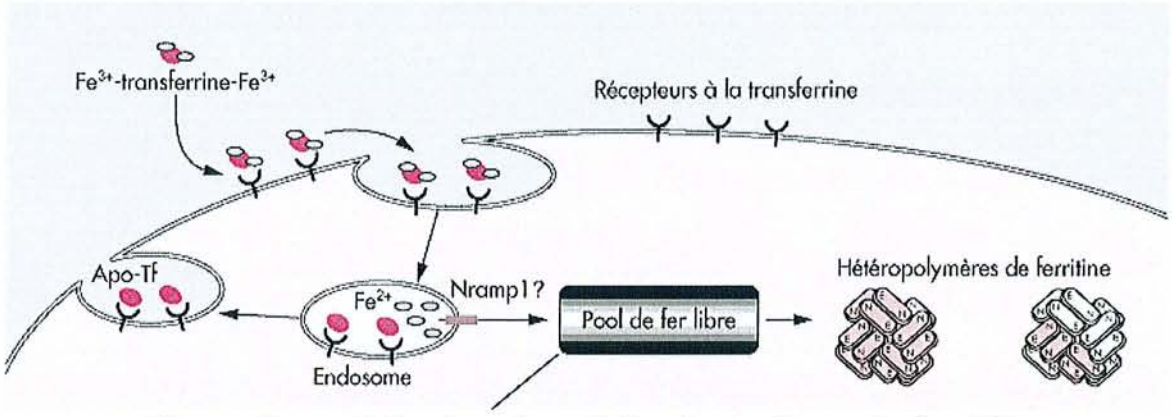


Figure 4 : entrée dans la cellule et stockage du fer [3]

Une forme annexe de stockage de fer n'apparaît que sous des conditions de surcharge en métal : l'hémosidérine. Cette espèce moléculaire provient de la dégradation de ferritine et assemble de grandes quantités d'atomes de fer sous forme de formations cristallines insolubles. On la trouve surtout dans les macrophages de la rate, produit de dégradation de l'hémoglobine. Selon la situation pathologique, des quantités variables d'hémosidérine peuvent se déposer dans les cellules du parenchyme et le tissu conjonctif.

1.4 RECYCLAGE DU FER

Lorsqu'un globule rouge sénescent est capté par un macrophage (cf. **Figure 5**), son hémoglobine est dégradée. L'hème est ensuite catabolisé par une enzyme : l'hème oxydase.

Le fer ferreux ainsi libéré est stocké grâce à la ferritine ou encore relargué dans la circulation sanguine via une ferroportine. Dans ce dernier cas, une céruloplasmine oxyde Fe++ en Fe+++ permettant ainsi sa fixation à la transferrine circulante. [3, 6]

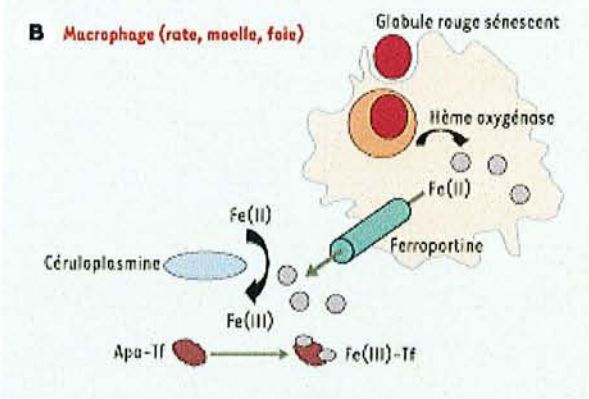


Figure 5 : retour du fer érythrocytaire dans le métabolisme martial [61]

1.5 REGULATION DE L'HOMEOSTASIE MARTIALE

L'intégration de deux types de signaux semble assurer le maintien des taux de fer dans l'organisme : d'une part, des signaux « store regulator » tenant compte de l'état des stocks en fer et d'autre part, des signaux « erythroid regulator » adaptant le métabolisme du fer aux variations de son utilisation (érythropoïèse par exemple) [6].

1.5.1 Régulation de l'absorption intestinale

Les cellules de la crypte sont des cellules indifférenciées à la base des villosités duodénales. Ce sont elles qui remplacent les entérocytes matures au bout de quelques jours d'exfoliation progressive. A leur étage sont intégrés plusieurs signaux de régulation de l'absorption du fer (cf. **Figure 6**). Tous les mécanismes n'en sont pas encore connus. Toutefois, les progrès réalisés ces dernières années permettent d'obtenir des éléments solides sur le sujet.

Le gène HFE code une protéine atypique du complexe majeur d'histocompatibilité. La protéine HFE composée de 343 résidus est particulière de par sa localisation. Elle se trouve en effet liée spécifiquement au récepteur à la transferrine situé au pôle basolatéral de la cellule de la crypte.

Le rôle fonctionnel de l'interaction protéine HFE - RTf reste pour l'instant incertain voire paradoxal selon les études. Lors de la fixation de transferrine sur son récepteur, le complexe formé par les trois entités pénètre la cellule par endocytose. [3]

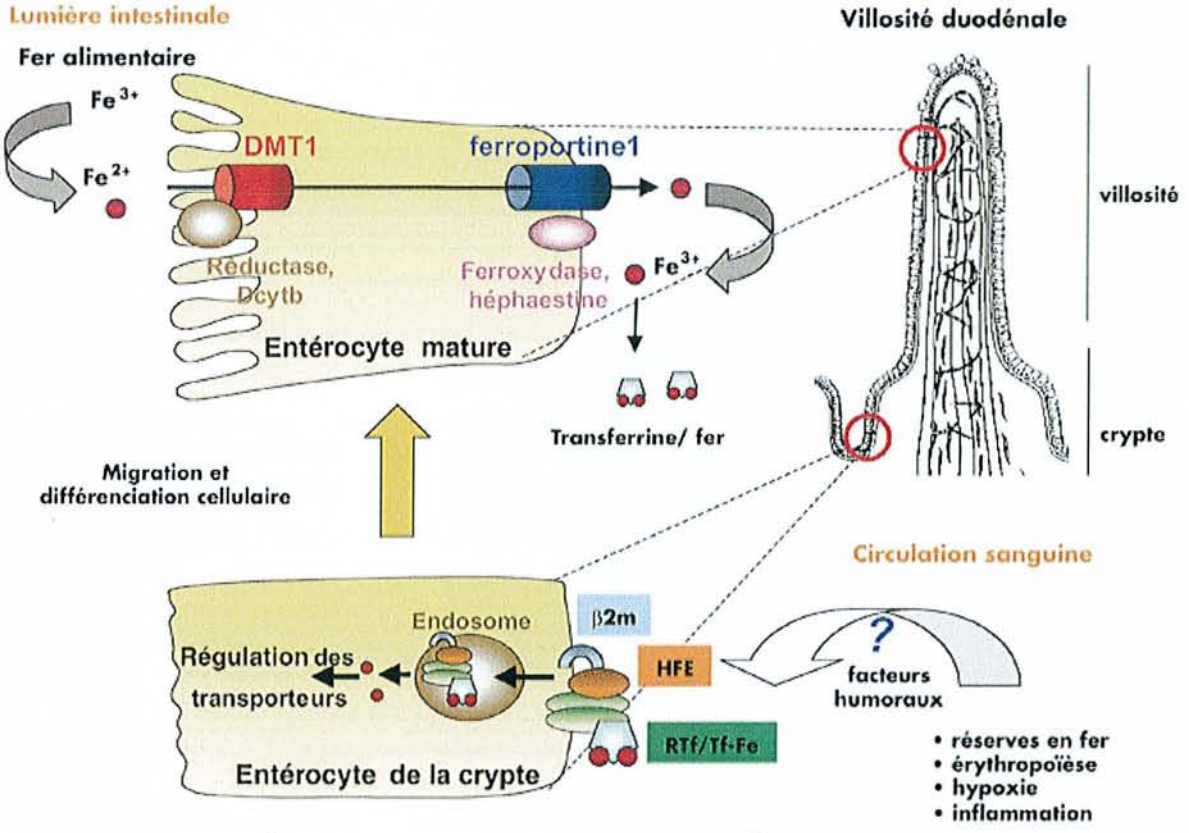


Figure 6 : intégration de signaux par les entérocytes de la crypte et régulation de l'absorption [6]

Le fer libéré à l'intérieur de la cellule de la crypte par endocytose pourra jouer un rôle régulateur. En effet, lorsque du fer libre est présent dans la cellule, une régulation de la traduction de certains ARNm est possible grâce à des protéines IRP (iron responsive proteins). Ces protéines ont par défaut une grande affinité pour une séquence ARN d'une trentaine de nucléotides : IRE iron responsive element. Ce motif IRE permet de réguler la stabilité de l'ARNm ou la traduction protéique selon sa position. [1]

Quand du fer se fixe à la protéine IRP, celle-ci change de conformation et perd son affinité pour IRE. La présence ou l'absence de ce fer libre conditionne donc l'expression ou la répression de certains gènes en aval de leur transcription en ARNm. Le système IRP/IRE est un moyen majeur de régulation de l'homéostasie du fer (cf. **Figure 7**).

Des recherches ont démontré la présence d'un motif IRE stabilisant l'ARN codant Nramp2 [3] ainsi que dans l'ARNm ferroportine [4]. Aussi lors d'une carence en fer, l'expression de la ferroportine augmente dans le duodénum.

Au vu des derniers résultats expérimentaux, il apparaît que ce système n'est pas le seul mécanisme de régulation. Ce schéma simple était la principale hypothèse de régulation de l'homéostasie du fer jusqu'à ce que les études des dix dernières années placent le foie comme organe de régulation principal.

1.5.2 Régulation du stockage intracellulaire

En premier lieu, on remarque que c'est la quantité de récepteurs à la transferrine qui régule le passage intracellulaire du fer, non pas le niveau de transferrine diferrique circulante. Or, le contrôle positif de la synthèse de RTf dépend d'un IRE placé sur la partie 3' de l'ARNm RTf. Quand le fer intracellulaire est bas, les IRP stabilisent donc l'IRE et induisent production de RTf puis absorption de fer dans la cellule. Par contre, une augmentation de fer dissocie IRP et IRE et l'ARNm RTf devient instable et se trouve rapidement dégradé.

Ensuite, le stockage du fer est représenté quasi exclusivement par la ferritine. Or l'ARNm ferritine comporte cinq motifs IRE. Une augmentation du pool de fer intracellulaire change comme précédemment la conformation de la protéine IRP1 en formant un noyau 4Fe-4S. La protéine perd alors son affinité pour IRE. L'ARNm ferritine peut à nouveau être traduit et une synthèse rapide de ferritine de stockage intervient alors. [3]

En conséquence, une augmentation de fer intracellulaire diminue l'apport de fer dans la cellule et conduit à l'augmentation du stockage du métal. Il s'agit donc d'une régulation post transcriptionnelle des gènes codant ferritine et RTf en sens inverse.

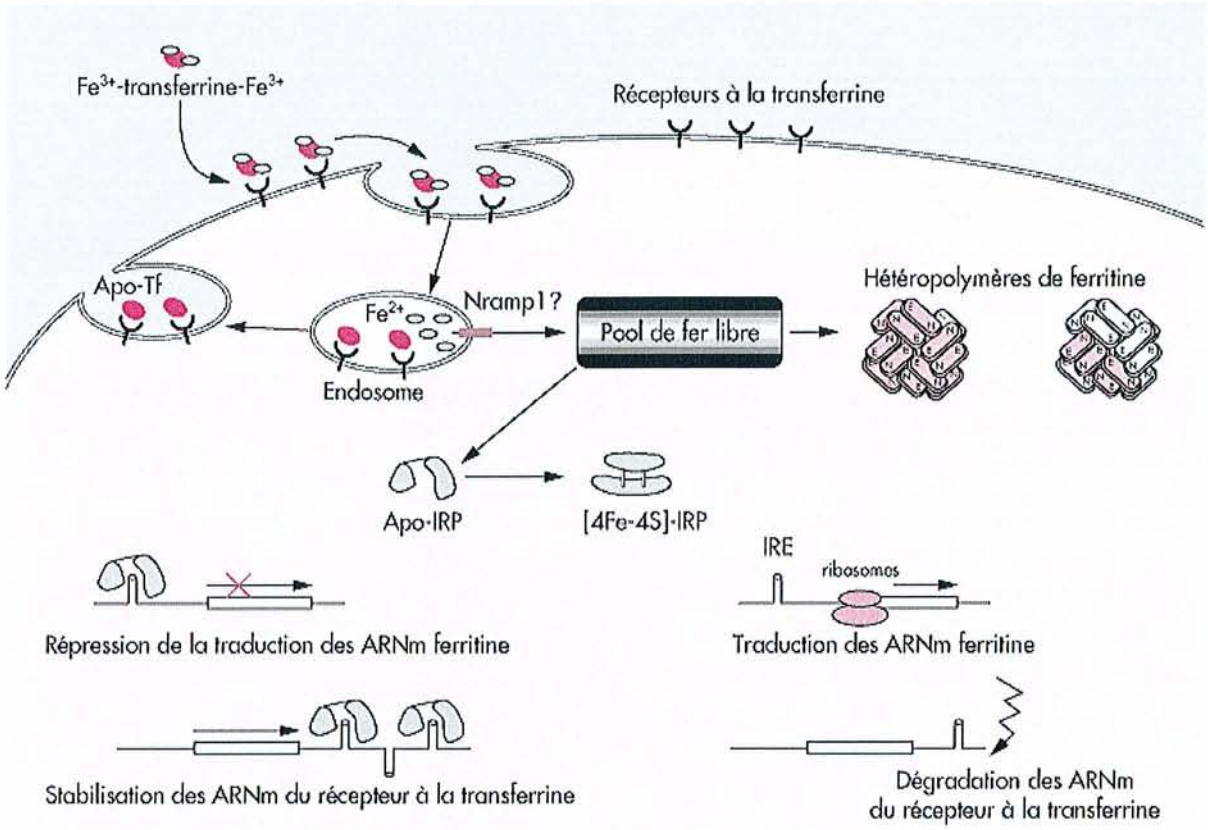


Figure 7 : système IRE/IRP, régulation traductionnelle de la ferritine et de la transferrine [3]

Il existerait également un mécanisme moins bien décrit actuellement concernant la régulation de la transcription des gènes de ferritine. Ce système serait sous le contrôle de facteurs tels que TNFa, production de l'hème, hormones, proto-oncogènes et différenciation erythropoïétique. [3,4]

La régulation du stockage de métal est très importante pour les cellules à activité de synthèse de l'hème car elle assure une capacité d'adaptation entre acquisition et mise en réserve.

1.5.3 Hepcidine et Hémojuvéline

- **Hepcidine**

L'hepcidine est un peptide hormonal découvert en raison de ses propriétés antimicrobiennes in vitro [6]. Ce sont des peptides microbiens originaux en raison de la présence de ponts disulfure. Il trouve son origine dans un précurseur de 84

acides aminés mais n'en compte plus que 25 à l'état mature. Le gène HAMP codant l'hepcidine s'exprime surtout dans les hépatocytes et de façon moindre dans des cellules du coeur et du cerveau. Le foie est donc le principal producteur d'hepcidine.

L'ARNm hepcidine ne montre aucun motif IRE [6]. Pourtant, il est établi que les peptides traduits constituent un signal systémique de régulation du fer dans l'organisme. Etant donné qu'il s'agit d'une protéine de réponse précoce à l'inflammation, le but originel serait de priver les micro-organismes du fer libre en le stockant ou en diminuant son utilisation.

Quand les niveaux d'hepcidine augmentent, la synthèse de ferritine augmente à son tour dans les hépatocytes à l'inverse de la production de transferrine et de ferroportine [4]. De plus, elle contrôlerait négativement la sortie du fer des entérocytes duodénaux et des macrophages via son action régulatrice sur la ferroportine (cf. **Figure 8**). L'hepcidine représenterait donc une composante essentielle du signal store regulator en dirigeant le métabolisme martial vers le stockage aux dépens de l'absorption.

Le rôle de l'hepcidine dans la régulation de l'homéostasie du fer ne se limite pourtant pas à une régulation des réserves en fer. En effet, l'inflammation mais aussi l'hypoxie ou encore l'érythropoïèse sont capables d'influer sur les taux du peptide ce qui suggère qu'il est également un composant notable du signal érythroïde [6]. Dans ces situations de demande accrue de fer par l'organisme, elle orienterait alors le métabolisme martial vers une augmentation du fer disponible pour reconstituer les réserves et produire des globules rouges.

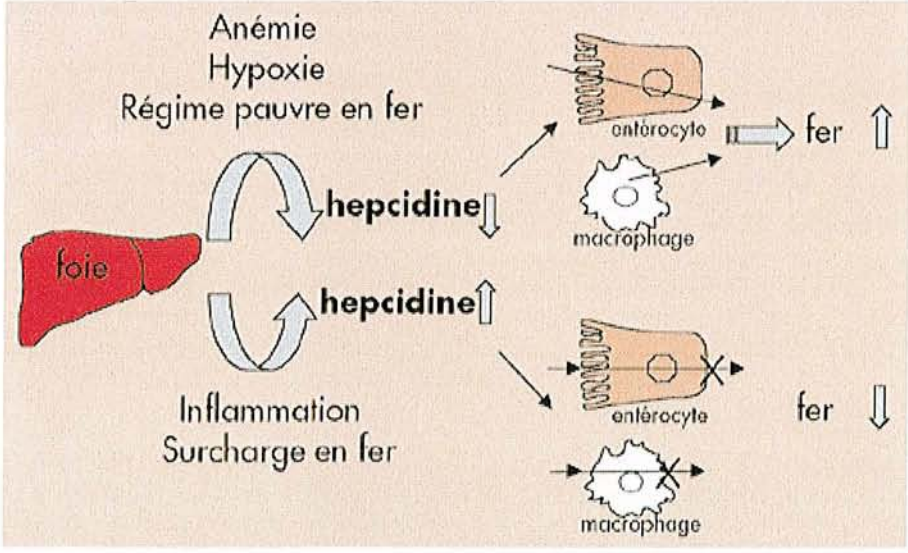


Figure 8 : régulation inverse de la quantité de fer dans l'organisme par l'hepcidine [6]

En raison de sa nature hormonale et de son potentiel sur la régulation du fer, l'hepcidine fait actuellement l'objet de nombreuses recherches à visée thérapeutique qui seront évoquées par la suite dans l'ouvrage. [6, 7, 8]

- **Hémojuvéline HJV**

L'hémojuvéline est une protéine de 426 acides aminés codée par un gène situé sur le bras long du chromosome 1 [9]. Les axes de recherche supposent que cette molécule se situerait sur la même voie métabolique que l'hepcidine en tant qu'intégrateur hépatique des signaux de régulation martiale [7].

1.5.4 Modèle actuel de régulation de l'homéostasie du fer

Après les découvertes récentes de ces deux molécules, le schéma simple de régulation duodénale est devenu obsolète. Le foie représente actuellement l'organe senseur principal des besoins en fer, comme l'illustrent les figures 9 et 10. Il serait placé au cœur d'un système complexe où il intègrerait les signaux constitués par les protéines HFE, RTf2 et HJV pour réguler sa propre production d'hepcidine qui est hyposidérémiante grâce à son action en aval sur la ferroportine des entérocytes et des macrophages. [7]

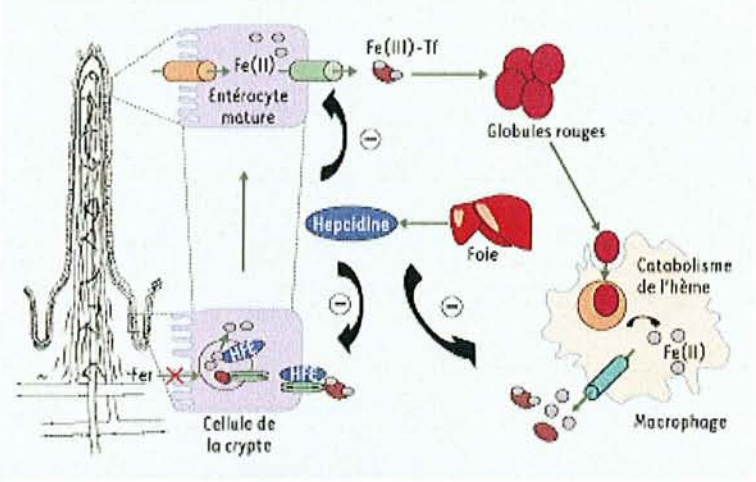


Figure 9 : rôle de l'hepcidine dans la régulation de l'absorption duodénale [61]

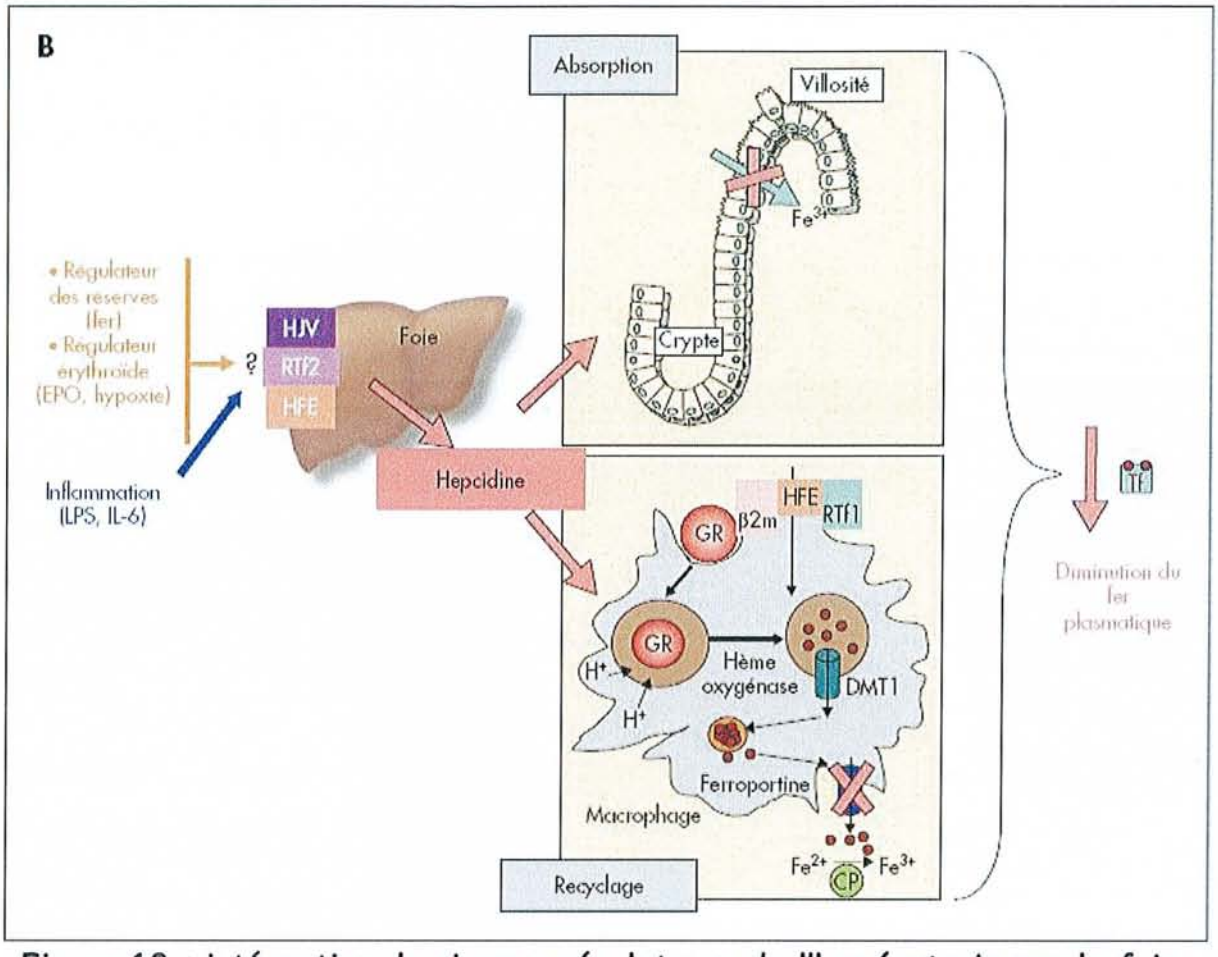


Figure 10 : intégration de signaux régulateurs de l'homéostasie par le foie, centre de régulation via hepcidine [8]

1.6 ROLE PHYSIOLOGIQUE DU FER

Le principal rôle du fer a déjà été évoqué précédemment. Après le stockage intracellulaire par la ferritine, le fer doit être transporté dans la mitochondrie puisqu'il est nécessaire à la synthèse de l'hème. Ce transport concerne donc les cellules de l'érythropoïèse et les hépatocytes qui fabriquent l'hème. Le mécanisme précis en est toutefois inconnu à ce jour. Seule la frataxine, protéine dont dépend au moins en partie la sortie du fer hors de la mitochondrie et codée par le gène responsable de l'ataxie de Friedreich, a été identifiée [3,18]. Une hypothèse ferait intervenir des mitoferrines 1 ou 2, selon les recherches menées sur des poissons zèbres [5].

La biosynthèse des molécules d'hème fait intervenir huit opérations enzymatiques successives. La cascade réactionnelle débute par la condensation

de glycine sur le succinyl-CoA et s'achève dans la mitochondrie par l'insertion de fer ferreux Fe++ sur la molécule de protoporphyrine IX. L'intérêt des atomes de fer circulant au moyen de l'hémoglobine des érythrocytes n'est plus à démontrer de même que son rôle dans les cytochromes.

On note que la production des précurseurs de l'hème subit un rétrocontrôle par le fer au moyen du système IRE présent sur l'ARNm e-ALAS (erythroid amino-levulinate synthase). [3]

CHAPITRE 2

CLASSIFICATION DES SURCHARGES EN FER

Deux groupes opposés de surcharges en fer peuvent schématiquement être séparés : les surcharges héréditaires et les surcharges acquises.

