



HAL
open science

Le fer dans l'insuffisance rénale chronique terminale

Melody Binda

► **To cite this version:**

Melody Binda. Le fer dans l'insuffisance rénale chronique terminale. Sciences pharmaceutiques. 2017.
hal-01932177

HAL Id: hal-01932177

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932177>

Submitted on 23 Nov 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.



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-thesesexercice-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>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 décembre 2017, sur un sujet dédié à :

**LE FER DANS L'INSUFFISANCE RENALE
CHRONIQUE TERMINALE**

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par Binda Mélody

Née le 24 mars 1990

Membres du Jury

Président :	Mr Philippe Maincent	Professeur des Universités, Université de Lorraine, Nancy
Juges :	Mr Emmanuel Ranfaing	Pharmacien responsable de l'ALTIR Vandoeuvre les Nancy
	Mr Christian Roux	Consultant stratégie santé, Evaluation médico- économique & impact budgétaire, Spécialité cardio-néphrologie
	Mr Alexandre Martin	Néphrologue, Essey-Lès-Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2017-2018

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsables de la filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Responsables de la filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsables de la filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Responsable Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Raphaël DUVAL

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Responsable de la Communication

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

François DUPUIS

Responsable ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Michel JACQUE
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS*Section CNU***Discipline d'enseignement***PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

D'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.

De 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 ».

Remerciements

A Monsieur Philippe Maincent,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence et la co-direction de mon jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux ainsi que ma reconnaissance pour les enseignements que vous m'avez prodigués tout au long de mes études de pharmacie.

A Monsieur Emmanuel Ranfaing,

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse et de m'avoir tant aidée tout au long de ce travail. Ce fut un honneur de réaliser ce projet avec vous.

Je vous remercie pour votre bienveillance et pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises durant mon bref passage au sein de l'ALTIR.

A Monsieur Christian Roux,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci d'avoir partagé avec moi vos compétences et vos précieuses connaissances. Merci pour votre gentillesse à chacune de nos rencontres.

A Monsieur Alexandre Martin,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

Je tenais à remercier également

Monsieur Hubert Petit,

Je vous remercie pour l'accueil au sein de votre pharmacie durant mon stage officinal. Je ne saurais vous exprimer tout mon respect et toute ma gratitude pour ce que vous m'avez appris avec tant d'empathie et de gentillesse. Je n'oublierai pas ces deux années passées à Champenoux.

Monsieur Jean-François Bruelle,

Je vous remercie de m'avoir donné ma chance au sein de votre officine et de me permettre d'apprendre un peu plus chaque jour. Merci de partager avec nous, « les petits jeunes », votre expérience et vos connaissances.

Je souhaite dédier cette thèse :

A mes **parents** qui m'ont permis d'en arriver là, pour leur affection et leur soutien indéfectible durant toutes ces années.

A ma **grand-mère** pour toutes ses pensées avant chaque examen.

A **Alex** et **Audrey** pour les week-ends passés ensemble, le réconfort téléphonique et pour avoir toujours été là pour leur petite sœur.

A **Timéo**, **Robin** et **Maxine** pour leurs jolis dessins.

A **David**, mon merveilleux compagnon, qui m'a épaulée quotidiennement durant ces derniers mois et qui a su me réconforter quand j'en avais besoin. Ton tour viendra, mais je serai là pour la mise en page. Merci pour ton amour et merci de partager ta vie avec moi.

A **Marty**, mon petit ange, qui m'a apporté tant de bonheur chaque jour.

A **Pooky**, mon chaton, qui a pratiquement écrit cette thèse avec moi ; entre deux siestes bien sûr !

A mes **beaux-parents** pour leur présence à mes côtés et leur générosité.

A **Hélène** pour toutes ces années d'amitié et de cohabitation ; pour sa fidélité, pour les bons petits plats, pour les fou-rires et pour Gorbatchev.

A **Diane**, ma Mikoo, pour cette amitié qui malgré la distance ne change pas ; pour les soirées ensemble, les rires, les chansons pourritTES et les photos de lamas.