2.1 LES SURCHARGES MARTIALES HEREDITAIRES

2.1.1 Les hémochromatoses

Ces hémochromatoses sont des affections héréditaires qui trouvent leur origine dans la transmission autosomique récessive d'une mutation. Longtemps considérées comme rares, ces pathologies toucheraient en réalité 180000 personnes en France et 10% de la population serait porteuse à l'état hétérozygote d'une des mutations suivantes. [6]

Tableau I : les gènes et leurs mutations responsables d'hémochromatoses héréditaires [10]

HH	Nomenclature du gène	Protéine	Rôle	Mutations	Chromosome	Réf
HFE1	*HFE*	HFE	Inconnu	Mutations fréquentes : C282Y, H63D Diverses mutations privées	6p213	[1]
HFE2	*HJV (HFE2A)*	Hémojuvéline	Inconnu	Mutation récurrente : G320V Plusieurs mutations privées	1q21	[8]
	HAMP (HFE2B)	Hepcidine	Régulateur négatif du fer de l'organisme Inflammation	Plusieurs mutations privées	19q13	[9, 10]
HFE3	*TFR2*	TFR2	Récepteur de la transferrine Abondant au niveau du foie, des érythroblastes	Plusieurs mutations privées	7q22	[11, 12]
HFE4	*SLC40A1 (antérieurement : FPN1, SLC11A3, IREG1...)*	Ferroportine1	Efflux du fer hors des cellules (macrophages, entérocytes...)	Mutation récurrente : delVal 362 Plusieurs mutations privées	2q32	[13]

- **Hémochromatose héréditaire de type I ou HFE1**

Précédemment, le gène HFE a été décrit comme un facteur de régulation de l'absorption duodénale de fer et suspecté d'intégrer des signaux régulant les sécrétions hépatiques d'hepcidine. Plusieurs mutations peuvent intervenir sur ce gène du chromosome 6p, l'intensité de la maladie variant selon la mutation ou les mutations associées. Dans tous les cas, la surcharge est due à une hyperabsorption de fer aboutissant à une accumulation progressive pendant les 3 ou 4 premières décennies.

La prévalence de ce premier type d'hémochromatose héréditaire s'élève entre 3 et 8 pour 1000 dans les populations du Nord Ouest de l'Europe. [9]

➢ Mutation C282Y

La mutation à cette position 282 implique une substitution : le remplacement d'une cystéine par une tyrosine. Cette mutation empêche l'adressage de la protéine HFE à la membrane et par conséquent sa fixation au récepteur RTf. Cette anomalie génétique est retrouvée à l'état homozygote chez 90% des individus originaires d'Europe du Nord souffrant d'hémochromatose. Sa prévalence allélique est même estimée à 0,4% dans les populations européennes selon une étude publiée en février 2000. Il s'agit donc de la forme la plus fréquente d'hémochromatose car elle est présente dans plus de 90% des cas. Malheureusement, c'est aussi ce génotype C282Y homozygote qui est associé aux surcharges les plus fortes. [9,10]

➢ Mutations H63D et S65C

Un acide aspartique se substituant à l'histidine en position 63 est une autre mutation répandue. Cette mutation homozygote seule, fréquente car on estime à 22% la proportion de porteurs, ne suscite que très rarement une surcharge en fer [9]. Cependant l'association des deux mutations C282Y et H63D en un génotype C282Y\H63D hétérozygote aboutit à des surcharges modérées. Cette atteinte multi génique semble être la forme d'hémochromatose liée à HFE la plus souvent rencontrée après la mutation précédente. Il existe également une substitution S65C rare mais parfois associée à C282Y. Dans ce dernier cas, la surcharge reste modérée comme pour les mutations H63D/C282Y.

- **Hémochromatose héréditaire de type II ou hémochromatose juvénile**

Se distinguant des autres formes d'hémochromatoses héréditaires, l'hémochromatose juvénile est originale pour deux raisons. D'une part, l'âge précoce d'apparition conduit à une découverte de la pathologie le plus souvent avant 30 ans [9]. D'autre part, l'observation clinique note une atteinte cardiaque de premier plan ainsi qu'un hypogonadisme hypogonadotrophique en sus des complications connues dans les hémochromatoses de l'âge mûr [10].

Deux gènes mutants peuvent causer l'apparition de cette pathologie. La première situation implique l'hémojuvéline (forme IIA), la seconde concerne le gène HAMP codant l'hepcidine (forme IIB) [9].

➢ Forme IIA : gène de l'hémojuvéline

Deux mutations conduisent à la formation d'un codon stop tandis que quatre autres sont décrites comme mutations faux-sens. Parmi ces dernières, on retient surtout la mutation G320V retrouvée plus largement en comparaison des autres qui semblent plus anecdotiques. Ces anomalies restent malgré tout très rares et sont seulement présentes dans quelques familles. [10,27]

➢ Forme IIB : gène HAMP de l'hepcidine

Des études révèlent que des patients dont le gène HAMP connaît une délétion homozygote (g.93delG) ou une transition (g.166 C > T) ont développé une hémochromatose juvénile. D'autres anomalies seront certainement découvertes à l'avenir mais ces mutations restent exceptionnelles donc moins fréquemment étudiées.

- **Hémochromatose héréditaire de type III et gène RTf2**

Le gène RTf2 se trouve sur le chromosome 7q22 et code des récepteurs à la transferrine très similaires aux récepteurs RTf1 classiques mais abondant au niveau du foie et des érythroblastes. Les mutations sur ce gène sont très rares et la clinique est identique aux affections dues au gène HFE. [9]

- **Hémochromatose héréditaire de type IV et gène SLC40A1**

Le gène SLC40A code le transporteur membranaire ferroportine 1 exportant le fer hors des cellules. Il est situé sur le chromosome 2q32 et se trouve fréquemment sujet à une délétion (Val162del). Il en résulte une hyperferritinémie isolée avec surcharge en fer concernant surtout les patients jeunes et qui n'a que peu d'effets cliniques. Cette hémochromatose se distingue des autres par sa transmission autosomique dominante. Des formes associant une élévation tardive du coefficient de saturation sont visibles chez les sujets plus âgés. [4,9]

- **Hémochromatose héréditaire de type V et gène L-ferritine**

Les anomalies siégeant sur ce gène sont responsables d'une hyperferritinémie isolée, d'intensité variable, mais sans augmentation du taux de fer sérique et sans élévation du coefficient de saturation de la transferrine contrairement à l'hémochromatose de type IV.

C'est la perte d'inhibition de la traduction de l'ARNm ferritine qui conduit à cette dérégulation de la synthèse de ferritine. Ce phénomène trouve son explication grâce au lieu où interviennent les mutations : un IRE réprimant la synthèse de ferritine par fixation d'IRP.

La clinique de la forme complète, possible dès le plus jeune âge, associe l'hyperferritinémie avec une cataracte congénitale. Il arrive parfois que les deux symptômes soient dissociés.

Le mode de transmission autosomique dominant est par contre commun à ces deux types d'hémochromatoses, ce qui amène parfois à les classer en deux groupes distincts d'une même famille d'hyperferritinémies héréditaires [10].

2.1.2 Troubles héréditaires du métabolisme martial

Les affections regroupées sous ce paragraphe présentent toutes un caractère extrêmement rare voire exceptionnel. [20]

- **Acéruloplasminémie héréditaire**

De transmission autosomique récessive, cette pathologie interdit l'oxydation du fer à l'issue de son passage transmembranaire. La cellule est alors incapable de se débarrasser du métal qui finit par s'accumuler. Le premier symptôme de cette pathologie est l'apparition d'un diabète à l'âge adulte. En effet, la surcharge parenchymateuse concerne en premier lieu le foie et le pancréas. Toutefois, le système nerveux central est lui aussi touché et des troubles spécifiques sont liés à cette atteinte. [16]

- **Atransferrinémie et hypotransferrinémie héréditaires**

Lors de cette affection autosomale récessive exceptionnelle, l'absorption de fer augmente dramatiquement en raison de l'incapacité des entérocytes de la crypte à intégrer les signaux provenant des réserves en métal. De plus, il s'installe une anémie microcytaire hypochrome puisque l'organisme ne possède plus son transporteur sérique d'atomes de fer. Des transfusions sanguines sont alors obligatoires renforçant la surcharge. [16]

- **Surcharge en fer africaine**

Un apport alimentaire excessif semble déclencher une surcharge chez cette population. A cause de sa survenue familiale, l'affection doit malgré tout prendre ses racines dans une prédisposition génétique n'impliquant ni le système HLA ni le gène HFE. [16]

- **Surcharges néonatales**

L'hémochromatose néo-natale et le syndrome cérébro-hépato-rénal (syndrome de Zellweger) sont des affections héréditaires graves, de symptômes précoces et pouvant conduire rapidement au décès de l'enfant.

Le syndrome de Zellweger se traduit par une hypotonie associée à des anomalies faciales et une atteinte polykystique des reins. La surcharge en fer parfois présente est alors localisée dans les reins, les poumons, le foie et la rate.

L'hémochromatose néonatale est quant à elle toujours à l'origine d'une surcharge en fer massive dans le foie en relation avec une cirrhose. L'atteinte fonctionnelle en résultant est une insuffisance hépatique précoce souvent fatale. Les tissus cardiaques, endocriniens et rénaux sont également touchés par l'excès de métal. [16]

- **Ataxie de Friedreich**

Cette ataxie est une maladie neurodégénérative autosomique récessive qui touche 1 personne sur 50000. Ce n'est pas exactement une surcharge en fer de l'organisme et les signes cliniques, ainsi que le traitement, en sont très différents. Il convient néanmoins de la signaler ici car elle implique la frataxine jouant un rôle dans le métabolisme mitochondrial du fer. Cette affection conduit à une accumulation de fer dans la mitochondrie des cellules causée par la perte de fonction de cette protéine. Les symptômes majeurs sont des troubles de coordination des mouvements, des réflexes, de la sensibilité profonde, des déformations (pieds creux et scoliose). Une atteinte cardiaque est présente ainsi que parfois un diabète. [3]

2.1.3 Maladies hématologiques compliquées de surcharge en fer

La porphyrie cutanée tardive est une affection rare causée par un déficit enzymatique en uroporphyrinogène décarboxylase qui intervient lors de la synthèse d'hème. L'apparition des symptômes dépend de plusieurs facteurs dont le fer. Une surcharge hépatique est présente dans la majorité des cas (60 à 70%) et les mutations du gène HFE en sont probablement responsables.

Les thalassémies, la drépanocytose et certaines anémies, représentent la cause la plus fréquente de surcharge en fer du fait même de leur traitement (transfusions). Il faut toutefois remarquer que la charge martiale de ces patients augmente, avant même les transfusions, à cause d'une hyperabsorption duodénale en réaction à l'inefficacité érythropoïétique. Les mutations du gène HFE joueraient également un rôle dans l'apparition de ces surcharges. [16]

2.2 LES SURCHARGES MARTIALES ACQUISES

2.2.1 Apport excessif de fer et transfusions sanguines

La surcharge acquise est principalement la conséquence de transfusions sanguines à répétition. Ce sont donc des patients atteints de thalassémie ou d'anémie chronique acquise qui en seront les victimes. En effet, chaque transfusion d'un concentré de globules rouges (CGR) apporte 200mg de fer au stock physiologique de 4 g totalisé par l'organisme.

Il est clair que cet apport soudain en fer déséquilibre son métabolisme malgré la diminution de l'absorption duodénale. Nous avons vu au chapitre précédent la faible capacité quantitative d'adaptation des réserves du fait de l'absence de voie d'excrétion rapide du métal. Les complications dues à une surcharge post-transfusionnelle en fer apparaissent à partir de 400 à 500 mg d'apport de métal par kg de poids. [31]

2.2.2 Hépatopathies

- **Cirrhose et carcinome hépatocellulaire**

Au cours d'une cirrhose, l'évolution vers une surcharge martiale du parenchyme est possible. Quelle que soit l'étiologie de la pathologie, les dépôts de fer se répartissent de manière hétérogène et épargnent le tissu fibreux, les vaisseaux et les canaux biliaires. Cette distribution permet donc de la différencier d'une surcharge par hémochromatose malgré la similitude des symptômes.

Les patients souffrant de cirrhose hépatique connaissent plus de risques de développer un cancer si leur ferritinémie est élevée. Or, les charges en fer sont augmentées lors d'un carcinome, même dans les parties saines du foie. Le rôle carcinogène du métal apparaît donc clairement. [12,16]

- **Maladie alcoolique du foie**

Une surcharge modérée en fer apparaît également chez un tiers des patients alcooliques mais le mécanisme en est hypothétique (hyperabsorption de fer, richesse en fer des boissons). Les aspects cliniques se rapprochent fortement de ceux d'une hémochromatose en particulier lors d'une atteinte cirrhotique. [16]

- **Hépatite C**

Chez un tiers des patients ayant déclaré une hépatite C, le bilan sanguin martial se trouve modifié. Le mésenchyme hépatique se charge en fer, ce qui augmente probablement les lésions dues au virus et réduit l'efficacité du traitement par interféron. [16]

2.2.3 Syndrome polymétabolique

Ce syndrome associe toujours une surcharge en fer et un dysfonctionnement métabolique avec un surpoids de répartition androïde. Le patient, généralement mâle et d'âge mûr, souffre souvent de diabète de type 2 et d'une dyslipidémie. Si l'origine de l'excès en fer est inconnue, il est possible d'exclure les mutations du gène HFE qui ne sont jamais présentes à l'état homozygote. Toutefois, elles auraient peut être un effet aggravant à l'état hétérozygote.

Dans le cadre de ce syndrome polymétabolique, la surcharge en fer est hépatique et histologiquement mixte. Elle touche donc non seulement le parenchyme mais aussi le mésenchyme hépatique. Dans la moitié des cas, une stéatose s'ajoute au bilan voire même une hépatite stéatosique ou une cirrhose. [16]

En France, le syndrome polymétabolique ou hépatosidérose dysmétabolique est la seconde cause de surcharge en fer après l'hémochromatose de type I.

CHAPITRE 3

LES COMPLICATIONS DUES AUX SURCHARGES EN FER

Lors d'une surcharge en fer, la transferrine circulante est progressivement saturée laissant apparaître une fraction de fer libre NTBI (non-transferrin bound iron). A l'intérieur des cellules, le pool de fer augmente également et la réaction de Fenton produit des radicaux OH· altérant les membranes et les organites. Cette souffrance cellulaire est à l'origine des atteintes organiques de la surcharge en fer. [2]

*Le tableau clinique complet des surcharges (cf. **tableaux II** et **III**) ne se rencontre que très rarement du fait de la variabilité des atteintes entre patients. De plus, l'étiologie de la surcharge joue également un rôle dans la distribution et l'intensité des atteintes (cf. **tableaux IV, V** et **VI**). [10,12,15]*

3.1 TABLEAU CLINIQUE COMPLET DE LA SURCHARGE EN FER TYPIQUE : L'HEMOCHROMATOSE LIEE AU GENE HFE (TYPE I)

3.1.1 Signes précoces de la surcharge

Tableau II : fréquence et nature des signes précoces de la surcharge en fer causée par une hémochromatose héréditaire en fonction du type de complication [10,12,15,19]

Type de complication	Risque d'apparition	Nature de l'affection
Altération de l'état général	Très fréquente, une des principales manifestations chez les patientes	• Fatigabilité, asthénie chronique. • Peut motiver une consultation.
Atteinte cutanée	Fréquente	• Mélanodermie, aspect bronzé surtout au niveau des zones d'exposition solaire, des mamelons, des organes génitaux et des cicatrices. • N'existe pas chez les patients roux.
		• Ichtyose, peau sèche et squameuse donnant un aspect d'écailles de poisson, prédominant au niveau des épaules et des jambes.
Atteinte phanérienne	Variable	• Ongles blancs (leuconychie), plats (platonychie), incurvés (koïnonychie)
		• Alopécie, aspect fin et soyeux des cheveux
		• Diminution générale de la pilosité

Atteinte articulaire	Très fréquente souvent révélatrice (surtout genoux et carpe) Oriente souvent vers un diagnostic erroné. Une des principales manifestations chez les femmes	• Arthropathie des mains caractéristique, « poignée de main douloureuse » car l'arthrite chronique atteint surtout les 2ème et 3ème métacarpophalangiennes.
		• Arthropathie des genoux : arthropathie sous chondrale (avec pincement articulaire, sclérose et formation de kystes) et chondrocalcinose sont fréquentes et bien observées lors d'un examen radiologique.
		• Chevilles, hanches, poignets peuvent être touchés également.
		• Crises de pseudo-goutte (arthropathie au pyrophosphate)
Atteinte osseuse	Fréquente Surtout chez les femmes ménopausées	• Déminéralisation osseuse cause de fractures ostéoporotiques

3.1.2 Signes tardifs de la surcharge

Ces manifestations surviennent lorsque la surcharge est très importante et dangereuse pour les organes, généralement après 30 à 40 ans d'augmentation progressive des taux de fer dans l'organisme. Les examens qui seront développés au chapitre suivant doivent permettre de dépister la maladie bien avant leur apparition.

Le fer se fixe préférentiellement sur le foie, les glandes endocrines et le cœur. Selon la quantité de fer sur chaque organe, les signes seront d'intensité variable (cf. **tableau III**).

Tableau III : nature et conséquences cliniques des signes tardifs de la surcharge en fer causée par une hémochromatose héréditaire en fonction du type de complication [10,12,15,19]

Type de complication	Nature	Conséquences cliniques
Atteinte hépatique	Hépatomégalie prédominant au lobe gauche Augmentation légère des aminotransférases ASAT/ALAT (moins de 3 fois la limite supérieure).	• Symptômes cliniques (hypertension portale ou insuffisance hépatique) rares. • Risque de carcinome hépatocellulaire surtout en cas de cirrhose, de patient masculin ou d'âge supérieur à 50 ans.
Atteinte myocardique	Le plus souvent les signes restent infracliniques : anomalies des bilans ECG (ondes T aplaties ou inversées) et échographiques (cardiomyopathie de type dilaté)	• Rarement troubles du rythme et au pire, développement d'une insuffisance cardiaque congestive.
Atteinte endocrinienne	Insuffisance pancréatique	• Diabète souvent insulino-nécessitant, complication rarement révélatrice de la pathologie
	Hypogonadisme hypogonadotrope Hypopituitarisme (insuffisance hypophysaire)	• Homme : diminution de la libido, impuissance et atrophie testiculaire. • Femme : ménopause, aménorrhée secondaire

3.2 VARIABILITE DES ATTEINTES SELON LA PATHOLOGIE

- **Surcharges héréditaires**

Tableau IV : différences ou similitudes d'atteinte de chaque hémochromatose héréditaire, par rapport au tableau clinique complet d'une surcharge en fer causée par une hémochromatose de type I [9]

Hémochromatose de type I	• Atteinte mono ou pauci-symptômatique puis tableau clinique complet (sans traitement)
Hémochromatose de type II (juvénile)	• Manifestations dès 20 ans. • Les atteintes cardiaques (graves) et endocriniennes (hypogonadisme) sont de premier plan devant une atteinte hépatocytaire malgré la présence possible d'autres manifestations. • Décompensation cardiaque favorisée par la prise de vitamine C.
Hémochromatose de type III	• Clinique identique à l'hémochromatose de type I
Hémochromatose de type IV ou hyperferritinémie avec surcharge en fer	• Le système réticulo-endothélial est le plus surchargé, la clinique apparaît très tardivement après 60 ans.
Hémochromatose de type V ou hyperferritinémie sans surcharge en fer	• Syndrome cataracte-hyperferritinémie possible dès le plus jeune âge ou formes asymptomatiques.

- **Troubles du métabolisme héréditaires**

Tableau V : différences ou similitudes d'atteinte de chaque trouble du métabolisme martial par rapport au tableau clinique complet d'une surcharge en fer causée par hémochromatose de type I [16]

Acéruloplasminémie	• Un diabète se développe en premier (âge adulte). • Syndrome extrapyramidal et troubles des fonctions supérieures caractéristiques de cette affection.
Atransferrinémie	• Anémie hypochrome microcytaire nécessitant des transfusions
Surcharge en fer africaine	• Clinique proche de l'hémochromatose

- **Surcharges secondaires**

Le fer peut se déposer dans presque tous les tissus. Une comparaison de la physiopathologie de la surcharge résultant des deux principales étiologies (hémochromatose héréditaire et transfusions sanguines répétées) permet de distinguer l'origine des variations de l'atteinte.

- Hémochromatose héréditaire :

Dans les cellules parenchymateuses (hépatocytes, cellules endocrines et cellules du myocarde), le renouvellement, ou « turnover », du fer est très lent. Or, lorsque l'augmentation de l'absorption de fer est la cause d'une surcharge, celle-ci est surtout parenchymateuse. Les lésions organiques sont alors sévères. [11]

- Transfusions multiples

Les cellules du système réticulo-endothélial (dans la rate, le foie et la moelle) captent peu le fer lié à la transferrine. Par contre, elles reçoivent le fer issu du catabolisme de l'hémoglobine des érythrocytes sénescents. Ce sont donc ces cellules qui sont les premières affectées par le métal lors des transfusions répétées. Or, le « turnover » est rapide dans ces cellules, le métal étant recyclé

en quelques heures. La surcharge dans le système réticulo-endothélial est relativement inoffensive. Néanmoins, une redistribution très importante des stocks en fer peut avoir lieu par la suite, ce qui explique le caractère inconstant ou incomplet des atteintes endocriniennes et hépatiques (cf. **tableau VI**). [11, 14]

Tableau VI : différences ou similitudes d'atteinte de chaque surcharge en fer acquise par rapport au tableau clinique complet d'une surcharge en fer causée par hémochromatose de type I [14,16,20,31]

Syndrome polymétabolique	• Hépatosidérose mixte.
Transfusions sanguines répétées (et dysérythropoïèses)	• L'atteinte cardiaque, après 10 ans de transfusions régulières, est le premier risque de mortalité (troubles de conduction et cardiomyopathie) • Le foie est l'organe touché en priorité (hépatomégalie) et peut développer fibrose puis cirrhose et cancer. • L'atteinte endocrinienne chez les jeunes patients peut causer un retard de puberté, un retard statural et des troubles cutanés (hyperpigmentation). Le diabète est fréquent et participe aussi à la mortalité des malades transfusés. On note que le patient thalassémique développe très souvent une hypothyroïdie. • L'ostéoporose prédomine sur les complications articulaires classiques. Les patients polytransfusés souffrent de tassements vertébraux, douleurs lombaires et fractures diverses. • La drépanocytose est sujette à une surcharge moins grave que lors de thalassémies. [13]
Maladies du foie, cirrhose, alcoolisme	• Au début, surcharge hépatique puis évolution possible vers une atteinte semblable à une hémochromatose.
Porphyrie cutanée tardive	• Hépatosidérose peu marquée dans 60% des cas.

CHAPITRE 4

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET SUIVI DU PATIENT

L'application de méthodes indirectes, en première intention, puis de méthodes directes d'analyse des réserves martiales de l'organisme apporte les informations nécessaires au diagnostic ou au suivi de la pathologie.

4.1 BIOLOGIE MARTIALE

D'apparition souvent tardive, les premiers symptômes causés par l'excès de fer sont peu spécifiques et polymorphes. C'est donc la biologie martiale qui permet dans la plupart des cas une découverte fortuite de la pathologie bien avant l'apparition de tout signal d'appel. L'ensemble des marqueurs recherchés à partir du prélèvement sanguin forme une méthode d'évaluation du fer transporté dans le plasma mais aussi d'exploration des réserves. Il est alors possible d'étudier l'état des différents compartiments se répartissant le fer.

4.1.1 Examens de première ligne

- **Dosage de la ferritine sérique**

La ferritine est la principale forme de stockage intra-cellulaire du fer. C'est une sphère creuse protéique d'environ 12nm de diamètre et de masse moléculaire 440 000 g/mol. Elle doit sa forme à sa composition qui fait appel à 24 protéines. Ces dernières peuvent être de deux types dont la proportion varie selon le lieu de la synthèse de la ferritine. On distingue alors les chaînes polypeptidiques H (*heavy, heart*) des chaînes L (*light, liver*). Les vingt différentes formes de ferritine identifiées actuellement chez l'homme sont appelées isoferritines.

La ferritine dont la constitution fait appel à une majorité de chaînes H est une ferritine acide trouvée dans le cœur, le placenta, les reins et les érythroblastes. De la ferritine basique avec une plus grande proportion de chaînes L est en revanche présente dans les hépatocytes et les macrophages de la rate ainsi que dans le sérum. Dans le plasma, la ferritine basique est également retrouvée en proportions plus importantes que la ferritine acide. [22]

Au départ, le dosage était réalisé par méthodes immunoradiométriques ou radio-immunologiques. Bien que ces techniques soient toujours valables, on préfère actuellement les méthodes d'immunoenzymologie, de chimiluminescence, d'immunonéphélémétrie ou encore d'immunoturbidimétrie. Le calibrage fait désormais appel à un étalon international de ferritine de rate humaine mais il est toujours préférable de réaliser les dosages successifs pour un patient dans un même laboratoire.

Sans rythme nycthéméral, la ferritinémie est une composante indispensable au diagnostic d'une surcharge en fer et au suivi du traitement. En effet, elle est en relation directe avec la quantité de fer en réserve. Une diminution de la ferritinémie par rapport aux normes permet de conclure immédiatement à une baisse des réserves pouvant évoluer en anémie hypochrome ferriprive. Par contre, une augmentation du paramètre n'est pas spécifique à elle seule. De nombreux autres facteurs peuvent aboutir à une variation dans ce sens comme l'alcoolisme, des syndromes inflammatoires, une hépatopathie, ou encore une infection.

Valeurs normales de ferritinémie selon l'âge et le sexe :
Nouveau-né :
- *0 à 10 jours : 50 à 400µg/L*
- *10 à 31 jours : 90 à 600µg/L*
- *1 à 3 mois : 140 à 400µg/L*
- *3 à 6 mois : 40 à 220µg/L*

Enfant de moins de 15 ans : 15 à 100µg/L
Homme : 30 à 300µg/L
Femme : 20 à 200µg/L

Parmi les variations physiologiques, on note que l'homme a un taux de ferritine sérique légèrement supérieur à celui de la femme. De plus, la ferritinémie chez l'homme semble atteindre un plateau à 120µg/L vers 32 ans tandis que ce taux resterait chez la femme proche de 30µg/L jusqu'à la ménopause puis s'élèverait autour de 80µg/L. [1,19,15,22]

- **Dosage de la transferrine et coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST)**

➢ Dosage de la transferrine

La transferrine, aussi appelée sidérophiline, est la protéine de transport plasmatique du fer. C'est une glycoprotéine monomérique de 80000g/mol dont la structure et le rôle ont été abordés dans le paragraphe 1.3. De plus, la régulation de l'homéostasie martiale (paragraphe 1.5.3) informe que la synthèse de transferrine augmente si les réserves en fer diminuent. Il existe donc une corrélation inverse entre l'évolution du taux de transferrine circulante et l'évolution des stocks en fer de l'organisme.

Le dosage est réalisé par néphélémétrie ou turbidimétrie. Il s'agit d'un dosage immunochimique direct par immunoprécipitation en veine liquide soit une immuno-néphélémétrie ou une immuno-turbidimétrie. L'étalon international CRM470 (certified reference material) permet de calibrer la mesure.

Si les taux de transferrine obtenus ne varient ni selon un rythme circadien ni en fonction du sexe, l'âge modifie toutefois les résultats.
Valeurs moyennes :
Nouveau-né : 1,6 à 2,8g/L
Nourrisson (plus de 1 an), enfant prépubère : 2 à 4g/L
Adulte : 2 à 3,2g/L voire 2,4 à 3,8 g/L selon les références

Ces chiffres sont augmentés lors d'une anémie ferriprive (ainsi que pendant une grossesse ou la prise de contraceptifs oraux). Ils sont à l'inverse diminués lors d'une surcharge en fer (ainsi qu'en cas de syndrome inflammatoire, infection, cancer, insuffisance hépatocellulaire, néphropathie, malnutrition, atransferrinémie constitutionnelle).

L'intérêt clinique majeur de ce dosage réside dans son association au dosage du fer sérique afin de calculer le coefficient de saturation de la transferrine.

- Calcul du coefficient de saturation de la transferrine CST

Le coefficient CST est essentiel dans le bilan martial de la surcharge car il indique fidèlement les niveaux de transport du fer et de son apport aux cellules cibles à savoir les précurseurs érythropoïétiques. Associé au dosage de la ferritinémie, il permet de séparer les situations réelles de surcharges en fer (hémochromatosique ou non hémochromatosique) des situations créant une hyperferritinémie sans surcharge en fer.

CTST (µmol/l) = transferrine (g/l) x 25
CST (%) = Fer sérique (µmol/L) / CTST (µmol/l)
Avec CTST = capacité totale de saturation en fer de la transferrine

Ce calcul apporte des intervalles de référence variant selon l'âge et le sexe de l'individu :
Nouveau-né : 55 à 65%
Nourrisson (plus de 1 an), enfant prépubère : 10 à 30%
Homme : 20 à 40%
Femme : 15 à 35%

Les variations par excès ou par défaut à raison de 15% sont significatives mais ne sont pas exclusivement dues au métabolisme du fer comme vu précédemment.

Une augmentation de plus de 15% de ce coefficient peut signer une surcharge en fer mais se constate aussi lors d'anémies hypersidérémiques (dysérythropoïèses).

De même, une diminution de 15% ou plus se voit lors d'une déplétion martiale ou d'une anémie ferriprive mais également lors d'une grossesse (par augmentation de la transferrine) ou d'évènements inflammatoires ou infectieux.

Malgré la sensibilité remarquable de ce paramètre biochimique dans le cadre du diagnostic phénotypique d'hémochromatose, ces variations expliquent qu'il ne saurait y avoir d'interprétation sans les autres marqueurs biologiques disponibles, principalement le dosage de ferritine sérique abordé précédemment.

- **Dosage de la sidérémie**

La détermination du taux de fer sérique est un examen biochimique réalisé sur simple prélèvement sanguin le matin à jeun. Il n'est pas significatif s'il est le seul paramètre recherché car il est sujet à de nombreuses variations notamment circadiennes et alimentaires. Les taux relevés sont en effet plus élevés le matin que le soir ainsi qu'après un repas riche en fer. Il n'est réalisé que pour permettre le calcul du coefficient de saturation de la transferrine.

Malgré des conditions idéales de prélèvement, d'autres facteurs non prévisibles sont, en effet, à même de modifier les résultats d'analyse : toute inflammation diminue la sidérémie mais une cytolyse hépatique l'augmente. De plus le dosage de fer sérique n'est pas un examen assez sensible lors d'une hémochromatose, c'est pourquoi il sera principalement utile à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine mais inefficace en clinique à lui seul.

Le dosage de la sidérémie est délicat en raison de la très faible quantité de fer sérique, ce dernier n'est en effet présent qu'à l'état de traces. C'est pourquoi la Société Française de Biologie Clinique (SFBC) recommande l'utilisation d'un chromogène avec un coefficient d'extinction moléculaire élevé comme le Ferene S puisque le dosage du fer sérique fait toujours appel à la colorimétrie. De même lors de ce dosage, une attention toute particulière doit être portée au réducteur choisi ainsi qu'au mode de calibration et au tampon

(chlorhydrate de guanidine). L'idéal est de travailler sur un prélèvement sur tube sec c'est-à-dire sans anticoagulant.

La SFBC indique également que la méthode manuelle avec déprotéinisation est une référence d'exactitude face aux méthodes directes. Ces dernières peuvent conduire à des résultats faussés par excès lors de la présence de protéines monoclonales. La déprotéinisation en milieu acide est alors suivie par une centrifugation qui permet d'éliminer cuivre, médicaments, bilirubine et hémoglobine.

Les valeurs normales varient en fonction de l'âge et du sexe du patient.
Nouveau-né : 10 à 36µmol/L
Nourrisson (plus de 1 an), enfant prépubère : 11 à 23µmol/L soit 0,61 à 1,33mg/L
Adulte homme : 10 à 30µmol/L soit 0,55 à 1,65mg/L
Adulte femme : 8 à 28µmol/L soit 0,46 à 1,62mg/L

Les valeurs sont augmentées par les surcharges en fer héréditaires et diminuées lors d'anémies ferriprives. Les causes de variations de la sidérémie non liées au métabolisme martial sont également nombreuses. [1, 19, 15, 22]

4.1.2 Examens complémentaires disponibles

- **Dosage de la ferritine intra-érythrocytaire**

La ferritine érythrocytaire est issue de la ferritine des érythroblastes. C'est la même molécule que la ferritine plasmatique à la différence près que la ferritine acide est retrouvée en plus grande quantité que la ferritine basique. Ce dosage est donc en mesure de mettre en lumière la situation du métabolisme martial dans la moelle hématopoïétique. La concentration de ferritine intra-érythrocytaire équivaut à un bilan des entrées de fer dans le précurseur et de l'utilisation de ce fer à la synthèse de l'hémoglobine.

Ce dosage montre alors tout son intérêt car il tient compte à la fois du compartiment de transport du fer et du compartiment fonctionnel.

Ainsi, une augmentation de la concentration de ferritine intra-érythrocytaire est visible si l'apport de fer est accru sans qu'il réponde à une hausse d'utilisation due à la synthèse d'hémoglobine, comme lors d'une hémochromatose. Le

phénomène se produit également quand l'apport en fer est normal mais son utilisation défaillante, en cas d'hémoglobinopathie par exemple. Une carence d'apport ou une utilisation accélérée aboutit par contre à la baisse de la ferritine contenue dans le globule rouge.

Evaluer le taux de ferritine intra-érythrocytaire est toutefois d'une réalisation délicate. Plusieurs étapes sont en effet nécessaires avant d'obtenir le résultat. Tout d'abord, il faut éliminer les leucocytes riches en ferritine, ensuite il faut hémolyser le sang par sonification. On obtient alors un hémolysat total comprenant l'hémoglobine dont le taux doit être obtenu pour tenir compte du taux de dilution. La ferritine peut enfin être dosée mais il faut encore appliquer une formule convertissant ce taux en quantité de ferritine par globule rouge.

Intervalles de référence :
Garçon de 1 an à 12 ans : 5 à 40 attog/GR (globule rouge)
Adulte (homme ou femme) : 2,8 à 24 attog/GR

En pratique, ce dosage est surtout utile pour suivre l'efficacité du traitement par saignées lors d'une hémochromatose car ce paramètre diminue plus lentement que la ferritine sérique. [22]

- **Capacité totale de saturation de la transferrine CTST**

De moindre importance en comparaison avec le coefficient de saturation en fer de la transferrine, ce paramètre doit être signalé car il montre une bonne relation inverse avec les réserves. Quand ces dernières sont amoindries, la capacité totale de saturation augmente.

La CTST est obtenue lors du dosage de la transferrine et sert à calculer le coefficient de saturation en fer de la transferrine CST comme vu précédemment :

CTST (µmol/l) = transferrine (g/l) x 25

Dans le cadre d'une surcharge en fer, ce marqueur est insuffisamment spécifique car il peut rester normal. C'est pourquoi, la pratique courante lui préfère le dosage de la ferritine sérique pour évaluer l'état des réserves en fer. [22]

4.2 TABLEAUX RECAPITULATIFS (variations pathologiques et intervalles de référence)

Tableau VII : variations pathologiques du fer sérique, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine sérique [19]

	DIMINUTION		AUGMENTATION	
	Métabolisme du fer	Autres pathologies	Métabolisme du fer	Autres pathologies
Fer sérique	Anémie ferriprive	Syndromes inflammatoires Infections Cancers Etat de choc Infarctus du myocarde Insuffisance rénale chronique	Surcharges en fer héréditaires, acquises	Hépatites, cirrhoses Alcoolisme chronique Déficit en folates, en vitamine B12 Hémolyses (quelqu'en soit le mécanisme) Leucémies aigues Syndromes myélodysplasiques
Transferrine	Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Insuffisance hépatocellulaire Néphropathie Cancers Malnutrition Atransferrinémie constitutionnelle	Anémie ferriprive	Grossesse Contraceptifs oraux
Coefficient de saturation de la transferrine (CST)	Déplétion martiale Anémie ferriprive	Grossesse Inflammation (mais le CST peut être normal) Infections (mais le CST peut être normal)	Surcharges	Anémies hypersidérémiques
Ferritine	Déplétion des réserves		Surcharge en fer	Syndromes inflammatoires Infections Pathologie hépatique Ethylisme Cytolyses (myolyse…) Cancers viscéraux, lymphomes, maladie de Hodgkin Hémoglobinopathies Leucémies aigues Hyperthyroïdie, traitements hormonaux thyroïdiens Syndrome hyperferritinémie-cataracte Maladie de Still Syndrome d'activation macrophagique

Tableau VIII : intervalles de référence du fer sérique, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine [19]

Fer sérique	
• Nouveau-né	10 à 36 µmol/l
• Nourrisson, enfant	11 à 23 µmol/l
• Adulte	
homme	10 à 30 µmol/l
femme	8 à 28 µmol/l
Transferrine	
• Nouveau-né	1,6 à 2,8 g/l
• Nourrisson, enfant	2 à 4 g/l
• Adulte	2 à 3,2 g/l
Coefficient de saturation de la transferrine	
• Nouveau-né	0,55 à 0,65
• Nourrisson, enfant	0,10 à 0,30
• Adulte	
homme	0,20 à 0,40
femme	0,15 à 0,35
Ferritine	
• Enfant	
0 à 10 jours	50-400 µg/l
10 à 31 jours	90-600 µg/l
1 à 3 mois	140-400 µg/l
3 à 6 mois	40-220 µg/l
6 mois à 15 ans	15-100 µg/l
• Adulte	
homme	30-300 µg/l
femme	20-200 µg/l

4.3 MESURES DIRECTES D'EVALUATION DES RESERVES

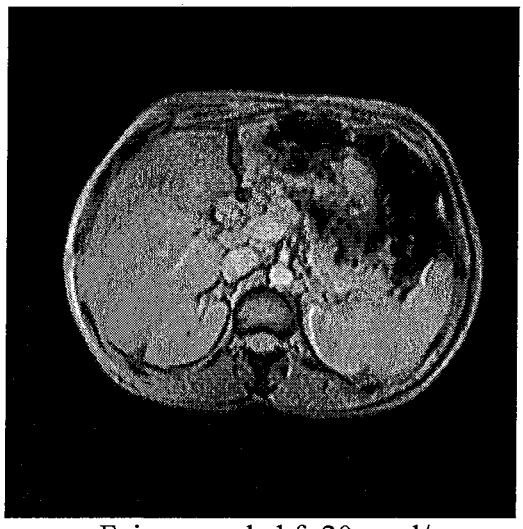
4.3.1 Ponction Biopsie Hépatique

La PBH est avant tout la méthode de référence pour les contrôles histologiques à visée diagnostique en recherchant quelles cellules sont surchargées en fer ainsi que pour détecter une éventuelle cirrhose. Grâce à cet examen, limité dans sa reproductibilité par son caractère invasif, il est possible d'obtenir la meilleure mesure de la concentration en fer hépatique. [15,31]

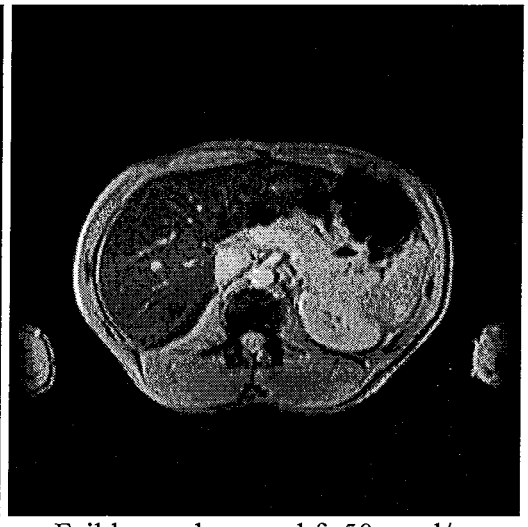
4.3.2 Imagerie par Résonance Magnétique

Les progrès dans le domaine de l'imagerie médicale permettent de mesurer la surcharge aussi bien dans le foie que dans le coeur.

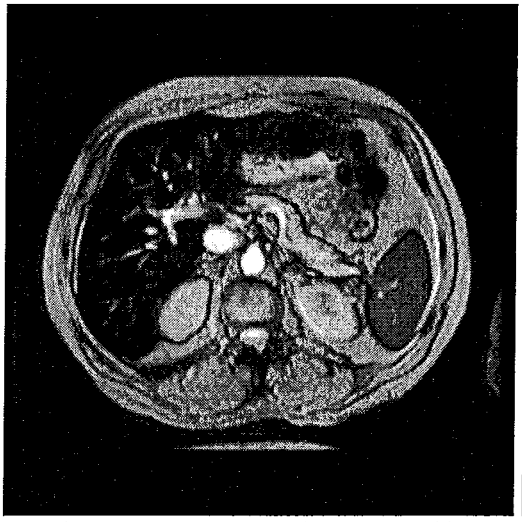
La chute du signal IRM hépatique est en effet proportionnelle à la concentration en fer des tissus (cf. **Figures 11 à 14**), il est alors possible d'obtenir une concentration hépatique en fer (chf) après calcul. A partir de 19,5mg de fer par gramme de foie (350µmol/g) le signal devient par contre trop faible pour être détecté.



Foie normal chf=20µmol/g



Faible surcharge chf=50µmol/g



Surcharge marquée chf=120µmol/g



Surcharge importante chf=350µmol/g

Figures 11 à 14 : images IRM de foie en fonction de la gravité de la surcharge en fer (Imagerie Médicale, Rennes) [62]

L'absence d'abaques de référence lors de l'IRM myocardique ne permet pas une mesure de la concentration en fer comme dans le foie. Une valeur en millisecondes permet donc d'apprécier la surcharge en fer myocardique. La norme se situe entre 50 et 60ms et ce résultat diminue selon la surcharge. Il semble que dès 20ms la fonction cardiaque soit altérée par la pathologie. Au cours de cet examen IRM, les fonctions globales et locales du cœur peuvent être observées et renseignent sur la fraction d'éjection ou la présence d'une cardiomyopathie. [15,31]

4.4 SURCHARGES EN FER ET MARQUEURS BIOLOGIQUES

Lors de l'apparition de signes d'hémochromatose, il convient de débuter un bilan sanguin. Le clinicien souhaitera en plus du bilan hématologique (NFS), l'analyse des marqueurs du foie (ASAT/ALAT), des marqueurs d'inflammation (PCR) et la biologie martiale.

En associant ces bilans à la clinique, il est alors possible d'exclure les pathologies perturbant le bilan martial alors qu'aucune surcharge en fer ne se manifeste. En effet, une ferritinémie normale permet d'affirmer qu'il n'y a pas de surcharge tandis qu'une hyperferritinémie n'est pas spécifique de l'excès de fer.

- **Ferritinémie, taux de transaminases et PCR**

Lors d'une augmentation du fer sérique, du coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST), ou encore de la ferritinémie, une pathologie hépatique est la première étiologie explorée. Une insuffisance hépatique peut abaisser la production de transferrine par l'organe et augmenter le CST en diminuant simplement la quantité de transferrine circulante. De même en cas d'hépatite marquée, la cytolyse ou l'augmentation de perméabilité des membranes cellulaires peut augmenter artificiellement le taux de ferritine sérique en relarguant la ferritine intracellulaire dans la circulation sanguine. C'est alors le taux de transaminases et la clinique qui permettent d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'hépatite chronique ou aiguë. Le praticien doit alors identifier s'il s'agit d'une hépatite virale, évaluer l'ancienneté et la sévérité d'une cirrhose. En pratique,

une hépatite avec ictère et asthénie est la plus souvent responsable d'une hyperferritinémie sans qu'il n'y ait surcharge en fer.

Dans le cas d'un CST élevé de manière isolée, si l'insuffisance hépatique est écartée, l'existence d'une hémochromatose dans ses premiers stades est à envisager. La ferritinémie ne s'élève effectivement que tardivement et progressivement en réponse à l'aggravation de la surcharge.

En présence d'une hyperferritinémie isolée, il faut également exclure les nombreuses pathologies influant sur le taux de ferritine sérique avant de conclure à une surcharge en fer. Un syndrome d'activation macrophagique (inflammation, infection) avec une PCR (protéine C réactive) élevée aboutit ainsi à une hyperferritinémie sans lien avec les réserves martiales de l'organisme. L'alcoolisme peut également expliquer un taux de ferritine sérique élevé en raison de l'augmentation de la synthèse de ferritine. Les autres étiologies envisageables sont beaucoup plus rares à l'image du syndrome hyperferritinémie-cataracte (hémochromatose de type V) ou de la maladie de Gaucher qui s'accompagne d'une splénomégalie.

Au terme de ce processus éliminatoire, il apparaît que la ferritinémie reflète bien les stocks en fer de l'organisme. Une surcharge est très probable et une IRM permet de l'affirmer et de la quantifier.

L'application d'une méthode directe d'évaluation reste toujours souhaitable. Une IRM est préférable à la PBH puisqu'elle n'est pas invasive et qu'elle permet de contrôler non seulement l'état du foie mais éventuellement la fonction cardiaque. La biopsie ne sera retenue que si la ferritinémie est très élevée (1000µg/L) ou s'il existe des signes d'hépatomégalie ou de cytolyse (élévation importante des transaminases).

Il convient désormais de confronter le coefficient de saturation de la transferrine aux résultats des autres examens.

- **CST et ferritinémie**

Malgré une hyperferritinémie éloquente (taux > 200µg/L pour la femme et 300µg/L chez l'homme), un CST abaissé (CST < 30%) élimine tout risque d'hémochromatose HFE1 sauf en cas de syndrome inflammatoire concomitant. La recherche s'oriente alors vers une acéruloplasminémie héréditaire. Ce sont les

troubles neurologiques et un taux de céruloplasmine sérique effondré qui signent cette maladie très rare en Europe.

Si le CST est normal, la majorité des patients concernés présentent les signes cliniques indiquant une hépatosidérose dysmétabolique, encore appelée syndrome polymétabolique. La charge hépatique en fer est alors modérée (50 à 150µmol/g) malgré une hyperferritinémie importante (500 à 1200µg/L). La ferritinémie très élevée ne reflète donc pas le degré d'atteinte viscérale. La surcharge entraîne essentiellement des dépôts hépatocytaires périportaux et une surcharge kupffférienne diffuse [16]. En France environ 30% des diagnostics d'hémochromatose sont en fait erronés, le CST n'est pas demandé par le praticien et le conduit à confondre ce syndrome avec une mutation du gène HFE.

L'exclusion d'une hépatosidérose dysmétabolique oriente alors vers une hémochromatose de type IV, le CST étant normal ou peu augmenté (CST < 55%) pour une hyperferritinémie majeure. L'IRM montre alors une surcharge splénique et une éventuelle biopsie hépatique révèle une sidérose kupffférienne dominante. La surcharge viscérale en fer est très forte lors de cette hémochromatose, à l'inverse du syndrome métabolique.

Si le CST est très élevé (CST > 55%) l'interrogatoire élimine en premier lieu une surcharge acquise due à des apports excessifs par transfusions sanguines. L'interprétation de l'hémogramme doit également écarter un syndrome anémique. En effet, les dysérythropoïèses peuvent imiter les signes d'une hémochromatose génétique en augmentant l'absorption de fer alimentaire. Une anémie avec baisse du taux d'hémoglobine associée à un VGM élevé (macrocytose) nécessite la réalisation d'un myélogramme afin de poser ce diagnostic.

Une surcharge acquise à la suite d'une cirrhose est également envisageable. Or, une hémochromatose peut elle-même causer une surcharge hépatique conduisant à une cirrhose. Afin de différencier les deux formes d'atteinte hépatique, il faut analyser l'IRM de l'organe. Une surcharge en fer secondaire à une cirrhose provoque des dépôts de répartition hétérogène entre les nodules et épargne le tissu fibreux et les parois vasculaires et biliaires.

Après l'éviction des diagnostics différentiels précédents, un CST supérieur à 60% chez l'homme et 50% chez la femme signent très vraisemblablement une hémochromatose génétique HFE1.

Un test génétique est disponible depuis la découverte du gène HFE et de ses principales mutations. Il est devenu possible sur un simple prélèvement sanguin

dans un tube EDTA, ou grâce au recueil de cellules par brossage buccal, de réaliser un séquençage de fragments géniques amplifiés par une polymérisation en chaîne (PCR). La surcharge en fer n'étant pas expliquée par une étiologie hépatique ou hématologique, le test peut être proposé au patient s'il a un CST supérieur à 45%. Bien entendu, la recherche génétique ne peut s'appliquer qu'après consentement éclairé et écrit. Toujours dans un souci d'éthique, le résultat du test doit être porté exclusivement à la connaissance du patient au cours d'une consultation. Le prescripteur demande souvent la recherche des mutations H63D et S65C en plus de la recherche de C282Y.

- S'il est homozygote pour C282Y, le patient souffre de l'hémochromatose HFE1, étiologie responsable de la majorité des surcharges en fer.

- S'il est hétérozygote pour C282Y, il faut rechercher une autre cause à la surcharge martiale, ce génotype n'expliquant ni l'hyperferritinémie ni l'élévation du CST. Ce résultat lors du test génétique contribue au diagnostic erroné d'hémochromatose à la place d'hépatosidérose dysmétabolique. En effet, lorsque le praticien non informé se passe de l'analyse du CST mais prescrit immédiatement le test de mutation HFE, l'hétérozygotie C282Y est à tort fréquemment qualifiée d'hémochromatose.

- S'il est hétérozygote pour une association de mutations du gène HFE, il s'agit aussi d'une hémochromatose génétique.

- Si le patient ne souffre d'aucune mutation du gène HFE, il est encore nécessaire d'éliminer une porphyrie cutanée tardive et les troubles héréditaires du métabolisme du fer avant de poursuivre la recherche d'autres mutations hémochromatosiques à caractère exceptionnel. Lorsque la surcharge est importante ou si la transmission familiale est certaine, la discussion se portera sur la recherche des mutations engendrant les hémochromatoses II (hémojuvéline) chez un enfant et III (RTf2) chez un adulte.

Bien entendu, non seulement la biologie mais également la clinique et des facteurs tels l'âge du patient, son historique médical familial ou ses habitudes médicamenteuses interviennent pour conduire le praticien, le plus rapidement possible, au bon diagnostic. [15,16,17,24,25,26]

Au terme de ce processus (cf. **Figure 15**), le diagnostic est posé et un traitement adéquat pourra être envisagé.