A **Flavie** pour toute cette entraide depuis la P1 jusqu'à aujourd'hui et pour toutes ces longues heures à résoudre nos questions existentielles autour d'un bon café.

A **Marion**, ma co-interne devenue amie, pour les séances de sport et la chasse aux Pokémons. Ce stage à l'ALTIR fut une aubaine pour moi.

A **Sophie**, cette jolie rencontre de pharma pleine de coïncidences qui a fini en belle amitié. Merci pour tous ces moments ensemble et pour ce road trip inoubliable.

A **Pablo**, roi du fun, pour tous ses messages de soutien.

A **Julia**, **Magali** et **Xavier** pour toutes ces soirées au Pinoch' à refaire le monde.

A **Perrine** pour tous ces podcast à écouter.

A **Anais**, pour sa présence durant toutes ces années de fac au sein de notre trio de choc.

A **Pauline**, ma PK, pour les rendez-vous resto & shopping mensuels et pour les snaps quotidiens.

A **Lucille** et **Emeline**, mes copines du lycée qui sont toujours là après toutes ces années.

A mes **collègues de Champenoux** qui m'ont vu grandir à leur côté.

A mes **collègues de la Pharmacie Bruelle** qui m'ont très vite adoptée. Merci de rendre les journées de travail si agréables et merci pour les retrouvailles du midi.

A toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui se reconnaîtront par leur présence dans ma vie

A toute ma famille, mes proches, mes amis, présents dans les bons comme dans les mauvais moments. Celui-ci en est un bon : l'aboutissement de mes études et je suis ravie de vous le dédier.

Table des matières

L'insuffisance rénale chronique et le fer : rappels

I.	L'insuffisance rénale chronique et ses conséquences.....	9
A.	Le rein	9
1.	Anatomie.....	9
2.	Fonctions	12
B.	Rappels sur l'IRC.....	17
1.	Définition	17
2.	Causes.....	17
3.	Prévalence	18
4.	Le débit de filtration glomérulaire.....	18
5.	Classification de l'Insuffisance Rénale Chronique	24
C.	Conséquences de l'insuffisance rénale chronique	25
1.	Rétention des produits de déchets azotés issus du catabolisme	26
2.	Déséquilibre acido-basique et hydro-électrique	26
3.	Modification des fonctions endocrines	27
D.	L'anémie.....	27
1.	Définition	27
2.	Diagnostic	28
3.	Les différents types d'anémies	29
E.	L'anémie de l'insuffisant rénal.....	31
1.	Diagnostic	31
2.	Causes.....	31
3.	Traitements de l'anémie	33
II.	Le métabolisme du fer	38
A.	L'absorption	39
1.	Les apports	39
2.	Les pertes	44
B.	La régulation.....	46
1.	La protéine HFE.....	46
2.	L'hepcidine	46
3.	Le système IRP/IRE	47
C.	Marqueurs et dosages du fer	48
D.	Modifications du métabolisme du fer chez l'insuffisant rénal	50
1.	Au niveau de l'absorption	50

2.	Au niveau des pertes.....	50
3.	Au niveau de la régulation.....	50
Le fer sous forme médicamenteuse		
I.	Les différentes formes de fer médicamenteux.....	52
A.	Le fer oral.....	52
1.	Présentation.....	52
2.	Classification ATC.....	53
3.	Modalités de prescription.....	53
4.	Posologie et mode d'administration.....	54
5.	Contre-indications.....	54
6.	Effets indésirables.....	54
B.	Le fer injectable.....	55
1.	Présentation.....	55
2.	Classification ATC.....	56
3.	Modalités de prescription.....	56
4.	Présentation des spécialités françaises.....	57
5.	Quelques spécialités disponibles à l'étranger.....	67
6.	Risques encourus lors de l'utilisation de fer injectable.....	67
II.	Comparaison des différents types de fers.....	71
A.	Comparaison fer oral/fer injectable.....	71
B.	Comparaison des différents fers injectables.....	78
1.	Comparaison en fonction de leur stabilité.....	78
2.	Comparaison en fonction de leur temps d'élimination.....	78
3.	Comparaison en fonction de leurs avantages et inconvénients respectifs.....	79
C.	Comparaison entre le fer saccharose et ses essentiellement similaires.....	82
III.	Autres pistes thérapeutiques.....	85
A.	La modulation de l'expression de l'hepcidine.....	85
1.	L'administration d'anticorps anti-hepcidine.....	88
2.	L'utilisation de sHJV afin de bloquer concurrentiellement la transcription de l'hepcidine.....	89
3.	L'inhibition du récepteur BMP.....	89
4.	Le blocage de l'interleukine-6.....	90
5.	L'inhibition de STAT3.....	90
6.	L'augmentation du Facteur Induit par l'Hypoxie.....	90
B.	Les limites de ces nouvelles stratégies.....	92