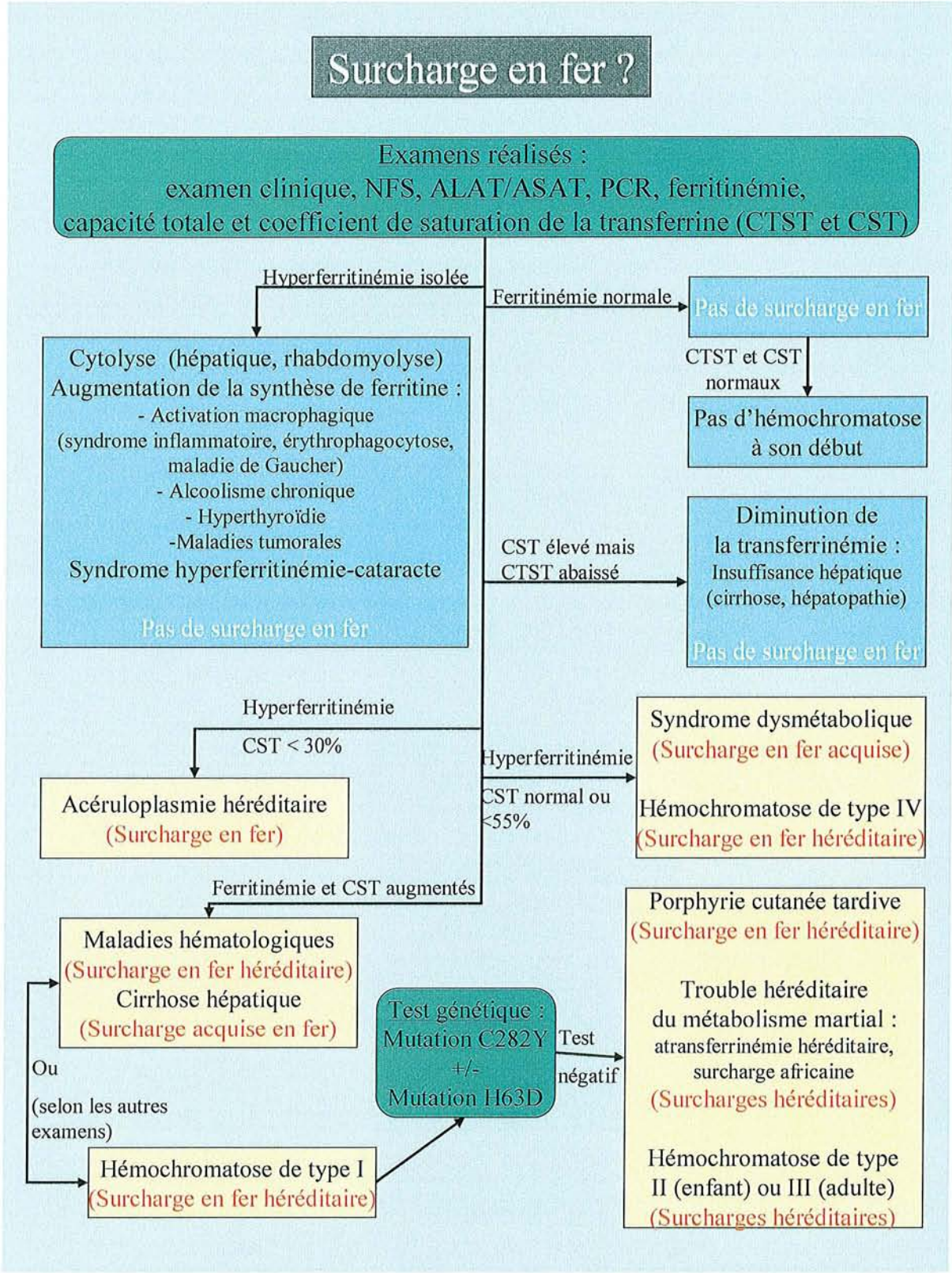


Figure 15 : arbre décisionnel du diagnostic biologique d'une surcharge en fer, après l'exclusion des pathologies interférant avec les marqueurs de l'homéostasie martiale [16, d'après une figure]

4.5 DIAGNOSTIC D'HEMOCHROMATOSE DE TYPE I

Si une hémochromatose est diagnostiquée, le test génétique évoqué au paragraphe précédent doit être proposé à la famille du patient. Il est toutefois légitime de se limiter aux parents naturels et aux enfants majeurs des patients homozygotes pour la mutation C282Y. Depuis le 30 avril 2007, ce test génétique est par ailleurs pris en charge par l'Assurance Maladie puisqu'il a été inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM).

Dans le cadre de ce dépistage familial, la pathologie peut être découverte à des stades asymptomatiques ou précliniques. Il convient donc d'associer ce test au bilan martial usuel faisant appel à la ferritinémie et au CST.

Du fait de la fréquence plus élevée d'hémochromatose de type I, la prise en charge de cette pathologie est la mieux codifiée parmi les surcharges en fer. La Haute Autorité de Santé (HAS) rapporte dans les recommandations professionnelles de juillet 2005 un classement en 5 stades de l'affection facilitant l'orientation de la prise en charge [21] :

Classification en stades de sévérité croissante. Les paramètres biologiques et cliniques de l'hémochromatose peuvent servir de base à une classification de la maladie. Le groupe de travail retient une classification des sujets homozygotes pour C282Y en 5 stades de sévérité croissante.

Le stade 0 est caractérisé par une absence de toute expression phénotypique c'est à-dire CS-Tf < 45 % et ferritinémie normale. Ce stade correspond à une phase asymptomatique (au sens de symptôme clinique ou biologique).

Le stade 1 est caractérisé par une augmentation (> 45 %) du coefficient de saturation de la transferrine (CS-Tf) sans élévation de la ferritinémie au-delà de la normale (< 300 µg/l chez l'homme et < 200 µg/l chez la femme). Ce stade correspond à une phase préclinique.

Le stade 2 est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) sans expression clinique ou biologique d'atteinte viscérale ou métabolique. Ce stade correspond également à une phase préclinique.

Le stade 3 est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) avec une expression clinique qui correspond à une morbidité pouvant affecter la qualité de vie (asthénie, impuissance, signes ostéo-articulaires, diabète, hépatopathie débutante, troubles du rythme cardiaque, mélanodermie).

Le stade 4 est caractérisé par une augmentation conjointe du CS-Tf (> 45 %) et de la ferritinémie (> 300 µg/l chez l'homme et > 200 µg/l chez la femme) avec une expression clinique qui correspond à des symptômes compromettant le pronostic vital (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire, diabète requérant de l'insuline, insuffisance cardiaque diastolique).

À titre informatif, la prévalence des homozygotes C282Y est estimée entre 0,2 et 0,8 % des individus en population générale. De l'ordre de 1 % des sujets homozygotes C282Y évolueraient jusqu'au stade 4, cette estimation étant à confirmer et à pondérer compte tenu de l'amélioration de la prise en charge des patients.

Recommandations pour le dépistage des complications promulguées officiellement par la HAS [21] :

En l'absence d'hyperferritinémie (stades 0 et 1), aucun examen exploratoire particulier n'est recommandé en supplément de l'examen clinique et du bilan martial standard.

En cas d'hyperferritinémie (stades 2, 3 et 4), en plus de l'examen clinique et du bilan martial, il est recommandé que le bilan standard comprenne la recherche d'éventuelles atteintes :
• pancréatique (glycémie à jeun) ;
• hépatique (transaminases, examen morphologique du foie par échographie en cas de signes cliniques ou de cytolyse) ;
• cardiaque, notamment pour les stades 3 et 4 (échographie cardiaque) ;
• gonadique s'il s'agit d'un homme (recherche de signes évocateurs, dosage de testostérone) ;
• osseuse en présence de cofacteurs d'ostéoporose tels que hypogonadisme, ménopause, etc. (ostéodensitométrie).

Rythme et nature du suivi des patients [21] :

En pratique, il est recommandé que soient réalisés :

- **au stade 0** : un interrogatoire, un examen clinique et un bilan martial tous les 3 à 5 ans en fonction de l'âge et des facteurs de risque ;
- **au stade 1** : un interrogatoire, un examen clinique et un bilan martial annuels
- **au stade 2** : un interrogatoire et une évaluation clinique (incluant au minimum une vérification des paramètres hémodynamiques, la bonne tolérance de la dernière saignée et le contrôle de l'absence de contre-indications) à chaque séance de saignée ainsi que la ferritinémie et l'hémoglobinémie aux fréquences recommandées compte tenu de la phase d'induction ou d'entretien en cours (cf. paragraphe II) ;
- **aux stades 3 ou 4** : un interrogatoire et une évaluation clinique à chaque séance de saignée, le bilan martial et l'hémogramme fixés en fonction de la phase d'induction ou d'entretien en cours (cf. paragraphe II) ainsi qu'une surveillance biologique bis-annuelle comprenant transaminases et glycémie à jeun (notamment pour la surveillance de survenue de nouvelles complications).

CHAPITRE 5

TRAITEMENTS DES SURCHARGES EN FER

Le but du traitement d'une surcharge en fer est avant tout de diminuer les réserves en métal de l'organisme afin d'empêcher les complications viscérales. La déplétion martiale fait appel d'une part à la technique très ancienne des saignées et d'autre part à une classe de molécules appelées chélateurs de fer. La prise en charge de la surcharge en fer dépend en priorité de son étiologie. Ainsi parmi les hémochromatoses génétiques certaines feront appel aux saignées tandis que cette même thérapie sera mal tolérée dans le cas de patients atteints de mutations rares. De même, les chélateurs de fer font l'objet d'indications précises qu'il est utile de préciser au cours du présent chapitre.

5.1 DIMINUTION DE L'APPORT MARTIAL

A côté des traitements spécifiques créant une voie artificielle de sortie du fer hors de l'organisme, limiter les apports de fer alimentaire est une autre mesure qu'il peut être judicieux d'appliquer.

Avant tout régime alimentaire, l'apport médicamenteux de fer doit être prohibé ainsi que la prise de vitamine C sans avis médical compétent. Cette dernière augmente l'absorption de fer alimentaire en raison de son rôle réducteur catalysant la formation de fer ferreux. La prise de vitamine C par des patients hémochromatosiques en forte surcharge aurait d'ailleurs été à l'origine d'insuffisances cardiaques sévères bien qu'exceptionnelles. [54]

S'abstenir de consommer à l'excès des aliments riches en fer est une mesure à suivre en parallèle avec le traitement médical de la surcharge, bien que les effets d'un tel régime diététique restent mineurs. Tandis que le fer héminique se trouve essentiellement dans les abats (boudin, foie), la viande (rouge et blanche), le poisson et les fruits de mer (moules, huîtres, bigorneaux), le fer non héminique se trouve dans les végétaux tels que les légumes secs (lentilles, haricots blancs), les céréales et autres légumineuses (blé complet).

Les boissons alcoolisées ont également pour effet d'augmenter l'absorption de fer par un mécanisme inconnu à ce jour. Leur consommation doit donc être réduite au minimum, voire supprimée.

Par ailleurs, les aliments marins crus doivent être évités car il existe un risque de contamination par Vibrio vulnificus, un bacille marin pouvant causer une septicémie primaire chez des patients à risque notamment ceux souffrant de surcharge en fer. En effet, la DL50 est obtenue chez une souris normale après injection intrapéritonéale de 10^6 cellules de souche virulente, tandis que la DL50 chez des souris en état de surcharge martiale est obtenue avec moins de 10 cellules de la même souche. Ce résultat est la conséquence d'un rôle double du fer dans l'infection. Ce bacille possède deux sidérophores lui permettant de capter le fer de son environnement. D'une part, la présence en abondance du métal favorise la multiplication du germe. D'autre part, la surcharge en fer est responsable d'une inhibition de la phagocytose. Ce mécanisme explique l'évolution rapide de la pathologie et les destructions tissulaires intenses. L'infection provoque des lésions secondaires aux extrémités sous forme de bulles remplies de liquide hémorragique qui peuvent évoluer en ulcères nécrotiques ou gangréneux. Le taux de mortalité atteint 65 à 75% en cas de septicémie, l'issue fatale survient souvent avant 4 jours et parfois en quelques heures. [58, 68]

5.2 LES SAIGNEES OU PHLEBOTOMIES

Les saignées sont des ponctions veineuses itératives. Elles consistent à diminuer la quantité de fer en éliminant directement une partie du compartiment qui contient environ 2,5g du métal sur les 5g approximativement présents dans l'organisme : les globules rouges. Le fer lié à la ferritine et l'hémoglobine des érythrocytes sort ainsi du bilan martial du patient. L'excès de métal stocké dans les viscères, notamment le foie, est alors utilisé à la production de nouveaux érythrocytes.

5.2.1 Modalités du traitement

La procédure appliquée impose en général le retrait de 5 à 10 mL de sang par kilogramme de masse corporelle. La HAS recommande en juillet 2005 le retrait maximal de 7mL/kg sans dépasser le plafond de 550mL au cours d'une séance. En pratique, 400 mL à 500mL sont prélevés par séance sur 20 minutes, ce qui correspond à 250mg de fer pour ce second volume.

Lors du traitement d'induction, le rythme de prélèvement est hebdomadaire afin d'obtenir une désaturation rapide bénéfique. La fréquence des saignées peut varier en fonction de la ferritinémie du patient et de sa tolérance au traitement. En effet, pour des taux proches du seuil décisionnel (Homme : 300µg/L - Femme : 200µg/L), la désaturation peut être obtenue plus lentement sans que le pronostic n'en souffre.

La ferritinémie doit être contrôlée toutes les 4 saignées jusqu'à l'obtention d'un taux proche du seuil décisionnel puis toutes les 2 saignées jusqu'à 50µg/L. En dessous de ce seuil, on risque d'induire une anémie par manque de fer car la ferritinémie est susceptible de décroître brutalement. La diminution de la quantité de ferritine n'est en effet pas linéaire mais s'effectue par paliers.

Par la suite, le traitement d'entretien, visant à conserver une ferritinémie stable en dessous de 50µg/L, ne requiert plus qu'une saignée tous les 2, 3 ou 4 mois selon le patient (variabilité individuelle). [29,59]

5.2.2 Conditions préalables au traitement

S'agissant d'un traitement invasif hypovolémiant, des précautions particulières sont à respecter aussi bien concernant le patient que les locaux afin de prévenir ou traiter les risques liés au prélèvement et d'éviter une anémie.

- Un patient sans hémopathie ne doit pas être traité par saignée s'il a une hémoglobinémie inférieure à 11g/dL et la cause doit être recherchée.
- Un réseau veineux insuffisant à la réalisation des phlébotomies oriente vers le choix d'une autre thérapie.
- Les saignées ne sont pas praticables chez un patient souffrant de cardiopathie sévère ou décompensée non liée à la surcharge sans avis d'un cardiologue.
- Le patient âgé est par définition vulnérable sur le plan cardiaque et 200mL à 250mL de sang seulement suffiront au cours d'une séance.
- Sont également exclus les patients tachycardes (>100batt/min), bradycardes (<50batt/min), hypotendus (PAS<100mmHg), à l'état général altéré par une autre affection, ainsi que les patients souffrant d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou avec des antécédents de moins de 6 mois d'ischémie aiguë (thrombopathie artérielle d'un membre, AVC).
- Une grossesse provoque l'interruption des saignées sans apparition de risque majeur, le fœtus nécessitant beaucoup de fer à son développement. De plus, l'accouchement est lui-même source de perte sanguine.
- L'environnement doit être sécurisant et un médecin doit toujours être joignable par l'équipe convenablement formée.
- Avant et après chaque saignée, l'appréciation de l'état clinique du patient ainsi que le relevé de sa fréquence cardiaque et sa pression artérielle complètent la recherche de toute dégradation de la tolérance au prélèvement.
- Une veinite impose la réalisation des saignées à partir de l'autre bras.
- Le risque de malaise hypovolémique doit être considéré et les lieux doivent être aménagés en conséquence : fauteuil de déclive, pesée du prélèvement, hydratation du patient par boissons fraîches, solutions de compensation veineuse volume à volume.
- Varier l'endroit de ponction suffit en principe à éviter les complications locales dues au prélèvement.

Une prise en charge à domicile est possible, en utilisant les kits de saignées des laboratoires (cf. **Figures 16 et 17**), mais elle doit répondre à des critères précis d'éligibilité. L'idéal reste la réalisation du geste à l'hôpital. [29]



Figure 16 : set de saignées IMM (international medical mediation) [63]



Figure 17 : poche pour phlébotomie avec aiguille MacoPharma [64]

5.2.3 Indications et contre-indications

- **Indications**

Ce traitement est utilisé en première intention pour soigner l'hémochromatose HFE1 (type I) et l'hémochromatose juvénile (type II). Elles doivent être entreprises le plus tôt possible afin d'améliorer le pronostic cardiaque dans la forme juvénile de la pathologie.

Au cours des maladies hématologiques, ce traitement est également utilisable en première intention si le taux d'hémoglobine est spontanément supérieur à 8 ou

9 g/dL. Les pathologies causant une surcharge en fer non transfusionnelles sont donc principalement concernées : thalassémies intermédiaires, anémies sidéroblastiques congénitales ou acquises et les dysérythropoïèses congénitales. Les patients atteints d'hémopathie causant de graves anémies ne sont pas traités par saignées tant que des transfusions leur sont nécessaires, exception faite de la drépanocytose. Toutefois, lorsque leur hématopoïèse est redevenue normale grâce à un traitement comme la transplantation médullaire lors d'une thalassémie majeure ou après une chimiothérapie suivie de transplantation lors d'hémopathies malignes, ils peuvent devenir éligibles pour ce traitement. [31]

Les patients atteints de drépanocytose et subissant des transfusions régulières peuvent se voir épargnés du traitement chélateur grâce à un échange transfusionnel. Il faut mettre en place deux voies d'abord veineuses de bon calibre et procéder à une saignée avant la transfusion. Ainsi, les globules rouges contenant l'hémoglobine S sont remplacés en proportion variable selon l'indication par l'hémoglobine A fonctionnelle tout en limitant l'apport de fer. La balance martiale reste par contre positive si on se limite à ce procédé manuel. Cette technique, indiquée pour le remplacement de l'Hb S par de l'hémoglobine fonctionnelle, peut donc retarder l'apparition de la surcharge de plusieurs mois sans empêcher définitivement sa survenue. [20,30]

Dans le cadre des patients souffrant d'un syndrome métabolique, la surcharge en fer n'est pas à l'origine d'atteintes organiques. Une désaturation peut, néanmoins, être rapidement obtenue grâce aux phlébotomies, bien que ces dernières soient moins bien supportées que chez le patient hémochromatosique. Il est ainsi souvent nécessaire d'espacer les ponctions de 15 jours. Les bénéfices de cette action correctrice sur le métabolisme ne sont pas connus [16].

- **Contre-indications**

La prise en charge des hémochromatoses de type IV et V, hyperferritinémies héréditaires respectivement avec et sans surcharge réelle en fer, ne fait pas appel aux phlébotomies. La mauvaise tolérance aux saignées peut même être un élément de différenciation diagnostic entre les hémochromatoses type IV et type I. Une anémie est, par contre, rapidement présente en cas de saignées thérapeutique pour le syndrome hyperferritinémie-cataracte (type V). Dans cette affection, l'absence de surcharge en fer interdit dès le départ ce traitement. [10]

A l'inverse des hémopathies précédentes, les surcharges en fer acquises au décours de nombreuses transfusions ne sont pas non plus traitées par saignées. Ainsi les thalassémies majeures, les anémies de Blackfan-Diamond, certaines insuffisances médullaires (érythroblastopénie chronique, insuffisance médullaire globale), des formes de myélodysplasie et de drépanocytoses nécessiteront un autre traitement. [31]

5.2.4 Bénéfices

La plupart des surcharges en fer, générales ou uniquement hépatiques, se soignent grâce aux phlébotomies car cette thérapie est la mieux tolérée et la plus rapide à agir. C'est pourquoi, elle est restée le traitement de référence malgré l'apparition de molécules thérapeutiques.

Si les saignées sont débutées avant l'apparition d'une cirrhose, l'espérance de vie des patients est normalisée et certains signes cliniques disparaissent (mélanodermie, hépatomégalie, cardiopathie et asthénie). En revanche aucune régression de ces complications n'est possible dès lors qu'il existe une atteinte viscérale importante telle que : fibrose hépatique, diabète, hypogonadisme ou arthropathie. A ce stade, seule la cardiomyopathie peut encore régresser. En cas de cirrhose hépatique, le pronostic vital reste engagé en dépit du traitement déplétif. [15,17]

Le test génétique applicable à la famille d'un patient souffrant d'hémochromatose de type I montre alors tout son intérêt dans sa capacité à révéler la pathologie au stade préclinique. En suivant les recommandations de la HAS, le patient pourra être soigné dès que sa ferritinémie commencera à augmenter, avant toute atteinte viscérale. Ainsi, les complications ne pourront se développer et son état de santé sera conservé. [29]

5.3 ERYTHRAPHERESE

De principe identique à la phlébotomie, l'érythraphérèse fait appel à un séparateur de cellules qui permet la soustraction d'un volume d'hématies plus important. Son efficacité est supérieure à la simple saignée car plus de fer est retiré par séance. De plus, le risque d'hypovolémie est réduit et la tolérance améliorée. Mais une voie d'abord spécifique doit être empruntée, ce qui réduit

l'application de cette technique aux patients pour lesquels on dispose d'accès sur deux veines de gros calibre ou d'une fistule artério-veineuse.

Interdite aux patients anémiés ou insuffisants cardiaques, cette technique permet d'espacer les séances pour des patients ayant des difficultés à respecter la fréquence imposée par les saignées. Bien que plus chère que la phlébotomie traditionnelle, elle reste envisageable en seconde intention dans des situations où le manque d'observance risque de compromettre le bon déroulement du traitement. [29]

Ce ne sont que quelques rares patients atteints de drépanocytose qui peuvent bénéficier de cette technique, avant une transfusion, à la place des saignées. En effet, il s'agit d'un traitement indiqué pour remplacer l'Hb S mais la déplétion martiale est un effet secondaire positif au cours du traitement. Contrairement au procédé manuel développé précédemment, un bilan martial négatif est réalisable lors de l'échange transfusionnel grâce à l'érythraphérèse. [31]

5.4 TRAITEMENTS CHELATEURS DE FER

Les chélateurs de fer viennent en relais du traitement des surcharges martiales lorsque la saignée n'est pas envisageable. Ils sont définis par la nature de leur interaction avec le fer et par leur affinité pour celui-ci ainsi que leur lipophilie et leur poids moléculaire.

Cette classe thérapeutique compte actuellement 3 molécules (cf. **tableau IX)** : la déféroxamine (DESFERAL®), la défériprone (FERRIPROX®) et le déférasirox (EXJADE®).

Quelque soit le choix thérapeutique retenu, le traitement par chélateur doit systématiquement être quotidien et continu, contrairement à la plupart des prises en charge actuellement pratiquées.

Tableau IX : les trois chélateurs et leurs caractéristiques principales [31, 54]

	Déféroxamine	Défériprone	Déférasirox
Poids moléculaire	560	139	373
T 1/2	20 mn	1-3 heures	16-19 heures
Absorption orale	0	Pic à 45-60 mn	Pic 1-2,9 heures
Elimination du fer	urine + fèces	urines	fèces
Dose / jour	20-60 mg/kg	75 mg/kg	20-40 mg/kg
Voie et mode d'administration	Parentérale injection sous cutanée de 8-12 heures /jour	Orale 3 prises / jour	Orale 1 prise / jour
AMM	France : 1965	Europe : 2002	Europe : 2006

5.4.1 Desféral® (mésilate de déféroxamine)

L'apparition de ce médicament, premier de sa classe, a changé radicalement le pronostic et l'espérance de vie des patients thalassémiques. Avant sa commercialisation, l'impossibilité de réaliser les saignées pour lutter contre l'accumulation de fer interdisait tout traitement. Le fer transfusé s'accumulait dans le système réticulo-endothélial et la transferrine circulante devenait ensuite totalement saturée.

Une fraction de fer libre toxique non lié à la transferrine (NTBI non transferrin bound iron) apparaissait alors dans le plasma tandis que le pool intracellulaire de fer labile augmentait inexorablement, dépassant la capacité de stockage et causant une souffrance cellulaire par la création de radicaux libres. Les complications dues au dépôt progressif sur les organes préférentiellement ciblés par le métal étaient par la suite irrémédiables tant au niveau endocrinien qu'hépatique mais avant tout sur le plan cardiaque.

On considère que dix ans de transfusions mensuelles sans traitement chélateur peuvent provoquer un incident cardiaque létal. [11,31]

- **Aspects pharmacologiques**

La molécule de déféroxamine est à l'origine un sidérophore produit par le Streptomyces pilosus. Cette bactérie, placée dans un environnement pauvre en fer, acquiert le métal nécessaire à son développement au moyen de ce « porteur de fer ».

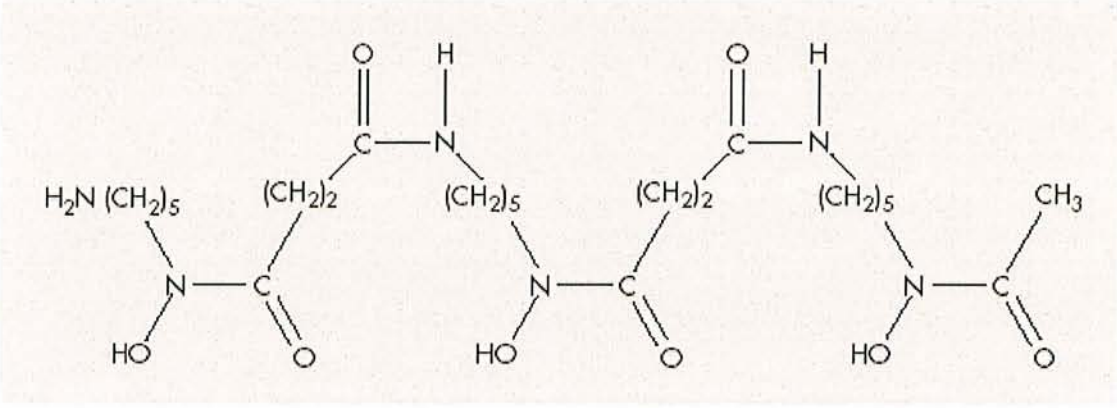


Figure 18 : formule chimique de la déféroxamine [11]
ou
N'-[5-(acetyl-hydroxy-amino)pentyl]-N-[5-[3-(5-aminopentyl-hydroxy-carbamoyl) propanoylamino]pentyl]-N-hydroxy-butanediamide [60]

La fixation du fer sur un ligand dépend de sa liaison aux atomes d'oxygène. Six atomes O sont nécessaires pour stabiliser un atome Fe+++. Or, une seule molécule de déféroxamine est à même de fournir ces six atomes (cf. **Figure 18**). Elle est dite hexadentée, ce qui lui autorise un rapport de 1:1 pour les cations trivalents. Une molécule de déféroxamine fixe donc 1 atome de fer ferrique en formant un complexe cyclique neutre et stable sans danger pour l'organisme : la ferrioxamine. La stabilité du complexe ainsi obtenu est représentée par la très haute affinité du fer pour la molécule, la constante d'affinité est en effet de 10^{33}. Un gramme du chélateur suffit à complexer 85mg de fer.

En dépit de sa neutralité biologique, le complexe ferrioxamine comporte une charge résiduelle sur une fonction amine. Cette charge lutte contre le passage transmembranaire du complexe, justifiant alors une chélation intracellulaire difficile. [34]

A l'inverse des saignées, le fer lié à l'hémoglobine n'est pas diminué par un traitement au Desféral®. Le métal libre plasmatique et cellulaire est le principal

concerné par l'action de la molécule. Le traitement permet de réduire la quantité de NTBI et peut aussi fixer, en faibles proportions, du fer lié à la ferritine ou à l'hémosidérine.

L'excrétion du métal ainsi piégé est complète et directement proportionnelle à la gravité de la surcharge. L'élimination urinaire, reflet de la chélation plasmatique, prédomine sur l'élimination fécale dépendante de la chélation intra-hépatique. La ferrioxamine ainsi excrétée aboutit à une coloration rouge typique des urines.

Le poids moléculaire élevé de la molécule impose un traitement par voie parentérale. Moins de 2% pour 1 gramme de produit sont absorbés lors d'une administration per os. [31,54]

- **Modalités du traitement et précautions d'emploi**

Le traitement de la surcharge est dans le meilleur cas à visée préventive. Il doit être débuté dès que la ferritinémie atteint 1000µg/L afin d'éviter les complications. En général, ce taux de ferritine sérique est atteint après 10 à 20 transfusions.

Le produit est administré en continu pendant 8 à 12 heures par jour et 5 à 7 jours chaque semaine car sa demi-vie plasmatique n'est que de 20 minutes. La voie de référence pour l'administration est la voie sous-cutanée au moyen d'une pompe portable pour les patients ambulatoires (cf. **Figure 19**). En pratique, les patients préfèrent utiliser le système la nuit pour diminuer l'impact du traitement sur leur vie courante. Une administration intra-musculaire est envisageable si la perfusion cutanée est impossible mais sera moins efficace.



Figure 19 : pompe portable monocanal à débit continu [65]

Une voie intraveineuse d'abord de type chambre implantable peut être choisie à la place de la traditionnelle voie sous-cutanée [31]. C'est une solution de plus en plus souvent retenue chez les patients adultes traités au long cours lorsque l'administration sous-cutanée n'apparaît pas la meilleure et qu'il existe une affection cardiaque secondaire à la surcharge martiale. Des traitements sur 24 heures ont montré des résultats positifs dans ces situations en permettant d'éliminer totalement la fraction de fer non lié à la transferrine. En revanche, cette dernière réapparaît dès l'arrêt des perfusions. Le même système de pompe portable que pour la voie sous-cutanée peut être envisagé. Il n'est cependant pas recommandé d'utiliser la chambre implantable pour transfuser le patient, les risques d'infections et de thromboses sont plus élevés en cas d'utilisation autre que l'administration du Desféral®. Le traitement chélateur IV est qualifié d'intensif et doit motiver un suivi accru par dosage de la sidérurie des 24 heures.

Lorsque l'observance du traitement chélateur est insuffisante chez des patients recevant des transfusions, il est possible d'administrer Desféral® en même temps que la poche de sang grâce à une perfusion en Y. Toutefois l'administration du produit devenant plus rapide, les risques associés ne peuvent être ignorés. En effet, une réaction vasomotrice peut se manifester et induire tachycardie, hypotension, érythème voire un collapsus. Le patient et le personnel médical doivent donc en être informés au préalable lorsque le produit est administré en IV avec une posologie supérieure à 15mg/kg/h. Il s'agit alors d'une posologie d'attaque à dose maximale.

La réponse du patient au traitement peut être évaluée dans un premier temps en réalisant une sidérurie des 24 heures tous les jours. Après cette phase d'instauration de traitement permettant de trouver la posologie minimale adaptée au patient, ces examens ne seront plus répétés qu'à intervalles de plusieurs semaines.

Le suivi de l'efficacité du traitement peut également être réalisé par des dosages réguliers de ferritinémie, ceux-ci se révélant être à long terme les moins coûteux. De plus, ce paramètre permet aussi d'adapter les doses de Desféral® (cf. **tableau X**).

Tableau X : doses minimales et maximales de déféroxamine administrables en fonction de la ferritinémie du patient [54]

Ferritinémie (µg/L)	Dose quotidienne de Desféral® (mg/kg/j)
< 1000	à déterminer (diminuer la dose totale hebdomadaire du patient)
1000 à 2000	25
2000 à 3000	35
> 3000	50 à 55

Une règle simple permet de s'assurer du bon ajustement des doses :
Dose quotidienne de Desféral® (mg/kg) / ferritinémie (µg/L) = 0,025

Si cet index thérapeutique augmente, les risques d'apparition de toxicité sont plus élevés. Usuellement, la dose journalière est inférieure à 40 mg/kg chez l'enfant et 50 mg/kg chez l'adulte. Dépasser 55mg/kg/j n'est donc envisageable que pour des patients adultes à très forte surcharge en fer.

L'obtention d'une ferritinémie en dessous de 500µg/L autorise en principe l'arrêt du traitement d'induction. La dose d'un traitement d'entretien est par la suite déterminée en fonction du taux d'excrétion de fer du patient.

La dose quotidienne maximale en cas d'intoxication grave au fer est de 80 mg/kg de Desféral®, et l'administration ne peut dépasser 6g de produit par jour quelque soit le poids du patient. Des patients hémochromatosiques ou en état d'intoxication martiale aiguë ont développé un syndrome de détresse respiratoire au cours d'un surdosage.

Les patients souffrant de surcharge martiale prononcée peuvent développer une carence en vitamine C. Or, l'administration concomitante de la vitamine devient possible après le premier mois de traitement par Desféral® et en l'absence d'insuffisance cardiaque préexistante. Toutefois, une toxicité cardiaque apparaît à partir de 500mg de vitamine C par jour en raison d'une augmentation de fer labile dans les tissus myocardiques. Les doses prescrites par le médecin doivent alors être rigoureusement respectées afin de ne pas aggraver la surcharge et risquer une insuffisance cardiaque aiguë. La fonction cardiaque sera par ailleurs suivie régulièrement lors de l'association. La dose maximale de vitamine est atteinte dès 200mg par jour en plusieurs prises. Usuellement, si 150 à 200 mg peuvent s'avérer nécessaires chez l'adulte, l'enfant

de moins de 10 ans se voit administrer 50mg de vitamine C contre 100mg pour l'enfant dépassant cet âge. [11,31,32,33,54]

- **Indications et contre-indications**

Desféral® est, encore à l'heure actuelle, le traitement de référence des surcharges en fer quand les saignées ne sont pas réalisables. Il est donc utilisable en cas d'hémochromatose si le patient a un réseau veineux très insuffisant, une anémie centrale associée ou toute contre-indication temporaire ou permanente aux saignées. Une alternative thérapeutique est aussi possible pour traiter l'hémochromatose de type IV. Les patients atteints d'hémosidérose secondaire post-transfusionnelle et principalement ceux souffrant de thalassémie majeure pourront être également placés sous Desféral®.

La rapidité d'action du chélateur lui confère également le rôle d'antidote lors d'intoxications martiales aigues. Une ingestion de suppléments de fer par un enfant reste potentiellement létale.

Pour mémoire, d'autres indications existent dans un but diagnostic :

Test au DESFERAL : - dépistage des surcharges ferriques par dosage de la sidérurie, - diagnostic d'hémochromatose, orientation du traitement et dépistage des formes latentes dans les familles de sujets hémochromatosiques, - diagnostic de l'intoxication aluminique, en particulier lorsque l'aluminémie est comprise entre 1 et 3 µmol/l (27 à 81 µg/l).

Ce médicament est, enfin, indiqué en chélation de l'aluminium lors d'intoxication chez les patients insuffisants rénaux sous hémodialyse.

Les contre-indications sont peu nombreuses. Seule une infection bactérienne en évolution ou une insuffisance rénale sévère non dialysée interdit ce médicament en dehors d'une allergie non désensibilisable. Comme le traitement par saignées, une grossesse suscite également l'arrêt de la médication chélatrice puisque le fœtus requiert de grandes quantités de fer au cours de son développement. Le mésilate de déféroxamine s'est d'ailleurs révélé tératogène lors d'études chez l'animal. Une femme apte à procréer doit utiliser une méthode contraceptive avant le traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt de celui-ci. [54]

- **Effets indésirables et surveillance associée**

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à la voie d'administration du produit. Des réactions cutanées sont fréquentes (douleur au point d'injection, rash, prurit, ulcérations) et une désensibilisation peut même s'avérer nécessaire afin de pouvoir utiliser des doses suffisantes de Desféral®. Le traitement sera alors arrêté puis repris à des doses faibles en concomitance avec des antihistaminiques. L'apparition de réactions anaphylactoïdes impose ces programmes de désensibilisation.

Dans la plupart des cas, outre les réactions cutanées, les effets indésirables se limiteront à des douleurs aux articulations ou aux muscles, des maux de tête et des nausées. L'apparition de fièvre est fréquemment rapportée mais doit être sujette à une attention particulière. En effet, un seul risque majeur existe lors de chélation par Desféral® : 0,7% des patients développent une septicémie à Yersinia car cette bactérie utilise le fer chélaté comme facteur de virulence. Un diagnostic rapide est alors indispensable pour découvrir l'origine de la fièvre car cette complication est grave quoique très rare.

Des cas de toxicité apparaissent, sans que le mécanisme en soit élucidé, lors de perfusion de quantités excessives de produit en comparaison avec la surcharge. Ces effets secondaires dose-dépendants consistent chez les patients jeunes à un retard de croissance, des déformations des métaphyses (radius et tibia surtout) et cèdent à la réduction des doses. Une perte d'audition se manifeste fréquemment chez ces patients à ferritinémie basse mais ne régresse à la diminution du dosage que si le trouble est resté faible. A dose très importante, des toxicités pulmonaire, oculaire voire rénale ont également été décrites. Ces effets indésirables cédant à la réduction des doses, ils ne suscitent pas l'arrêt du traitement. Des examens audiométriques et ophtalmologiques seront tout de même prescrits avant celui-ci puis tous les trois mois afin de déceler au plus vite l'apparition des complications correspondantes. Le respect de l'index thérapeutique doit permettre d'éviter ces effets secondaires. [11,31,54]

- **Bénéfices**

Maintenir la ferritinémie en dessous du seuil de 2500µg/L semble apporter une bonne protection contre l'atteinte cardiaque de premier plan rencontrée chez les patients polytransfusés. En maintenant ce taux en dessous de 1000µg/L,

non seulement les complications cardiaques mais aussi aménorrhée et diabète n'apparaîtront que dans moins de 5% des cas. Ces objectifs thérapeutiques sont devenus réalisables grâce au traitement par Desféral® qui associe une grande innocuité à son pouvoir chélateur. Pour preuve de son efficacité, ce produit est le seul qui ait actuellement démontré sa capacité à faire régresser les myocardiopathies installées chez les patients thalassémiques, à l'instar de l'atténuation des symptômes grâces aux saignées chez patients hémochromatosiques. Le recul sur ce médicament disponible depuis des décennies permet donc d'affirmer sa capacité à réduire, à long terme, les effets organiques de l'excès de fer post-transfusionnel.

Le service médical rendu par le Desféral® est notamment visible au travers de la comparaison des espérances de vie des patients thalassémiques avant et après son apparition. Ainsi une médiane de survie constatée entre 1960 et 1976 sur des patients thalassémiques new-yorkais était de 17,1 ans tandis que les patients d'une étude anglaise présentent en 2000 une médiane de survie de 35ans, voire plus selon un récent rapport concernant des patients italiens (Borgna-Pignatti et al, Blood 2006). [11,31]

Les résultats médicaux de ce chélateur expliquent son statut de référence parmi la famille des chélateurs de fer. En conséquence, bien que très efficace et de toxicité remarquablement faible, il s'agit d'un traitement coûteux et astreignant pour le patient en raison de sa perfusion quotidienne impérative. Ce dernier point est tellement important que le succès du traitement peut être compromis simplement par défaut d'observance (cf. **Figure 20**).

- **Données administratives**

D'un point de vue économique, le traitement quotidien par Desféral® à 40mg/kg d'un patient de 50kg coûte 25,55€ et bénéficie d'une prise en charge de 100% par la sécurité sociale. Ce calcul ne concerne que le produit lui-même et ne tient pas compte du matériel nécessaire aux perfusions. [47]

Ce médicament est disponible en officine et peut être prescrit par tout médecin.

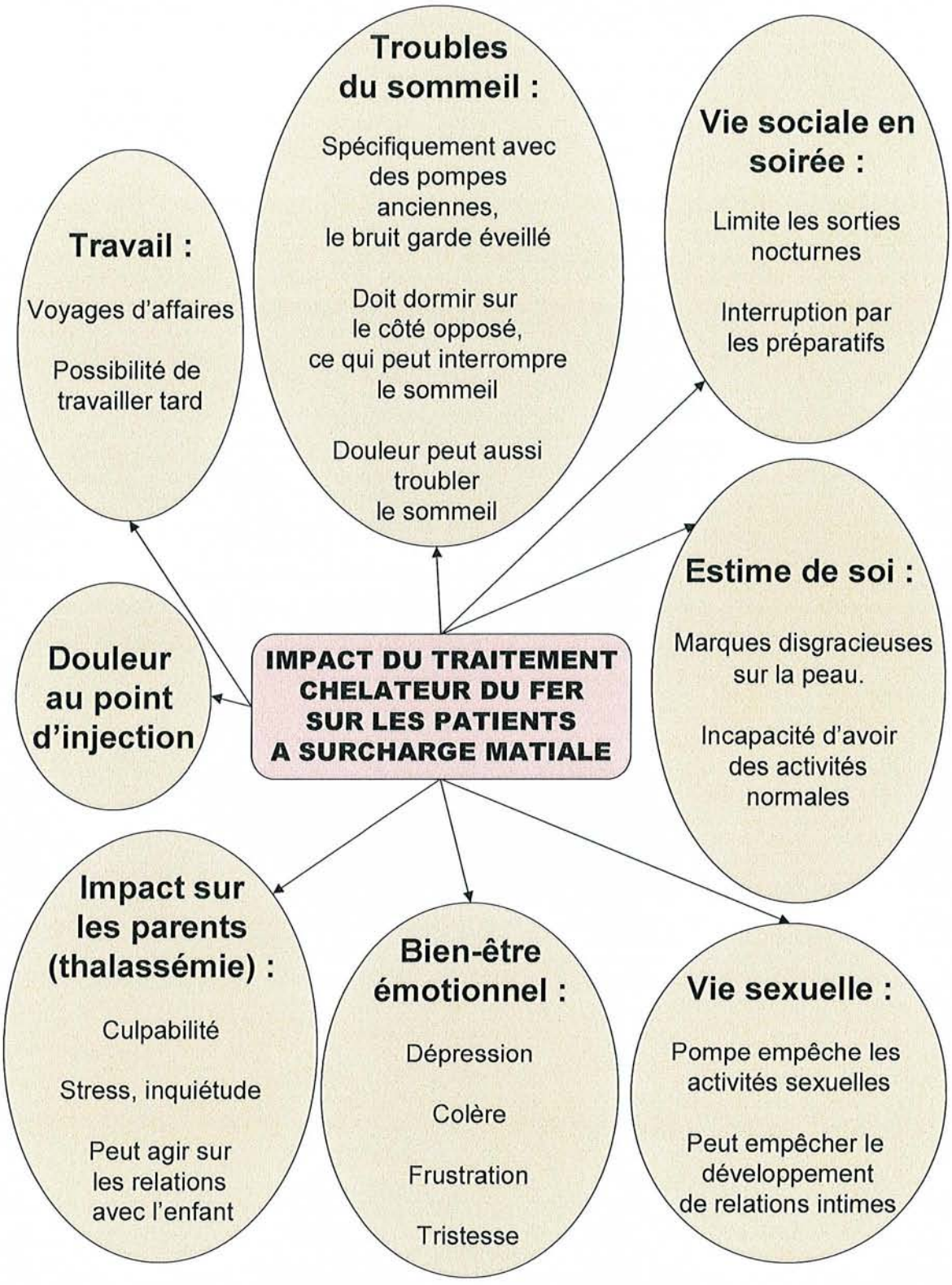


Figure 20 : effets du traitement chélateur par Desféral® sur la qualité de vie des patients [66]

5.4.2 Ferriprox® (déféripone)

Les résultats excellents du Desféral®, en faveur de la survie des patients à surcharge martiale non éligibles pour les phlébotomies, ont orienté les efforts de recherche vers des chélateurs à prise orale afin d'augmenter l'observance. Il semble toutefois que l'efficacité de ce produit récent ne soit pas toujours constante.

- **Aspects pharmacologiques**

Initialement appelée L1, la déféripone est un chélateur de la famille 3-hydroxypyridin-4-one. Il s'agit plus précisément du 1,2-diméthyl-3-hydroxypyridin-4-one, molécule bidentée bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché depuis 1999.

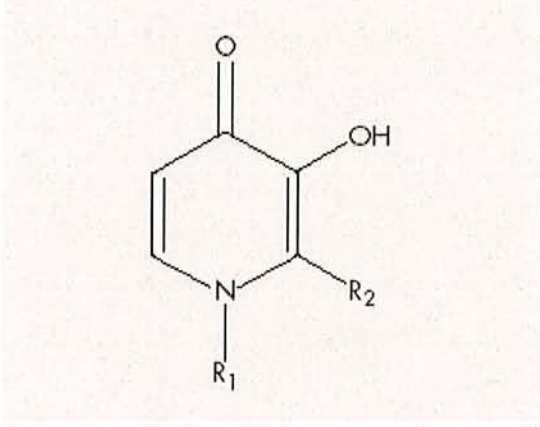


Figure 21 : formule chimique de la déféripone (avec CH3 en R1 et R2) [11]

La structure bidentée de la molécule impose un rapport de chélation 3:1 avec le fer. Trois molécules de déféripone sont donc nécessaires à la formation d'un complexe fixant le métal. Ce dernier est toutefois moins stable que le complexe formé grâce à la déféroxamine.

Grâce à un poids moléculaire plus faible que la déféroxamine, la déféripone semble bénéficier d'une meilleure pénétration cellulaire. Ce médicament est donc administré par voie orale et fait l'objet d'une absorption rapide dans l'intestin. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 45 minutes à 1 heure seulement après la prise, voire 2 heures si le sujet était à jeun.

Au cours d'essais sur des animaux, la molécule administrée à des doses supérieures aux posologies maximales s'est révélée mortelle. L'homme semble pourtant protégé grâce à un métabolisme par glycuronidation plus efficace. Le dérivé glycuroconjugué est par ailleurs incapable de fixer le fer car le groupement 3-hydroxy est inactivé au cours du processus. Cette inactivation rapide impose au patient plusieurs prises quotidiennes du chélateur.

L'élimination est considérée comme urinaire exclusivement, l'élimination biliaire étant en effet négligeable. La demi-vie d'élimination ne s'élève qu'à 2 ou 3 heures. En 24 heures, 75 à 90% de la dose sont excrétés via les urines qui peuvent alors se colorer en rouge-marron. [54]

- **Modalités du traitement**

La posologie usuelle consiste en une administration quotidienne en trois fois de 75mg/kg de déféripone, soit 25mg/kg à chaque prise. Une balance négative de fer est alors obtenue. Les comprimés contiennent 500mg de principe actif, seul dosage disponible. Il est donc parfois nécessaire de couper ces unités de prise bien qu'elles soient pelliculées (cf. **tableau XI**). Le moment de prise, pendant ou hors des repas, ne semble pas influer sur la quantité de principe actif absorbé. Seuls un retard du pic de concentration et une faible diminution des concentrations sériques peuvent être remarqués lors de l'administration chez un patient qui n'est pas à jeun.

Tableau XI : doses et posologies de déféripone à prescrire en fonction du poids du patient [54]

Poids corporel (kg)	Dose unitaire en mg (3 fois/jour)	Nombre de comprimés (3 fois/jour)	Dose quotidienne totale (mg)
20	500	1	1500
30	750	1,5	2250
40	1000	2	3000
50	1250	2,5	3750
60	1500	3	4500
70	1750	3,5	5250
80	2000	4	6000
90	2250	4,5	6750

Dans tous les cas, une dose inférieure à 100 mg/kg/jour doit être administrée car les effets indésirables seront plus fréquents à partir de ce seuil.

Contrairement au Desféral®, la vitamine C n'est pas couramment associée au traitement par déféripRone. Aussi, le principe de précaution impose la prudence lors de l'association de ces derniers.

Chez une minorité de patients, il est par contre nécessaire d'apporter un supplément de zinc car les taux plasmatiques concernés sont susceptibles de baisser anormalement au cours du traitement.

La ferritinémie sera à nouveau le marqueur utilisé en référence de l'efficacité. Cet examen sera réalisé, de préférence, tous les mois et au minimum tous les deux mois. A l'instar du traitement par Desféral®, une ferritinémie inférieure à 500µg/L autorise l'arrêt du Ferriprox®. [31,54]

- **Effets indésirables et précautions associées**

De façon la plus commune (53,8% des patients), le complexe fer-déféripRone colore les urines, ce qui est généralement mal perçu par les patients mais absolument sans risque associé. Toutefois, d'autres effets secondaires fréquents du traitement le rendent transitoirement inconfortable et peuvent motiver une mauvaise observance.

En effet, Ferriprox® fait souvent l'objet d'une faible tolérance sur le plan digestif. Les patients se plaindront alors de nausées (15,9%), vomissements (13,3%), douleurs abdominales (14,1%) et d'augmentation de l'appétit (5,4%) qui se manifestent durant plusieurs semaines avant de disparaître, au besoin grâce à une diminution des posologies pendant quelques temps.

Dans d'autres cas, les effets seront plus importants sur le plan articulaire (9,4%) et peuvent aller de la simple douleur à l'arthrite sévère touchant jusqu'à plusieurs articulations mais guérissant spontanément dans la majorité des cas.

Sur le plan hépatique, il est apparu que les taux de transaminases s'élevaient chez 6,8% des patients traités sans qu'il n'y ait de conséquences symptomatiques. Malgré la poursuite du traitement, les taux reviennent aux

valeurs relevées au préalable. Le taux d'ALAT sera néanmoins surveillé et le traitement interrompu en cas d'augmentation persistante.

L'effet indésirable le plus grave a été révélé au cours des essais cliniques de la molécule. Le mécanisme de cette toxicité en est toujours inconnu mais donne lieu à des contre-indications et des précautions particulières afin de prévenir son apparition. Chez 6,5% des patients traités par déféripRone, le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) est descendu sous le seuil de $1,5.10^9$/L conduisant à une neutropénie. Mais pour 1,2% des patients, ce taux est devenu inférieur à $0,5.10^9$/L, signe d'une agranulocytose beaucoup plus grave. Cette toxicité hématologique est dose-dépendante et atteint près de 10% des patients. Elle doit par conséquent motiver une surveillance hebdomadaire des taux de PNN.

En cas de symptômes d'une infection en cours de traitement, le patient sera avisé de la nécessité de consulter immédiatement le médecin. Ce dernier arrêtera immédiatement le traitement si nécessaire, ce qui permet de corriger la neutropénie et l'agranulocytose d'après les essais cliniques réalisés. En présence d'une neutropénie grave ou d'une agranulocytose, l'isolement du malade et la prescription de facteurs de croissance granulocytaires est envisageable. Plusieurs cas (49 cas au 1/09/06) d'agranulocytose sont survenus depuis 1999. A 3 reprises l'issue s'est avérée fatale alors que le traitement n'avait pas été interrompu. [37]

De ce fait, bien qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été révélée avec la déféripRone, tout autre médicament pouvant induire une neutropénie ou une agranulocytose sera contre-indiqué chez le patient sous Ferriprox®.

Lorsqu'un patient a subi les effets secondaires hématologiques de ce traitement, il est déconseillé de le réintroduire. Reprendre le traitement est formellement contre-indiqué s'il s'agissait d'une agranulocytose.

Bien que les surdosages soient extrêmement rares, une posologie excessive supérieure à 100mg/kg/j a été administrée à deux enfants en dépit des recommandations. Ces jeunes patients ont montré des troubles neurologiques de type nystagmus, ataxie, dystonie, troubles de la marche et même un ralentissement psychomoteur chez l'un d'eux. Heureusement, les troubles ont disparu après l'arrêt de la déféripRone. [37]

Entre 1998 et 2002, la communauté médicale s'est également inquiétée d'une progression de la fibrose hépatique chez certains patients. Il est néanmoins

admis à l'heure actuelle que la tolérance hépatique est bonne et que Ferriprox® n'est pas responsable de cet évènement. [31]

- **Indication et contre-indications**

Les risques associés à la prise de déféripone ont conduit à lui réserver l'indication de traitement de seconde intention des surcharges en fer associées aux thalassémies majeures. En théorie, Ferriprox® ne peut donc être prescrit qu'à un patient thalassémique majeur dans l'impossibilité d'être traité par Desféral® (contre-indication, antécédents de toxicité sévère ou d'allergie au principe actif).

En raison de l'absence de données, d'une part, et de la formulation inadaptée, d'autre part, un âge inférieur à 6 ans contre-indique l'usage de Ferriprox®. Ce traitement n'est également pas recommandé pour les enfants de 6 à 10 ans car les données sont insuffisantes.

Mises à part les rares situations d'hypersensibilité, les patients connaissant des antécédents d'agranulocytose ou de neutropénie récurrente et les femmes enceintes ou en âge de procréer sans traitement contraceptif ne seront pas non plus éligibles à ce traitement oral. Le patient insuffisant rénal ne peut pas non plus en bénéficier, par principe de précaution en l'absence de données suffisantes.

Dans la pratique et au vu notamment des causes d'issues fatales lors de la manifestation d'agranulocytose, les mises en gardes et précautions d'emploi du médicament n'étaient pas toujours respectées. Cinq des neuf issues fatales depuis 1999 à l'issue d'une agranulocytose sont survenues alors que le patient ne correspondait pas à l'indication du Ferriprox®. C'est pourquoi la HAS, avec accord de l'AFSSAPS, s'est vue contrainte d'adresser, le 1er septembre 2006, un rappel aux professionnels de santé concernant le respect des posologies et des indications ainsi que les risques hématologiques et neurologiques sous ce traitement. [54,37]

- **Bénéfices de la monothérapie**

Lors des essais cliniques, la déféripronе a montré sa capacité à induire une balance négative martiale aboutissant à une diminution de la ferritinémie, prévenant ainsi l'accumulation martiale. Toutefois, le doute demeure concernant son efficacité réelle dans la prévention des atteintes organiques de la surcharge. Le laboratoire titulaire de l'AMM (CHIESI SA) s'est donc engagé à fournir périodiquement des rapports sur la sécurité d'emploi et à transmettre des données sur l'efficacité au bout de quelques années de traitement. [54]

D'une part, les essais de phase III avaient révélé, en comparaison avec la déféroxamine, que si les taux de ferritine sérique étaient sensiblement voisins, la concentration hépatique de fer était plus élevée chez le patient sous Ferriprox®. D'autre part, une étude menée sur deux séries de patients traités au long cours, soit depuis plus d'un an, a montré que 40 à 50% des patients conservaient une teneur hépatique en fer associée à un risque de cardiopathie. De plus, contrairement au Desféral®, un traitement par Ferriprox® donne des résultats qui semblent varier selon les patients.

Avec le recul des dernières années, les résultats précoces obtenus lors de ces études se sont en partie confirmés. L'excrétion urinaire de fer avec une posologie de déféripronе de 70 à 80 mg/kg/jour est comparable avec l'excrétion obtenue avec 40 à 50 mg/kg de déféroxamine. Pourtant la balance martiale n'est négative ou neutre que dans 50 à 60% des cas. Par ailleurs, plus la surcharge est importante, plus la ferritinémie s'abaisse jusqu'au palier de 2000µg/L. Mais en dessous de ce seuil, la posologie usuelle ne semble plus suffisante et la ferritinémie aura tendance à se stabiliser. Enfin, malgré des années de traitement et la diminution des taux de ferritine sérique, le fer hépatique ne varie presque pas. [31]

Il convient toutefois de rester prudent lors de l'interprétation de ces constatations étant donnée la difficulté d'évaluer la part de la non-observance des traitements dans les résultats, d'autant plus que les patients sous Ferriprox® sont potentiellement ceux qui montraient une compliance insuffisante au traitement par perfusion sous-cutanée de Desféral®.

L'efficacité du traitement pourrait donc être remise en cause mais, en 2002, une étude de L.J Anderson a avancé des effets bénéfiques sur le plan cardiaque d'un traitement par Ferriprox® sur 15 patients. Les résultats tendaient même vers une supériorité de cette molécule face au Desféral® utilisé pour 30

patients. En effet, au terme de 3 ans de traitement, les patients thalassémiques ayant reçu de la déféripronе avaient une quantité myocardique de fer plus faible que les patients sous déféroxamine. De plus, la fraction d'éjection systolique, témoin de l'état de la fonction cardiaque, était en moyenne plus élevée chez les patients traités par le chélateur per os.

Une étude multicentrique réalisée par D.J Pennel conforte ensuite en 2005 les résultats de L.J Anderson. En comparant deux groupes de patients thalassémiques traités soit par Desféral® (43mg/kg/j, 5 jours/semaine, 1 an) soit par Ferriprox® (92mg/kg/j), un résultat identique à l'étude de 2002 apparaît. La fraction d'éjection systolique et la quantité de fer myocardique évaluée par IRM sont favorables au traitement par déféripronе. Par contre, les concentrations hépatiques en fer se sont révélées significativement moindres dans le groupe traité par déféroxamine.

Enfin en 2006, une étude rétrospective est menée sur des patients thalassémiques majeurs traités entre 1995 et 2003 dans 7 centres italiens (Borgna-Pignatti et al, Blood 2006). Parmi ces patients, 359 étaient traités uniquement par déféroxamine et 157 par déféripronе. L'échantillon regroupe des patients d'âge et sexe identiques sans atteinte cardiaque lors de l'initiation du traitement. Durant la période considérée, 52 complications cardiaques dont 10 fatales sont déplorées au sein du groupe traité par Desféral®. A l'inverse, aucune complication cardiaque ne s'est manifestée dans l'autre groupe. [31,40]

Ces études apportent ainsi des éléments en faveur de l'efficacité du Ferriprox®. Pourtant, elles ne suffisent pas à conclure sur la diminution de la morbi-mortalité grâce à ce traitement en raison du faible niveau de preuve qu'elles apportent. En pratique, la déféripronе ne devrait être utilisée qu'en dernier recours chez le patient thalassémique majeur lorsque le traitement de référence par déféroxamine est impossible. Il apparaît, notamment grâce à l'avertissement de l'AFSSAPS [37], que les prescriptions ont largement dépassé le cadre de cette indication à cause du flou constitué par l'AMM « Traitement de la surcharge…pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou *inadapté* ».

En dehors de toute indication actuelle, la déféripronе a été testée dernièrement dans l'ataxie de Friedreich au cours d'une étude incluant 9 adolescents. Son faible poids moléculaire lui permet de passer la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre le noyau dentelé du cervelet, siège des troubles neurologiques. L'essai impliquait deux prises quotidiennes de Ferriprox® à 20 ou 30 mg/kg/dose pendant 6 mois. Au terme de l'étude, les troubles

neurologiques avaient régressé chez 8 des 9 patients ainsi que la quantité de fer du cervelet, suivie par IRM. Un nouvel essai randomisé multicentrique en double aveugle sera prochainement réalisé avec l'aide du fabricant (Apo Pharma) afin de déterminer s'il est possible d'étendre l'indication du Ferriprox® à d'autres pathologies. [38]

- **Association Desféral® / Ferriprox®**

Des études ont également porté sur l'administration concomitante des deux chélateurs. L'hypothèse de travail de ces équipes était d'associer la bonne pénétration cellulaire du chélateur oral, notamment sur le fer myocardique, et la capacité d'élimination du chélateur perfusé. Il s'agit de l'hypothèse shuttle basée sur la constatation d'une augmentation de l'excrétion de fer chez des patients recevant les deux chélateurs simultanément. Après un essai conduit chez 59 patients, la synergie obtenue semble autoriser une diminution des injections de déféroxamine tout en conservant une efficacité chélatrice voisine. [20,31]

- **Données administratives**

Par comparaison au Desféral® coûtant 25,55€, le traitement quotidien du patient de 50kg qui suit une posologie de 75mg/kg de Ferriprox® coûte quant à lui 17,62€ HT. Un traitement chélateur per os est donc moins onéreux, d'autant plus que la sécurité sociale prend Ferriprox® en charge à raison de 65% seulement.

La prescription initiale de déféripone par un praticien compétent reste, par contre, réservée au secteur hospitalier. Elle est par ailleurs semestrielle. Ainsi, seuls les spécialistes en services d'oncologie et d'hématologie sont à même d'initier ce traitement. La dispensation est impossible en officine de ville, mais les pharmacies hospitalières sont autorisées à le rétrocéder. [39, 54]

5.4.3 Exjade® (déférasirox)

Initialement baptisé ICL670 avant sa commercialisation, le déférasirox, ou acide benzoïque 4-[3,5-bis(2-hydroxyphenyl)-1,2,4-triazol-1-yl] (cf. **Figure 22**), est le dernier chélateur de fer à avoir obtenu une AMM, le 28 août 2006.

Commercialisé depuis le 22 décembre de la même année, Exjade® est le second chélateur oral à voir le jour après le Ferriprox®.

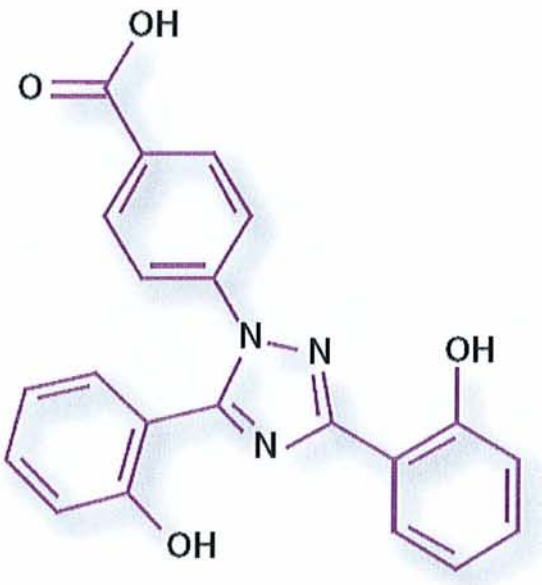


Figure 22 : formule chimique du déférasirox [67]

- **Aspects pharmacologiques**

La molécule de déférasirox comporte 4 atomes d'oxygène, formant 3 sites favorables à la fixation du fer trivalent. Elle est donc tridentée et à même de former un complexe avec un atome de fer pour deux déférasirox (ratio 2 :1). Par ailleurs, sa forte affinité pour le fer évite d'influer sur les taux sériques d'autres métaux tels que le zinc et le cuivre.

Les quantités de métal excrété sont dose-dépendantes (cf. **tableau XII**).

Tableau XII : excrétion quotidienne de fer après administration de trois doses différentes de déférasirox [54]

Dose quotidienne (mg/kg)	Excrétion martiale (mg de Fe/kg de poids corporel/jour)
10	0,119
20	0,329
40	0,445

L'action chélatrice d'Exjade® doit intervenir à deux niveaux. D'une part, ce médicament fixe le fer de la fraction plasmatique NTBI qui présente un fort risque pathogène. D'autre part, la lipophilie de la molécule lui permet de traverser la membrane cellulaire et fixer le fer en excès qu'il soit lié à la ferritine ou qu'il fasse partie du pool de fer labile intracellulaire. La combinaison de ces deux propriétés associerait, en théorie, les avantages à la fois du Desféral® et du Ferriprox®.

Contrairement à la chélation par déféroxamine ou défériprone, les complexes formés par le déférasirox sont éliminés par voie biliaire quasiment exclusivement. Ainsi 84% d'une dose reçue se retrouvent dans les fèces et moins de 8% dans les urines. Les métabolites issus d'une glucuronidation suivent la même voie d'élimination bien qu'un cycle entérohépatique soit envisageable à la suite d'une déglucuronidation intestinale. La demi-vie d'élimination du produit varie entre 8 et 16 heures contre 1 à 2 heures pour la défériprone. De ce fait, une unique administration quotidienne est envisageable.

Comme le Ferriprox®, le poids moléculaire de cette molécule est moins élevé que celui de la déféroxamine. Ceci lui autorise une administration par voie orale car la biodisponibilité absolue s'élève à 70% de la dose intraveineuse. Le pic de concentration plasmatique est obtenu entre 1H30 et 4H après absorption.

Le caractère lipophile du déférasirox augmente de façon variable la biodisponibilité lors d'une prise au cours du repas, surtout si ce dernier est riche en lipides. La quantité de principe actif absorbé peut s'accroître de 50 à 100% selon la teneur en lipides du petit-déjeuner. La prise 30 minutes avant un repas, riche en lipides ou non, ne cause une augmentation que de 13 à 25% de la biodisponibilité. [46,54,31]

- **Modalités du traitement**

Exjade® est commercialisé sous forme de comprimés dispersibles qu'il ne faut ni croquer, ni avaler. Trois dosages sont disponibles, ce qui permet une adaptation aisée des posologies. Ainsi des comprimés composés de 125, 250 et 500mg peuvent être prescrits.

Le moment de prise idéal se situe une demi-heure avant le petit-déjeuner afin de limiter les variations de biodisponibilité. Le comprimé doit être dissous dans un liquide aqueux non gazeux. De l'eau plate ou des jus de fruits conviennent

parfaitement à l'inverse du lait ou de l'eau gazeuse. Trois minutes suffisent à former une solution trouble mais inodore et sans saveur.

Le traitement est initié, comme précédemment, à partir de 20 transfusions ou lorsque la ferritinémie atteint le seuil de 1000µg/L. La dose usuelle recommandée s'élève initialement à 20mg/kg/j mais peut varier de 10 à 30 mg/kg/jour selon les besoins du patient (cf. **tableau XIII**). En effet, les études précliniques et cliniques semblent indiquer qu'à 20mg/kg une balance martiale neutre est atteinte et se négative à 30mg/kg.

Tableau XIII : adaptation des doses selon les besoins du patient d'après le guide pratique d'utilisation édité par Novartis, fabricant de l'Exjade® [46]

	OBJECTIF THERAPEUTIQUE	
APPORT TRANSFUSIONNEL	MAINTIEN de la balance martiale	REDUCTION de la surcharge en fer
FAIBLE <7mL/kg/mois ou <2 CE*/mois pour un adulte	10mg/kg/j**	20mg/kg/j
MOYEN entre 7 et 14mL/kg/mois 2-4 CE*/mois pour un adulte	20mg/kg/j	20mg/kg/j
ELEVE >14mL/kg/mois >4 CE*/mois pour un adulte	20mg/kg/j	30mg/kg/j

*Concentrés Erythrocytaires
**Avec contrôle de la réponse du patient

Lorsque Exjade® est prescrit en relais d'un traitement par Desféral®, la dose initiale prescrite correspond à la moitié de la dose quotidienne de déféroxamine perfusée. Toutefois, cette recommandation issue des études précliniques et cliniques, suggérant une efficacité équivalente à un rapport de dose 2 :1, n'a pas été confirmée de façon prospective.

Le suivi de la chélation par ce traitement est assuré grâce à des dosages mensuels du taux de ferritine sérique. Ainsi, l'ajustement des doses d'entretien peut se faire par palier de 5 à 10 mg/kg/jour tous les 3 à 6 mois, selon la

ferritinémie, l'objectif thérapeutique et la variabilité individuelle de la réponse du patient à l'Exjade®.

La formulation dispersible des comprimés d'Exjade® permet de traiter les enfants à partir de 2 ans. Néanmoins, si la dose initiale reste la même que chez l'adulte, il faudra certainement l'augmenter par la suite en raison d'une exposition plus faible que chez l'adulte (50% de moins chez l'enfant de moins de 6 ans). De plus, le poids corporel, la taille et le développement sexuel doivent être contrôlés chaque année, bien qu'aucune incidence du traitement pédiatrique n'ait été révélée lors des essais. Un ajustement est aussi nécessaire selon le sexe, les patientes présentant une clairance plus faible que les hommes.

De manière identique aux précédents traitements chélateurs, une ferritinémie de 500µg/L suscite en principe l'interruption du traitement. De même, la fonction cardiaque des patients en forte surcharge martiale devra être régulièrement contrôlée. [54,31]

- **Effets indésirables et précautions associées**

Que les patients soient adultes ou non, les effets secondaires se manifestant le plus fréquemment sont les troubles gastro-intestinaux avec 26% des patients concernés (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation). Des diarrhées sont aussi rapportées, le plus souvent chez les enfants entre 2 et 5 ans. Un rash cutané peut être observé dans 7% des cas ainsi que de fréquentes céphalées (cf. **tableau XIV**). Il s'agit de réactions dose-dépendantes qui se résolvent spontanément dans la majorité des cas et restent d'intensité faible à modérée. L'apparition de ces signes ne nécessite donc pas l'interruption du traitement, sauf éventuellement lors d'un rash. Il est alors possible de reprendre le traitement à la fin de l'épisode cutané avec un faible dosage augmenté progressivement, si besoin, associé à une corticothérapie de courte durée.

Sur le plan hépatique, la tolérance est bonne. Seuls 2% des patients présentent une augmentation non dose-dépendante des taux de transaminases. La même fréquence est retrouvée concernant les calculs et autres troubles biliaires. Une très faible minorité de patients (0,3%) a pu développer une hépatite, les taux de transaminases étant alors décuplés par rapport à la limite supérieure normale. Cette possibilité d'anomalie biologique motive un contrôle des taux de transaminases avant l'instauration du traitement puis une

surveillance régulière mensuelle. S'ils augmentent progressivement en continu, le traitement sera interrompu. Pour les raisons précédentes, un patient insuffisant hépatique ne devrait pas être traité par Exjade®.

Des augmentations notables de créatininémie ont été très fréquemment signalées. Chez 36% des patients, le taux s'est élevé de plus de 33% de sa valeur avant traitement en deux occasions. Parmi ceux-ci, la réduction des doses ou l'arrêt du traitement s'est révélée inefficace dans 12% des cas. Des cas mortels d'insuffisance rénale aiguë ont même été rapportés.

La fonction rénale fait donc l'objet d'une attention particulière au cours du traitement. Ainsi, il est recommandé de procéder à deux contrôles de créatininémie au préalable, puis de suivre son évolution et sa clairance chaque semaine pendant le premier mois et enfin tous les mois au cours du traitement. Le dosage plasmatique de cystatine C peut remplacer avantageusement les dosages de créatinine sérique afin d'évaluer la fonction glomérulaire. Cette surveillance attentive est impérative chez les patients recevant de fortes doses du médicament ou de faibles quantités de transfusions ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments à répercussion rénale. Si la créatininémie augmente de plus de 33% ou si la clairance chute en dessous de 90mL/min (valeur normale), le dosage sera diminué de 10mg/kg/j avant l'interruption du traitement en l'absence d'amélioration. La procédure est la même en pédiatrie une fois prise en compte la valeur normale de créatininémie selon l'âge de l'enfant.

Les autres troubles de la fonction urinaire se sont limités à une fréquente protéinurie, qui doit également faire l'objet d'une mesure mensuelle, et une rare glycosurie. D'autres marqueurs biologiques de la fonction rénale peuvent être utilisés en complément des examens précédents et motiver, au besoin, une décision médicale au même titre que la créatininémie. Dans tous les cas, la situation clinique individuelle détermine la possibilité de reprise d'un traitement qui était interrompu.

Une toxicité oculaire, se traduisant par une opacification du cristallin, et auditive avec une diminution de l'audition, peuvent se manifester comme lors de traitements par Desféral®. C'est pourquoi, le suivi du patient nécessite également un contrôle auditif et ophtalmologique (fond de l'œil) avant le traitement, puis tous les 12 mois aussi longtemps que dure ce dernier. Si nécessaire, le traitement par Exjade® sera réduit voire supprimé. [31,54,46]

Tableau XIV : effets indésirables et fréquences relatives chez les patients sous Exjade® [45]

Affections psychiatriques	
Peu fréquent :	Anxiété, troubles du sommeil
Affections du système nerveux	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges
Affections oculaires	
Peu fréquent :	Cataracte précoce, maculopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Perte d'audition
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent :	Douleurs pharyngolaryngées
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie
Peu fréquent :	Gastrite
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Augmentation des transaminases
Peu fréquent :	Hépatite, lithiase biliaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent :	Rash cutané, prurit
Peu fréquent :	Troubles de la pigmentation
Affections du rein et des voies urinaires	
Très fréquent :	Augmentation de la créatininémie
Fréquent :	Protéinurie
Peu fréquent :	Glycosurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent :	Pyrexie, œdème, fatigue

Peu fréquent : ≥1/1 000 à <1/100, Fréquent : ≥1/100 à <1/10, Très fréquent : >1/10

- **Indications et contre-indications**

Exjade® couvre, en premier lieu, le même champ d'indications que Ferriprox® soit tout patient thalassémique majeur de plus de 6 ans fréquemment transfusé (plus de 7mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires). En outre, il bénéficie d'indications supplémentaires lors des surcharges martiales chroniques secondaires aux transfusions, à la condition qu'un traitement par Desféral® soit contre-indiqué ou inadapté :

- anémies
- enfant de 2 à 5 ans
- patient thalassémique majeur mais non fréquemment transfusé soit moins de 7mL/kg/mois de concentrés érythrocytaires

Ce chélateur oral n'est donc pas réservé aux seuls patients atteints de thalassémie majeure et offre, par ailleurs, une alternative aux perfusions sous-cutanées pour les enfants à partir de 2 ans.

Ses effets indésirables interdisent néanmoins sa prescription à tout patient insuffisant rénal c'est-à-dire dont la clairance à la créatinine est inférieure à 60mL/min. [46,54]

Contrairement à Ferriprox®, aucun essai n'a fait appel à l'usage de ce chélateur en association avec les autres molécules existantes. En l'absence de résultats l'autorisant, la prescription d'Exjade® contre-indique l'administration de Desféral® ou de Ferriprox®.

- **Bénéfices**

La grande différence entre Exjade® et ses prédécesseurs est la possibilité d'administration orale unique quotidienne. Il a d'ailleurs été démontré que le traitement par Exjade® rencontrait l'adhésion des patients et accroissait nettement l'observance au traitement chélateur.

En dehors du confort apporté au patient, la question majeure reste l'efficacité du déférasirox face aux autres chélateurs. Aucune étude n'a porté sur la comparaison déféripRone/déférasirox, étant donné que la déféroxamine est le traitement de référence des surcharges martiales acquises.

La commission de transparence de la HAS apporte l'essentiel des éléments connus à ce jour sur l'efficacité du déférasirox grâce à l'avis du 20 septembre 2006. Parmi les 6 essais des phases I à III, les études comparatives randomisées 109 (phase II) et 107 (phase III) fournissent un éclairage précoce sur les capacités de l'Exjade® par comparaison au Desféral®. [54]

L'objectif de l'étude 109 était d'évaluer la tolérance du nouveau traitement chez des patients âgés de plus de 2 ans atteints d'hémosidérose secondaire à une drépanocytose, par comparaison de la tolérance à la déféroxamine. En plus du premier critère constitué par la tolérance, l'évolution des concentrations hépatiques en fer et de la ferritinémie a été choisie comme second critère de l'essai. Au terme de l'année de surveillance, l'étude a conclu que la tolérance était globalement bonne et ne présentait pas plus de risques que Desféral® tandis que

les résultats biologiques n'affichaient pas de différence notable. Seuls 2,3% des patients ont développé une hypercréatininémie nécessitant de réduire les doses.

L'étude 107 devait par contre évaluer l'efficacité du chélateur oral chez les patients thalassémiques majeurs par rapport au Desféral®. Parmi les 586 patients inclus, deux sous groupes ont été différenciés selon leur concentration hépatique en fer lors de l'inclusion dans l'essai. En premier lieu, l'efficacité du traitement a été reconnue lorsque la concentration hépatique en fer était diminuée significativement après un an. Néanmoins, seuls les résultats pour 146 des 276 patients traités par Exjade® correspondaient aux attentes contre 184 des 277 patients sous Desféral®. Ce seul bilan ne permet pas de conclure à la non-infériorité du déférasirox. Par contre, lorsque seul le sous-groupe de patients ayant au départ une concentration supérieure à 7mg de fer par gramme de foie est considéré, l'étude conclut bien à la non-infériorité de la molécule considérée. A l'inverse, Exjade® s'est révélé moins efficace dans le sous-groupe dont les concentrations hépatiques étaient inférieures à ce seuil. On note toutefois que les doses utilisées alors dans ce dernier cas étaient plus faibles que les recommandations avec seulement 5 à 10 mg/kg/j.

D'autres essais de plus faible envergure ont été menés sur des patients atteints d'autres surcharges post-transfusionnelles comme l'anémie de Blackfan-Diamond par exemple ou des syndromes myélodysplasiques [40]. Toutes ont conclu à une efficacité du déférasirox équivalente à celle relevée chez les patients atteints de thalassémie ou de drépanocytose homozygotes. Le suivi et les posologies recommandées sont donc identiques dans le cadre de ces surcharges martiales moins fréquentes.

A l'issue des divers essais réalisés, il apparaît qu'Exjade® peut être utilisé de façon sûre chez les patients si une surveillance adéquate est mise en place. Des rapports précisent également que la diminution de ferritinémie est bien corrélée à la diminution de la charge en fer du foie [31]. Toutefois ce médicament est sujet, comme Ferriprox®, à des variations individuelles et les posologies recommandées peuvent se révéler inefficaces chez certains patients. De plus, l'efficacité théorique est démontrée principalement lors de surcharges importantes mais le recul est insuffisant pour conclure sur l'intérêt médical de cette nouvelle molécule, notamment en situation de surcharge sévère avec atteinte cardiaque. En effet, la capacité d'Exjade® à prévenir et faire régresser les complications organiques de la surcharge reste à démontrer par les essais de longue durée en cours. C'est pourquoi, il est actuellement recommandé de ne réserver ce médicament qu'à des patients qui ne sont pas équilibrés par un traitement par Desféral® et qui ne peuvent recevoir de Ferriprox®. Par

conséquent, son utilisation n'intervient, en principe, qu'en troisième ligne derrière les deux prédécesseurs de sa classe thérapeutique. [47,48]

- **Données administratives**

Le coût du traitement quotidien à 20mg/kg par Exjade® d'un patient de 50kg s'élève à 54,18€. Il était de 17,62€HT avec Ferriprox ® et de 25,55€ avec Desféral®, aux doses usuelles. Le remboursement s'effectue sur la même base que pour Ferriprox® soit 65% de prise en charge par la sécurité sociale.

Une prescription initiale hospitalière semestrielle est nécessaire à la prise en charge du traitement par Exjade®, mais le renouvellement peut être opéré par le médecin traitant. Ce chélateur est dispensé en officine. [47,54]

5.4.4 Comparaison des traitements chélateurs

Tableau XV : comparaison du suivi thérapeutique nécessaire lors du traitement par Desféral®, Ferriprox® ou Exjade® [40]

Molécule chélatrice	Déféroxamine	Déféripone	Déférasirox
Ligne de conduite pour le suivi du traitement	Taux de ferritine sérique trimestriels Examens oculaires et auditifs annuels Evaluation du fer hépatique annuelle Evaluation du fer myocardique annuelle des patients de plus de 10 ans	NFS hebdomadaire Taux de ferritine sérique mensuels à trimestriels Taux d'ALAT mensuels pendant 3 à 6 mois puis semestriels Evaluation du fer hépatique annuelle Evaluation du fer myocardique annuelle des patients de plus de 10 ans	Taux de créatinine sérique mensuels Taux d'ALAT mensuels Taux de ferritine sérique mensuels Evaluation du fer hépatique annuelle Evaluation du fer myocardique annuelle des patients de plus de 10 ans Contrôles auditifs et ophtalmologiques avant le traitement puis annuels

Tableau XVI : comparaison des avantages et inconvénients de chaque chélateur [36]

Molécule chélatrice	Déféroxamine	Déféripone	Déférasirox
Avantages	Expérience du recul sur ce traitement Efficacité dans le maintien d'un niveau normal ou proche de la norme des stocks en fer Réversibilité de l'atteinte cardiaque sous traitement intensif	Administration orale Profil de sécurité bien établi Retrait du fer myocardique amélioré	Administration orale Administration unique quotidienne Equivalence démontrée par rapport à la déféroxamine à forte dose Essais réalisés sur de nombreux troubles hématologiques
Inconvénients	Nécessité d'une administration parentérale Toxicité oculaire, auditive et osseuse Faible observance	Peut ne pas induire de balance martiale négative chez tout patient à 75mg/kg/j Risque d'agranulocytose et nécessité d'une NFS chaque semaine	Données limitées sur le long terme Nécessité de surveillance de la fonction rénale Peut ne pas induire de balance martiale négative chez tout patient aux plus hautes doses recommandées

La comparaison présente (cf. **tableaux XV et XVI**) ne fait pas appel aux données économiques propres à chaque traitement. Les chiffres rapportés précédemment ne tenaient compte que du coût du chélateur. Le calcul du traitement dans sa globalité doit inclure le prix du matériel nécessaire aux perfusions de Desféral® et celui des analyses biologiques prescrites afin d'assurer le suivi thérapeutique. Seule une tentative dans ce sens a été présentée sous forme d'extrait lors de la 47ème Rencontre Annuelle de la Société Américaine d'Hématologie en 2005 [36]. Il en ressortirait que le traitement par déférasirox, molécule la plus onéreuse, est moins cher lorsque sont pris en compte les coûts dus à la maladie et à l'inobservance du traitement par Desféral®. Ferriprox® demeurerait, à priori, toujours moins cher que ses deux concurrents mais aucune étude n'a considéré les coûts des examens de surveillance biologique.

CHAPITRE 6

LES ESPOIRS DE TRAITEMENT FUTURS

Grâce à la progression des recherches sur le métabolisme martial, de nouvelles voies thérapeutiques tendent à se révéler. De même, il reste encore un fort potentiel de développement au sein de la classe des chélateurs de fer. Des familles chimiques entières présentent un intérêt certain et font actuellement l'objet d'études.

6.1 LA VOIE DES MOLECULES CHELATRICES

6.1.1 Recherches peu avancées

- **3-hydroxypyridin-4-one**

La famille chimique des 3-hydroxypyridin-4-one, outre la déféripone, recèle trois molécules intéressantes qui ont déjà fait l'objet d'études précliniques sur animaux [49]:

- CP-94 est une molécule de diethyl-3-hydroxypyridin-4-one qui a montré chez des rats une capacité d'excrétion de fer 8 fois supérieure à la déféroxamine. Elle s'est révélée, par ailleurs, aussi active lors d'administrations per os que par voie parentérale.

- Le métabolite principal de CP-94 est le CP-365, excrété par voie biliaire et urinaire. Son affinité pour le fer lui apporte également les caractéristiques principales d'un chélateur utilisable en clinique.

- CP-502 est une molécule de 1,6-dimethyl-3-hydroxy-4-(1H)-pyridinone-2-carboxy-(N-methyl)-amide hydrochloride qui a montré une activité supérieure à celle de la déféripone chez des rats normaux et modèles. L'administration par voie orale ou par voie parentérale semble possible. Des essais cliniques ont été entrepris sous contrôle d'Apotex Research inc.

- **Déféroxamine à radical hydroxyethyl**

Des essais cliniques de phase I ont fait appel à une molécule de déféroxamine couplée à un radical hydroxyethyl (hydroxyethyl starch deferoxamine, HES-DFO). Les concentrations plasmatiques de chélateur atteintes étaient 10 fois celles relevées lors de l'administration de déféroxamine seule. Le principal avantage était une demi-vie plasmatique notablement allongée. Cette variante de la déféroxamine permettrait peut-être de bénéficier des avantages reconnus de ce médicament tout en assurant un rythme de perfusions plus confortable. De plus, la bactérie Yersinia semblerait incapable de causer les chocs septiques

déplorés lors de l'usage de déféroxamine seule quand la HES-DFO est administrée. Aucune étude ne prévoit pourtant l'administration de ce produit à des patients. [49,50]

- **Amines polyanioniques (HBED)**

Cette famille chimique, synthétisée il y a plus de 40 ans, présente un pouvoir de chélation supérieur à la déféroxamine. Ce sont des molécules hexadentées avec une constante d'affinité pour le fer de 39,6. La conversion des groupements carboxyles de la molécule HBED, c'est-à-dire la conversion en dimethyl-HBED (cf. **Figure 23**), augmente encore son absorption intestinale et l'excrétion urinaire de fer.

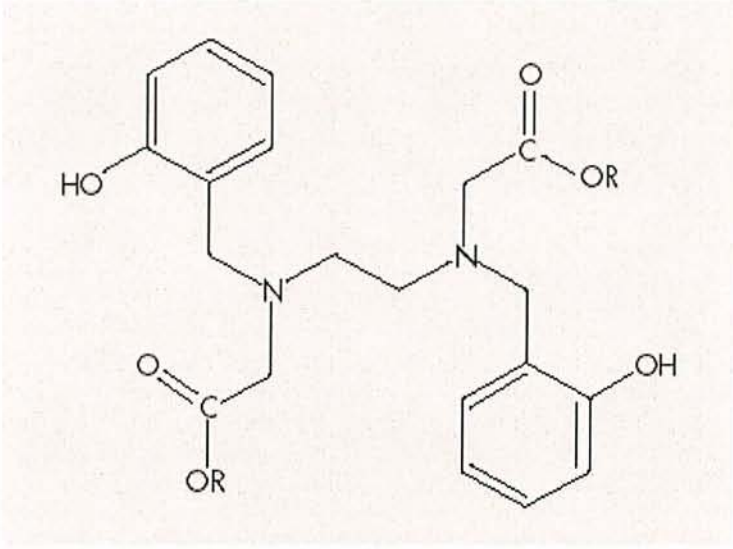


Figure 23 : formule chimique des amines polyanioniques
N,N'-bis (2-hydroxybenzoyl) éthylène diamine -N,N'-acide diacétique
HBED : R = H
Dimethyl-HBED : R = CH3
[11]

Bien qu'il existe une absorption orale notable, celle-ci ne permet pas une chélation efficace en clinique. En effet, testée chez des patients volontaires thalassémiques, cette voie d'administration n'a permis d'obtenir que 28 à 48% de l'excrétion nécessaire à une balance martiale négative. Ce seul point faible semble causer l'abandon provisoire des recherches car la découverte de molécules actives per os prime actuellement. Cette famille chimique possèderait néanmoins la capacité de remplacer avantageusement la déféroxamine grâce à une meilleure chélation lors de l'administration sous-cutanée tout en présentant

une toxicité au moins aussi faible. L'utilisation sous forme de pro-drogue du dimethyl-HBED serait théoriquement une issue envisageable au problème d'administration orale. [11,51]

- **IRC011 ou Ferofix A**

Issue de la famille des composés polyaza substitués, cette molécule complexe a été synthétisée par l'Israel Resources Corporation. Ses avantages semblent nombreux par rapport à la déféroxamine. Outre son caractère hexadenté (cf. **Figure 24**) assurant une complexation optimale avec le fer, sa constante d'affinité pour le métal est plus de 10 fois celle de la déféroxamine. Sa toxicité devrait aussi être très inférieure et cette molécule présente également un caractère de résistance aux biotransformations in vivo.

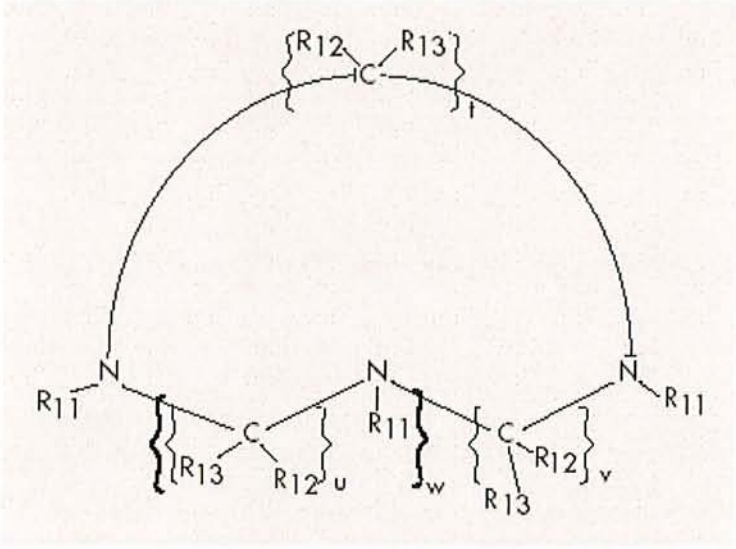


Figure 24 : formule chimique du Ferofix A
R11 = $-CH_2-PO_3H_2$ (méthylène phosphonique)
R12 = H
R13 = H
t = u = v = 2
[11]

L'excrétion de fer acquise grâce à ce composé serait d'origine hépatocellulaire d'une part, et réticulo-endothéliale d'autre part. Les recherches montrent notamment une chélation in vivo 4 fois supérieure à celle de la déféroxamine dans les cellules du système réticulo-endothélial. Il serait donc à même de piéger plus spécifiquement le fer apporté lors des transfusions en le chélatant à l'issue du catabolisme des globules rouges. Une protection contre les

lésions causées par l'apparition d'une fraction de fer libre plasmatique est alors théoriquement envisageable.

Les études actuelles n'ont pas encore déterminé la possibilité d'une administration par voie orale de ce produit mais sa solubilité importante dans l'eau pourrait freiner l'absorption. Des groupements lipophiles peuvent être ajoutés à la molécule de base afin de garantir, comme dans l'exemple de la déféripprone, une absorption et une distribution qui permettraient un usage clinique de ces dérivés polyaza substitués. [11,50]

6.1.2 Recherche avancée : la déféritrine

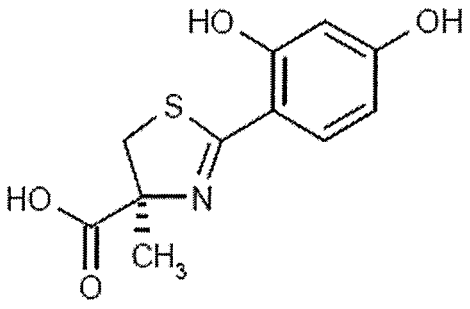


Figure 25 : formule chimique de la déféritrine [49]

ou

acide (+)-(4*S*)-2-(2,4-dihydroxyphényl)-4-méthyl-4,5 dihydrothiazole-4-carboxylique

Dérivant des desferrithiocines, sidérophores tridentés produit par le Streptomyces antibioticus, la déféritrine est une molécule de synthèse hexadentée.

Les essais de phase I ont montré la possibilité d'une administration orale du produit, sans influence du bol alimentaire. Bien qu'une néphrotoxicité héritée des desferrithiocines ne soit pas définitivement exclue, la tolérance s'est révélée satisfaisante au cours de ces mêmes essais. Les essais de tolérance phase II sur patients thalassémiques ne sont pas encore parus. Il semble, au vu des rapports déjà établis, que l'excrétion soit aux trois quarts fécale ce qui suggèrerait une innocuité rénale in vivo. Une administration chez les patients insuffisants rénaux serait alors possible, à l'inverse des molécules actuelles. On note toutefois que le déférasirox est principalement éliminé par les fèces mais qu'il provoque une toxicité rénale de mécanisme non élucidé.

Concernant l'efficacité de cette molécule, l'entrée du chélateur dans les cellules n'a pas encore été démontrée in vivo. La chélation de la fraction NTBI est attendue mais non démontrée, ainsi que l'établissement d'une balance martiale négative.

Des études de phase III seront bientôt menées afin de comparer l'efficacité globale de la déféritrine en comparaison à la déféripone et au déférasirox. [49]

6.2 LA VOIE DES INHIBITEURS DE L'ABSORPTION

S'opposer aux effets de la surcharge en fer rapide qu'engendrent les transfusions répétées nécessitera toujours l'utilisation d'un chélateur. Néanmoins, agir directement au niveau de l'absorption du métal ou sur sa régulation laisse envisager une alternative aux saignées requises lors d'hémochromatoses héréditaires ou d'hémosidéroses causées par une hyperabsorption de fer. Ces nouveaux traitements pourraient donc prévenir l'apparition des complications avant qu'il soit nécessaire de recourir aux phlébotomies ou au Desféral®.

6.2.1 Les inhibiteurs de DMT1

Au chapitre 1, le mécanisme d'absorption du fer se révélait dépendant d'un unique transporteur membranaire : DMT1 aussi appelé Nramp2. Il serait aussi présent dans le foie et les macrophages. Aussi l'hypothèse d'utiliser une molécule inhibant celui-ci est envisagée. De tels travaux sont menés par Xenon pharmaceuticals et font notamment appel au sélénium dans la fabrication de ces inhibiteurs. [49,53]

Une autre possibilité thérapeutique réside dans l'utilisation de la nifédipine. Cet antihypertenseur bloque les canaux calciques de type L et semble moduler DMT1. En effet, une mobilisation du fer hépatique est constatée et l'excrétion du métal s'en trouve augmentée chez les souris, grâce à cette molécule. Cette dihydropyridine présente, en outre, l'avantage certain d'une sécurité clinique bien établie. [49]

6.2.2 Hepcidine

Le déficit en hepcidine dans l'hémochromatose héréditaire a conduit des chercheurs de l'Institut Cochin à élaborer une hypothèse de traitement grâce à ce peptide récemment découvert. Des souris surexprimant le gène codant Hepcidine ont été croisées avec des souris $HFE^{-/-}$. La nouvelle génération s'est trouvée protégée de la surcharge en fer.

De plus, d'autres souris $HFE^{-/-}$ rendues capables de surexprimer l'hepcidine par induction d'un transgène ont présenté une diminution des quantités de ferroportine au niveau des macrophages et des entérocytes. L'hyperabsorption de fer s'en trouverait donc corrigée. Par ailleurs, la quantité totale de fer dans le foie ne varie pas mais une redistribution a lieu et diminue le fer des hépatocytes tandis que le métal tend à rester piégé dans les macrophages (cf. **Figure 26**). Or, la complication majeure des hémochromatoses est l'atteinte organique du foie et serait principalement due à la surcharge dans les hépatocytes.

L'hepcidine semble donc posséder les capacités de prévention et de guérison requises pour former une option thérapeutique d'avenir pour les hémochromatoses héréditaires voire pour certaines hémosidéroses secondaires. [8,52]

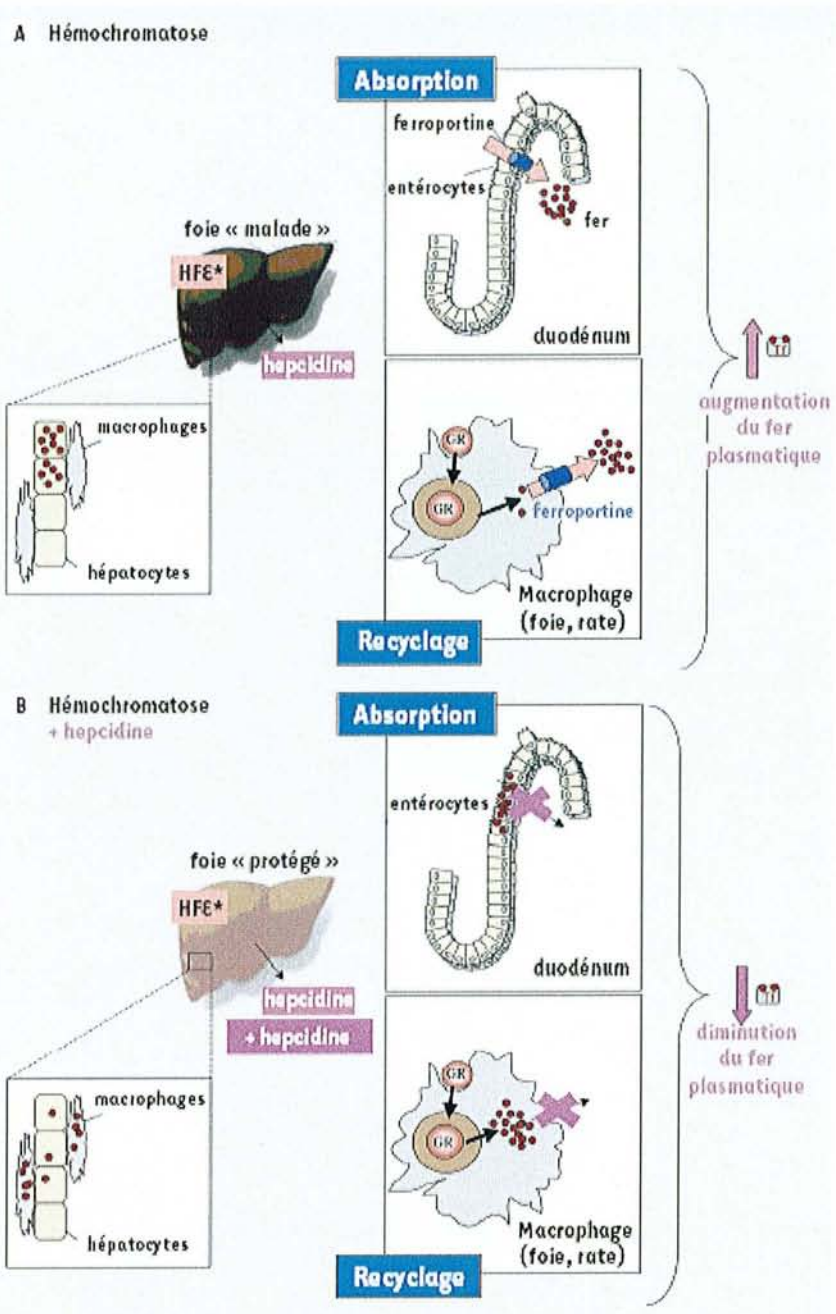


Figure 26 : impact de l'hepcidine sur le métabolisme du fer lors de l'utilisation thérapeutique sur un foie malade [52]

PROPOSITIONS DE FICHES PATIENTS :

Ferriprox®

Exjade®

FICHE PATIENT : FERRIPROX®
(Déférirprone)

Présentation :

Comprimés pelliculés blancs à 500mg pouvant être coupés.

Conservation :

Conservez votre médicament dans son flacon et à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne le laissez pas à la portée des enfants.

Pourquoi ce médicament vous a-t-il été prescrit ?

Le corps ne sait pas éliminer le fer en cas de surcharge. Dans votre situation, les transfusions apportent de grandes quantités de ce métal qui peuvent engendrer, à la longue, des troubles organiques.

FERRIPROX® est un médicament qui permet de créer une voie de sortie pour le métal, évitant ainsi son accumulation dans les tissus.

Comment prendre au mieux ce traitement ?

L'action de FERRIPROX® est brève et nécessite une répartition en **3 prises quotidiennes**, afin d'assurer l'efficacité du traitement sur toute la journée. Nous vous recommandons de prendre le médicament **à chaque repas,** pour diminuer les risques d'oubli.

Avalez ces comprimés et demi-comprimés avec un grand verre d'eau, de préférence sans croquer ni mâcher.

Il est important **de respecter attentivement le nombre de comprimés prescrits par votre médecin**. Il peut s'avérer nécessaire de couper les comprimés en deux. Cela n'altère pas leur efficacité.

En cas d'oubli, prenez votre médicament dès que possible sauf si le moment est proche de la prise suivante. **Ne doublez jamais le nombre de comprimés à prendre, même si vous avez oublié la prise précédente**. Veillez simplement à ne plus oublier le traitement, au besoin à l'aide d'un aide-mémoire, car la régularité des prises assure son efficacité.

Effets non souhaités pouvant apparaître :

Une coloration rougeâtre des urines se manifeste très souvent, en raison de la présence du fer éliminé grâce au médicament. Ce phénomène est sans danger.

Le plus souvent, les autres effets sont bénins et disparaissent lors de la poursuite du traitement :

- Nausées, vomissements, augmentation de l'appétit, douleurs abdominales
- Douleurs articulaires
- Modifications des tests biologiques concernant le foie et le sang

Si ces troubles persistent, parlez en à votre médecin, une diminution des doses sera peut être décidée.

Votre médecin suit votre traitement :

Afin de s'assurer que le médicament vous convient, le médecin prescrira une prise de sang chaque semaine. Il est impératif d'aller faire ces analyses.

Si vous ressentez des frissons ou présentez de la fièvre ou tout autre signe précurseur de maladie, contactez votre médecin sans attendre.

Précautions à suivre :

Ne prenez pas de médicament contenant de la **vitamine C**. Cette dernière peut augmenter la quantité de fer dans l'organisme.

Si vous prenez des **médicaments pour l'acidité d'estomac**, écartez ces prises à 2 heures du FERRIPROX®.

Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, une contraception efficace (pilule ou stérilet) a été mise en place par votre médecin. En effet, il est fortement **déconseillé de prendre ce médicament au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement**.

Pour tout renseignement complémentaire, n'hésitez pas à contacter votre médecin ou votre pharmacien. Ils sauront répondre à vos interrogations.

FICHE PATIENT : EXJADE® (Déférasirox)

Présentation :

Comprimés dispersibles ronds, blanc cassé, à 125mg, 250mg ou 500mg

Conservation :

Conservez votre médicament dans son étui et à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne le laissez pas à la portée des enfants.

Pourquoi ce médicament vous a-t-il été prescrit ?

Le corps ne sait pas éliminer le fer en cas de surcharge. Dans votre situation, les transfusions apportent de grandes quantités de ce métal qui peuvent engendrer à la longue des troubles organiques.

EXJADE® est un médicament qui permet de créer une voie de sortie pour le métal, évitant ainsi son accumulation dans les tissus.

Comment prendre au mieux ce traitement ?

L'action d'EXJADE® persiste au cours de la journée et ne nécessite donc qu'**une seule prise quotidienne**. Nous vous recommandons de prendre le médicament **au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner.** Dissolvez-le en **remuant le comprimé 3 minutes dans un verre d'eau ou de jus de fruit** (orange ou pomme). Ne pas utiliser de boisson gazeuse ou de lait. Il ne faut pas avaler tels quels les comprimés, ni les croquer ou les mâcher.

Après avoir bu le contenu du verre, ajoutez un peu d'eau et buvez à nouveau afin d'être sûr(e) d'avoir pris tout le médicament.

En cas d'oubli, prenez votre médicament dès que possible, même au cours de la journée. Poursuivez le traitement normalement, dès le lendemain, à l'heure habituelle. **Ne doublez jamais le nombre de comprimés à prendre au cours d'une prise afin de compenser un oubli.**

Effets non souhaités pouvant apparaître :

Les effets observés le plus fréquemment sont bénins et disparaissent lors de la poursuite du traitement :

- Maux de tête
- Nausées, vomissements
- Douleurs abdominales
- Constipation

Si des rougeurs inexpliquées apparaissent sur votre corps ou si les troubles précédents persistent, parlez en à votre médecin.

Bien que des étourdissements ou vertiges soient peu fréquents avec EXJADE®, évitez la conduite ou l'utilisation de machines si vous y êtes sujet.

Les troubles auditifs ou visuels sont très rares. En cas de diminution auditive ou de vision floue ou trouble, avertissez votre médecin.

Tout effet gênant que vous attribuez à EXJADE® doit être rapporté à votre médecin.

Votre médecin suit votre traitement :

Afin de surveiller attentivement que le médicament vous convient, le médecin prescrira chaque mois une prise de sang. Il est impératif d'aller faire ces analyses.

Un contrôle auditif et ophtalmologique ont été réalisés avant de vous placer sous EXJADE®. Ils seront renouvelés chaque année, par mesure de précaution.

Précautions à suivre :

Evitez de prendre des médicaments contenant de la **vitamine C**. Cette dernière peut augmenter la quantité de fer dans l'organisme.

Si vous prenez des **médicaments pour l'acidité d'estomac**, écartez ces prises à 2 heures d'EXJADE®.

Il est **déconseillé de prendre ce médicament au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement**. Informez votre médecin si vous pensez attendre un enfant ou si vous souhaitez allaiter.

Pour tout renseignement complémentaire, n'hésitez pas à contacter votre médecin ou votre pharmacien. Ils sauront répondre à vos interrogations.

PROPOSITIONS DE FICHES OFFICINE :

Ferriprox®

Exjade®

FICHE OFFICINE : FERRIPROX®
(Déféripone)

Présentation :

Comprimés pelliculés blancs en forme de gélules à 500mg

Conservation :

Conserver le médicament dans son flacon et à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne pas laisser à la portée des enfants.

Indications :

FERRIPROX® est un chélateur de fer indiqué chez les **patients de plus de 10 ans**. Il permet de fixer le fer excédentaire de l'organisme.Le corps ne sait pas éliminer celui-ci en cas de surcharge.

Les transfusions, dont bénéficie le patient, apportent de grandes quantités de ce métal qui peuvent engendrer à terme des troubles organiques. Ce médicament permet de créer une voie de sortie pour le métal, évitant ainsi son accumulation dans les tissus.

Posologie, modalités de prise :

L'action de FERRIPROX® est brève et nécessite une répartition en **3 prises quotidiennes**, afin d'assurer l'efficacité du traitement sur toute la journée. Ces prises peuvent intervenir pendant ou en dehors des repas de la journée. Il est recommandé de **prendre le médicament à chaque repas**, les risques d'oubli sont ainsi plus faibles.

Généralement, **75mg de déféripone par kilogramme de poids** sont nécessaires **en une journée**. Si nécessaire, il est possible de couper les comprimés en deux.

Ces comprimés et demi-comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau, de préférence, sans croquer ni mâcher.

Effets indésirables pouvant apparaître :

Une **coloration rougeâtre des urines** se manifeste très souvent, en raison de la présence du fer éliminé grâce au médicament. Il s'agit d'un effet secondaire sans conséquences.

Le plus souvent les autres effets sont tout aussi bénins et régresseront spontanément lors de la poursuite du traitement :

- **Troubles digestifs** (nausées, vomissements, augmentation de l'appétit, douleurs abdominales)
- **Troubles articulaires** type arthrite

Si ces troubles persistent, le patient devra prévenir son médecin, une diminution des doses sera peut être décidée.

Très rarement, une **anomalie dans la production de globules blancs** peut apparaître. Le patient sous FERRIPROX® doit consulter son médecin dès l'apparition de toute fièvre.

Une autre anomalie rare concerne **les transaminases hépatiques** qui s'élèvent avant de revenir dans les normes au cours du traitement.

Suivi médical au cours du traitement :

Afin de surveiller attentivement que le médicament est bien toléré, le médecin prescrira **chaque semaine une prise de sang** grâce à laquelle le taux de globules blancs est vérifié. Le patient doit impérativement s'y soumettre.

Tous les mois, un bilan sanguin comportant une analyse des taux de transaminases et des stocks en fer de l'organisme est réalisé. Les taux de transaminases reflètent la fonction hépatique du patient et la quantité de fer permet d'adapter les doses de FERRIPROX® nécessaires au patient.

Une fois par an, un bilan cardiaque et hépatique permettent de s'assurer de l'efficacité du traitement.

Précautions / interactions médicales :

La **vitamine C** augmente l'absorption intestinale de fer. Il est déconseillé de l'associer avec FERRIPROX®.

Si le patient prend des **anti-acides**, écarter ces prises à 2 heures du FERRIPROX®.

La femme en âge de procréer ne peut prendre ce traitement que si une contraception efficace est mise en place. Ce traitement est **contre-indiqué au cours de la grossesse ou en cas d'allaitement**.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Vidal le plus récent ou rendez-vous sur www.theriaque.org

FICHE OFFICINE : EXJADE® (Déférasirox)

Présentation :

Comprimés dispersibles ronds, blanc cassé, à 125mg, 250mg ou 500mg

Conservation :

Conserver le médicament dans son étui et à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ne pas laisser à la portée des enfants.

Ce médicament vous a été prescrit :

EXJADE® est un chélateur de fer indiqué chez les **patients de plus de 2 ans**. Il permet de fixer le fer excédentaire de l'organisme.

Le corps ne sait pas éliminer le fer en cas de surcharge. Chez le patient, les transfusions apportent de grandes quantités de ce métal qui peuvent engendrer à la longue des troubles organiques. Ce médicament permet de créer une voie de sortie pour le métal, évitant ainsi son accumulation dans les tissus.

Comment prendre au mieux ce traitement :

Généralement, **10mg à 20mg de déférasirox par kilogramme de poids sont nécessaires en une journée** pour éviter la surcharge. Pour réduire une surcharge déjà établie, le médecin prescrit **20 à 30mg/kg quotidiens au maximum**.

L'action d'EXJADE® persiste au cours de la journée et ne nécessite donc qu'une seule prise quotidienne. Le médicament doit être pris **au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner**, en le laissant se dissoudre dans un verre d'eau ou de jus de fruit. **Ne pas utiliser de boisson gazeuse ou de lait**.

Effets indésirables pouvant apparaître :

Les effets observés le plus fréquemment sont bénins et régresseront spontanément lors de la poursuite du traitement (**maux de tête ou troubles digestifs de type nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation**).

Si des **rougeurs** inexpliquées apparaissent sur le corps, le patient doit en parler à son médecin, une réduction des doses sera peut être décidée.

Des **troubles auditifs ou visuels** sont très rares. En cas de diminution auditive ou de troubles de la vue, le patient doit avertir son médecin.

Suivi médical au cours du traitement :

Afin de surveiller attentivement que le médicament est bien toléré, une surveillance adaptée est mise en place durant le traitement. Le médecin prescrit **chaque mois une prise de sang** grâce à laquelle les fonctions rénale et hépatique sont vérifiées ainsi que le bilan des stocks en fer. Ce dernier permet d'adapter les doses d'EXJADE® selon les besoins du patient.

Une fois par an, un bilan hépatique et cardiaque (chez les patients de plus de 10 ans) permettront de s'assurer de l'efficacité du traitement.

Un **contrôle auditif et ophtalmologique** a été réalisé avant d'initier le traitement par EXJADE®. Ces contrôles seront eux aussi renouvelés chaque année par mesure de précaution.

Précautions / interactions médicales :

La **vitamine C** augmente l'absorption intestinale de fer. Il est déconseillé de l'associer avec EXJADE®.

Si le patient prend des **anti-acides**, écarter ces prises à 2 heures d'EXJADE®.

Ce traitement est **déconseillé au cours de la grossesse ou en cas d'allaitement**.

Conduite automobile :

Attention lors de l'utilisation de véhicules ou de machines, des **étourdissements ou vertiges sont peu fréquents** mais le patient doit être averti du risque.

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Vidal le plus récent ou rendez-vous sur www.theriaque.org

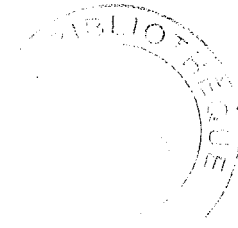
CONCLUSION

Les pistes à explorer pour assurer une prise en charge idéale de toutes les surcharges en fer sont nombreuses. Le métabolisme martial recèle encore des zones d'ombre que la recherche éclairera progressivement. Ainsi, les options thérapeutiques se trouveront multipliées et les complications les plus redoutées appartiendront au passé.

Le dépistage de l'hémochromatose, autorisé par les progrès dans les connaissances génétiques, est d'ores et déjà la clef d'une détection précoce permettant d'éviter l'apparition d'atteintes organiques. Ces surcharges héréditaires pourraient, par la suite, bénéficier des découvertes de l'homéostasie du fer et voir les saignées remplacées par un traitement plus moderne et d'une innocuité totale pour le patient, à l'image de l'hepcidine.

A l'inverse, l'apport de fer au travers des transfusions sanguines, bien que prévisible, n'est pas remédiable à la source. Pourtant, il est probable qu'un chélateur à prise orale se révèlera proche du modèle idéal décrit dans l'ouvrage. Les candidats ne manquent pas parmi les familles chimiques évoquées dans le dernier chapitre. L'apparition récente des deux molécules sur le marché prouve l'intérêt que portent les chercheurs à cette solution. Un recul

plus important est néanmoins nécessaire avant de se prononcer définitivement sur la diminution de la morbi-mortalité grâce au FERRIPROX® ou à EXJADE®. Ainsi les chélateurs à venir, même sujets à une parfaite tolérance et une excellente affinité pour le fer, devront montrer leur capacité à prévenir et réduire les conséquences organiques de la surcharge mieux que leur ancêtre injectable avant de ravir à ce dernier la place de référent.



LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : les gènes et leurs mutations responsables d'hémochromatoses héréditaires [10] 17

Tableau II : fréquence et nature des signes précoces de la surcharge en fer causée par une hémochromatose héréditaire en fonction du type de complication 26

Tableau III : nature et conséquences cliniques des signes tardifs de la surcharge en fer causée par une hémochromatose héréditaire en fonction du type de complication 28

Tableau IV : différences ou similitudes d'atteinte de chaque hémochromatose héréditaire par rapport au tableau clinique complet d'une surcharge en fer causée par une hémochromatose de type I 29

Tableau V : différences ou similitudes d'atteinte de chaque trouble du métabolisme martial par rapport au tableau clinique complet d'une surcharge en fer causée par hémochromatose de type I 30

Tableau VI : différences ou similitudes d'atteinte de chaque surcharge en fer acquise par rapport au tableau clinique complet d'une surcharge en fer causée par hémochromatose de type I 31

Tableau VII : variations pathologiques du fer sérique, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine sérique [19] 39

Tableau VIII : intervalles de référence du fer sérique, de la transferrine, du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritine [19] 40

Tableau IX : les trois chélateurs et leurs caractéristiques principales [31, 54] 57

Tableau X : doses minimales et maximales de déféroxamine administrables en fonction de la ferritinémie du patient 61

Tableau XI : doses et posologies de déféripone à prescrire en fonction du poids du patient 67

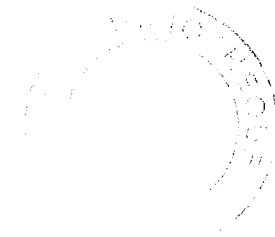
Tableau XII : excrétion quotidienne de fer après administration de trois doses différentes de déférasirox 74

Tableau XIII : adaptation des doses selon les besoins du patient d'après le guide pratique d'utilisation édité par Novartis, fabricant de l'Exjade®[46] .. 76

Tableau XIV : effets indésirables et fréquences relatives chez les patients sous Exjade® [45] 79

Tableau XV : comparaison du suivi thérapeutique nécessaire lors du traitement par Desféral®, Ferriprox® ou Exjade® [40] 82

Tableau XVI : comparaison des avantages et inconvénients de chaque chélateur [36] 83



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : répartition du fer en compartiments [1] 3

Figure 2 : entrée du fer dans l'organisme [61] 5

Figure 3 : conformations de la transferrine [1] 6

Figure 4 (partie): entrée dans la cellule et stockage du fer [3] 7

Figure 5 : retour du fer érythrocytaire dans le métabolisme martial [61]. . . 7

Figure 6 : intégration de signaux par les entérocytes de la crypte et régulation de l'absorption [6] 9

Figure 7 (entière): système IRE/IRP, régulation traductionnelle de la ferritine et de la transferrine [3] 11

Figure 8 : régulation inverse de la quantité de fer dans l'organisme par l'hepcidine [6] 12

Figure 9 : rôle de l'hepcidine dans la régulation de l'absorption duodénale [61] 13

Figure 10 : intégration de signaux régulateurs de l'homéostasie par le foie, centre de régulation via hepcidine [8] 14

Figures 11 à 14 : images IRM de foie en fonction de la gravité de la surcharge en fer (Imagerie Médicale, Rennes) [62] 41

Figure 15 : arbre décisionnel du diagnostic biologique d'une surcharge en fer, après l'exclusion des pathologies interférant avec les marqueurs de l'homéostasie martiale [16, d'après une figure] 46

Figure 16 : set de saignées IMM (international medical mediation) [63] . . . 53

Figure 17 : poche pour phlébotomie avec aiguille MacoPharma [64] 53

Figure 18 : formule chimique de la déféroxamine [11] 58

Figure 19 : pompe portable monocanal à débit continu [65] 59

Figure 20 : effets du traitement chélateur par Desféral® sur la qualité de vie des patients selon leur propre évaluation et celle de leurs médecins [66] 65

Figure 21 : formule chimique de la déféripRone (avec CH3 en R1 et R2) [11] 66

Figure 22 : formule chimique du déférasirox [67] 74

Figure 23 : formule chimique des amines polyanioniques 86

Figure 24 : formule chimique du Ferofix A [11] 87

Figure 25 : formule chimique de la déféritrine [49] 88

Figure 26 : impact de l'hepcidine sur le métabolisme du fer lors de l'utilisation thérapeutique sur un foie malade [52] 91

BIBLIOGRAPHIE

[1] RYMER J-C « Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration »
Hématologie. Vol. 2, n°1, janvier-février 1996 : 45-56

[2] VERNET M. « Le récepteur de la transferrine : rôle dans le métabolisme du fer et intérêt en biologie clinique »
Ann Biol Clin. Vol. 57, N°1, janvier - février 1999 : 9-17

[3] BEAUMONT C. « Aspects génétiques, moléculaires et cellulaires du métabolisme du fer »
Hématologie. Vol. 5, n°2, mars-avril 1999 : 122-32

[4] GONCLAVES A. et BEAUMONT C. « La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer »
Hématologie. Vol. 10, n°6, novembre-décembre 2004 : 453-63

[5] VAULONT S. et VIATTE L. « La pêche au gène chez le poisson zèbre. Identification du transporteur du fer mitochondrial »
Med Sci. Vol. 22, n° 5, mai 2006 : 466-8

[6] BEAUMONT C., NICOLAS G. et VAULONT S. « L'hepcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer »
Hématologie. Vol. 9, n°1, janvier-février 2003 : 27-36

[7] VIATTE L. et VAULONT S. « L'hepcidine, une histoire de fer au coeur du foie »
Hématologie. Vol. 13, n° 3, mai-juin 2007 : 165-76

[8] VIATTE L. et VAULONT S. « L'hepcidine : un nouveau regard sur le métabolisme du fer »
Hépato-Gastro, Vol. 12, n° 3, mai-juin 2005 : 199-209

[9] LE GAC G., GOURLAOUEN I., MERCIER A-Y, CHANU B.,JACOLOT S., SCOTET V., MURA C. et FEREC C. « Hétérogénéité génétique et allélique des hémochromatoses héréditaires »
Hématologie. Vol. 10, n°1, janvier-février 2004 : 24-32

[10] AGUILAR MARTINEZ P. et SCHVED J-F. « Vers une classification raisonnée des surcharges en fer et des hyperferritinémies d'origine génétique »
Hématologie. Vol. 10, n°4, juillet-août 2004 : 275-85

[11] HERSHKO C. et LINK G. « Physiopathologie et prise en charge de la surcharge en fer transfusionnelle : état actuel de la thérapeutique chélatrice du fer »
Hématologie. Vol. 4, n°1, janvier-février 1998 : 17-27

[12] DEUGNIER Y. and TURLIN B. « Pathology of hepatic iron overload »
World J Gastroenterol. Vol. 13, n°35, 21 septembre 2007 : 4755-4760

[13] BACHIR D. « L'hémochromatose post-transfusionnelle : est-elle moins grave chez les drépanocytaires ? »
Hématologie : Vol. 6, n°4, juillet-aout 2000 : 251

[14] WAUTIER J-L et DAVID B. « Conséquences à moyen et long terme des transfusions »
Hématologie. Vol. 9, n°5, septembre-octobre 2003 : 419-23

[15] BRISSOT P., MOIRAND R., GUYADER D., JOUANOLLE A-M, DAVID V. et DEUGNIER Y. « L'hémochromatose : expression et diagnostic »
Hépato-Gastro. Vol. 6, n°3, mai - juin 1999 : 189-93

[16] DEUGNIER Y., MOIRAND R., LAINE F. et BRISSOT P. « Diagnostic des surcharges en fer »
Hématologie : Vol. 6, n°6, novembre-décembre 2000 : 442-8

[17] DAVID V., JOUANOLLE A-M, MOSSER J., BRISSOT P., DEUGNIER Y. et LE GALL J-Y. « Diagnostic génétique de l'hémochromatose »
Hématologie. Vol. 10, n°6, novembre-décembre 2004 : 447-52

[18] LE GALL J-Y « Fer en biologie et médecine »
Ann Biol Clin. Vol. 55, n°6, novembre-décembre 1997 : 635-6

[19] VERNET M., CORBERAND J., DAVID V., DEUGNIER Y., FREY J., GIRAUDET P., RENVERSEZ J-C et SEBAHOUN G. « Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer »
Ann Biol Clin. Vol. 59, n°2, mars - avril 2001 : 149-55

[20] DE MONTALEMBERT M. « Transfusion sanguine et hémoglobinopathies »
Hématologie. Vol. 10, n°6, novembre-décembre 2004 : 470-8

[21] Haute Autorité de Santé, 4 avril 2006 « Recherche des mutations du gène HFE1 »
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_hemochromatose.pdf

[22] WAGNER A. « Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer »
Rev ACOMEN. Vol. 6, n°1, 2000 : 23-7

[23] LABIE D. et GIROT R. « VII^{e} symposium sur l'anémie de Cooley Cambridge (MA, États-Unis), 30 mai-2 juin 1997 »
Hématologie. Vol. 3, n°5, septembre-octobre 1997 : 474-7

[24] LOCHOUARN M., entretien avec DEUGNIER Y. « Hémochromatose : favoriser le dépistage orienté »
Concours méd. T. 127, n°15, 20 avril 2005 : 810-2

[25] DEUGNIER Y. et DAVID V. « Surcharges en fer : quand rechercher une mutation ? »
Rev Prat. Médecine générale. T.17, n°617, 2 juin 2003 : 820-3

[26] BRISSOT P. « Diagnostic d'une hyperferritinémie »
Rev Prat. Médecine générale. T.21, n°776/777, 19 juin 2007 : 657-9

[27] BADENS C. « Surcharges martiales acquises et héréditaires »
Feuil biol. Vol. 48, n°275, 2007 : 41-3

[28] POLLA B. S., POLLA-TRAY A. S., POUILLOT A. et POLLA L. L. « Quand la limite inférieure est celle à atteindre : l'exemple du fer. »
Biofutur n°274, février 2007 : 32-5

[29] Haute Autorité de Santé, juillet 2005 « Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1) »
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_hfe-1_-_finale.pdf

[30] DE MONTALEMBERT M. « Échanges érythrocytaires chez les patients drépanocytaires »
Hématologie, vol. 13, n°4, juillet-août 2007 : 243-9

[31] GIROT R., HAGEGE I., DEUX J-F et LIONNET F. « Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues) »
Hématologie, vol. 12, n°3, mai-juin 2006 : 181-93

[32] BRISSOT P., DEUGNIER Y., LOREAL O. et LESCOAT G. « Traitement oral de la surcharge en fer »
Hépato-Gastro. Vol. 3, n°4, juillet - août 1996 : 255-7

[33] Novartis Pharma Canada inc. Renseignements posologiques DESFERAL Rédaction 20 décembre 1972. Révision le 12 mai 2006

[34] Pharmacorama, Connaissance des médicaments, chélateurs
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Complexants_chelateursa3_1.php
(consulté en octobre 2007)

[35] HOFFBRAND V., COHEN A. and HERSHKO C. « Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload »
Blood. Vol. 102, n°1, 1er juillet 2003 : 17-24

[36] NEUFELD E.J. « Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions »
Blood. Vol. 107, n°9, 1er mai 2006 : 3436-41

[37] AFSSAPS, 1er septembre 2006, lettre aux prescripteurs : « Information importante de pharmacovigilance. Risque d'agranulocytoses fatales et de troubles neurologiques lors de l'utilisation de FERRIPROX® (deferiprone) »
http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/ltrpsc06.htm

[38] VUAILLE B. « Une amélioration clinique chez des adolescents. Un chélateur du fer testé dans l'ataxie de Friedreich »
Quot méd. N°8186, 21 mai 2007 : 6 (Informations médicales)

[39] « déféripronе (Ferriprox). Avec plus de recul : surcharge en fer, en 2ème ligne faute de mieux »
Rev Presc. T.27, n°284, juin 2007 : 418

[40] COHEN A.R. « New Advances in Iron Chelation Therapy »
Hematology 2006 : 42-47

[41] Novartis Oncology, Excess Iron Overload
http://www.excessiron.com/index.jsp
(consulté en octobre 2007)

[42] VICHINSKY E. et al « A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease »
Br J Haematol. Vol. 136, n°3, février 2007 : 501-8

[43] THURET I. « Prise en charge thérapeutique des patients atteints de thalassémie majeure »
Bull Soc Pathol Exot. T. 94, n°2, 2001 : 95-7

[44] NOVARTIS Oncologie « Lettre aux prescripteurs - Mise sur le marché d'EXJADE® (deferasirox) : informations importantes sur le bon usage et la surveillance du traitement - Pharmaciens hospitaliers » décembre 2006

[45] NOVARTIS. Résumé des caractéristiques du produit EXJADE®

[46] NOVARTIS Oncologie.
Guide de suivi pour le traitement par Exjade®. Guide d'information du prescripteur
Surcharge en fer : comprendre votre traitement par Exjade®. Dossier d'information au patient
Guide pratique d'utilisation Exjade®

[47] « déférasirox (Exjade). Surcharge en fer : seulement en 3ème ligne »
Rev Presc. T.27, n°284, juin 2007 : 411

[48] Médicament à délivrance particulière « Surcharge en fer. Exjade »
Monit pharm. Cahier 1, n°2684/2685, 30 juin 2007 : 23

[49] BARTON J.C. « Drug evaluation: Deferitrin for iron overload disorders »
IDrugs. Vol. 10, n°4, avril 2007 : 270-81

[50] RIVKIN G., LINK G., SIMHON E., CYJON R. L. and KLEIN J. Y., HERSHKO C. « IRC011, a New Synthetic Chelator With Selective Interaction With Catabolic Red Blood Cell Iron: Evaluation in Hypertransfused Rats With Hepatocellular and Reticuloendothelial Radioiron Probes and in Iron-Loaded Rat Heart Cells in Culture »
Blood. Vol. 90, n°10, 15 novembre 1997 : 4180-7

[51] BERGERON R. J., WIEGAN J. and BRITTENHAM G. M. « HBED: A Potential Alternative to Deferoxamine for Iron-Chelating Therapy »
Blood. Vol. 91, n°4, 15 février 1998 : 1446-52

[52] VIATTE L., VAULONT S. « Prévenir et guérir les surcharges en fer, les espoirs de l'hepcidine »
Med Sci. Vol. 22, n°8, Numéro Double Août-Septembre 2006 : 696-8

[53] Laboratoire Xenon Pharmaceuticals, programme de recherche médicale (inhibiteur de DMT1, consulté en novembre 2007)
http://www.xenon-pharma.com/pages/index_iron.php

[54] Thériaque, chélateurs
http://www.theriaque.org/
(consulté en septembre et octobre 2007)

[55] Association Hémochromatose France, extraits de bulletins
(consulté en septembre 2007)
http://www.hemochromatose.fr/extraits_bulletins/liste_extraitsbulletin.htm

[56] BERTHOMIEU A., CAQUAS S., CANCHON G., TIRET I. et DIEU B.
Dossier : Les surcharges en fer
« Le fer, un métabolisme complexe », « De la vertu des saignées », « Les chélateurs alliés de la transfusion »
Monit hosp. n°198, août et septembre 2007 : 15-31

[57] QUARANTE O. « Surcharges génétiques en fer, spina bifida. Deux centres de référence à Rennes. »
Quotidien méd. N°8212, 11 septembre 2007 : 21 (Informations générales)

[58] American Hemochromatosis Society, Questions fréquents à propos des surcharges en fer
http://www.americanhs.org/faq.htm
(consulté en octobre 2007)

[59] MENNECIER D. Hepatoweb.com
« Gros plan sur l'hémochromatose »
http://www.hepatoweb.com/hemochromatose.html

[60] Drugbank, banque de données canadienne : chimie des molécules pharmaceutiques (déféroxamine)
http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/index.html

[61] BEAUMONT C. « Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer »
Med Sci. Vol. 20, n°1, janvier 2004 : 68-72

[62] Imagerie Médicale du CHU de Rennes. GANDON Y.
http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/FR/Hemo.html
(consulté le 18/09/07)

[63] International medical mediation (IMM France)
Kit de saignée
http://www.immfrance.fr/sommaire-new.html
(consulté le 9/10/07)

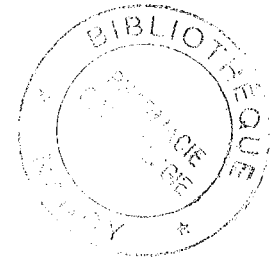
[64] MacoPharma, kits de saignée
http://www.macopharma.fr/index.php?option=com_content&task=view&id=46&Itemid=58
(consulté le 9/10/07)

[65] Alternative (matériel médical, pompes sous cutanées)
http://www.alternative-lyon.com/htfr/0002.htm
(consulté le 9/10/07)

[66] ABETZ L., BALADI J-F, JONES P. and ROFAIL D. « The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review »
D'après le schéma de l'étude, après traduction
Health Qual Life Outcomes. Vol. 4, 2006 : 73 (publié en ligne le 28 septembre)

[67] DERUITER J. and HOLSTON P. L. « Review of select NMEs »
US Pharmacist. Mars 2006
Formule chimique Exjade®
http://www.uspharmacist.com/index.asp?page=ce/105220/default.htm
(consulté le 16/10/2007)

[68] EUZEBY J.P. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire (Vibrio vulnificus)
http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/vv/vulnificus.html
(consulté le 12/11/2007)



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 13 décembre 2007

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par **Jean-Christophe DEBRIL**

Sujet :

La prise en charge des surcharges en fer

Jury :

Président : Claude VIGNERON, Professeur

Juges : Béatrice DEMORE, Maître de conférences
Fabrice RUMILLY, Praticien Hospitalier

Vu,

Nancy, le 10 novembre 2007

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Claude VIGNERON,
Professeur

Vu et approuvé,

Nancy, le - 9 NOV. 2007

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 2931

BIBLIOTHEQUE

N° d'identification : ~~2031~~ 88

TITRE

LA PRISE EN CHARGE DES SURCHARGES EN FER

Thèse soutenue le 13 décembre 2007

Par Jean-Christophe DEBRIL

RESUME :

La connaissance des mécanismes du métabolisme du fer s'est notoirement approfondie au cours de la dernière décennie. De même, de nouveaux médicaments sont apparus récemment dans la classe thérapeutique des chélateurs de fer. Cet ouvrage propose une synthèse des prises en charge thérapeutiques actuelles de la surcharge en fer et définit les perspectives de traitements futurs en s'appuyant sur les dernières recherches scientifiques.

L'étiologie de la surcharge conditionne le choix du traitement, c'est pourquoi un rappel du métabolisme martial introduit ce travail, avant de faire place à une classification des pathologies en cause ainsi qu'aux atteintes organiques en résultant. Les méthodes d'analyses directes et indirectes, utiles au praticien afin d'établir le diagnostic et d'assurer le suivi du traitement, sont ensuite développées. L'ouvrage s'intéresse enfin aux modalités des différentes prises en charge et à l'évaluation des bénéfices relatifs de ces dernières, notamment en comparant les nouveaux chélateurs à la molécule de référence. Pour conclure, l'intérêt des recherches en cours concernant le métabolisme du fer, ou encore les familles chimiques ayant un pouvoir de chélation, est démontré en dévoilant les pistes des nouvelles thérapies les plus prometteuses.

MOTS CLES : Surcharge, fer, hémochromatose, hémosidérose, chélateur

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Claude VIGNERON	Laboratoire d'Hématologie et de Physiologie	Bibliographique Thème n°3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales
2 – Hygiène/Environnement
3 – Médicament
4 – Alimentation – Nutrition
5 - Biologie
6 – Pratique professionnelle