Liste des abréviations

ACR	Albumine/CRéatinurie
ADN	Acide DesoxyriboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Acréditation et d'Evaluation
ASE	Agent Stimulant de l'Erthropoïèse
ATC	Anatomique, Thérapeutique, Chimique
BMP	Bone Morphogenic Protein
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	Protéine C Réactive
CS	Coefficient de Saturation
DCYTB	Duocenal Cytochrome b
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DMT	Divalent Metal Transporter
EI	Évènement Indésirable
EPO	ErythroPOïétine
ERO	Espèce Réactive de l'Oxygène
FPN	FerroPortiNe
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HiF	Hypoxy inductible Factor
HJV	HémoJuVéline
HLA	Human Leucocyte Antigen
IL	InterLeukine
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IRE	Iron Response Element
IRP	Iron Regulatory Protein
ISS	Iron Sucrose Similar
IV	IntraVeineuse
JAK	JAnus Kinase
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCHC	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucléotide Phosphate

NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF/KDOQI	National Kidney Foundation/ Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NFS	Numération de la formule Sanguine
PHD	Prolyl-Hydroxylase
PTH	Parathormone
RNA	Ribonucleic Acid
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
sHJV	Soluble Hémojuvéline
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone
SRE	Système Réticulo Endothélial
TfR	Récepteur à la Transferrine
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSAT	Taux de Saturation de la Transferrine
UVB	Ultra-Violet B
VGM	Volume Globulaire Moyen
vHL	Von Hippel-Lindau
VS	Vitesse de Sédimentation
WMD	Weighted Mean Difference

Table des illustrations

Figure 1: Système urinaire humain [7].....	9
Figure 2 : Situation anatomique des reins [9].....	10
Figure 3 : vue externe d'un rein [10]	11
Figure 4: vue en coupe d'un rein [11]	11
Figure 5: structure d'un néphron [12].....	12
Figure 6 : Structure primaire de l'EPO [15]	13
Figure 7: Le destin des progéniteurs médullaires des globules rouges sous la dépendance de l'EPO [19].....	14
Figure 8 : le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone[23].....	15
Figure 9 : Biosynthèse de la vitamine D [26].....	16
Figure 10 : Distribution des patients insuffisants rénaux terminaux en fonction de la maladie initiale et du sexe [29].....	17
Figure 11: Clairance de la créatinine en fonction de l'âge selon les 3 méthodes de référence d'estimation du DFG [35].....	21
Figure 12 : Répartition des individus en fonction de l'estimation du débit de filtration glomérulaire selon les 3 méthodes de référence [35].	22
Figure 13: Prise en charge de l'anémie [68]	37
Figure 14: le fer au sein du tableau périodique des éléments [71].	38
Figure 15: Absorption du fer au niveau intestinal [76].....	40
Figure 16: Ferritine [79]	41
Figure 17: Observation d'hémosidérine au microscope au sein de macrophages dans une coupe de rate [81]	42
Figure 18: Schéma de l'hémoglobine [82].....	43
Figure 19: Résultats de l'étude [87]	45
Figure 20: Régulation du fer par l'hepcidine [76].....	47
Figure 21 : Régulation du métabolisme cellulaire du fer par le couple IRP/IRE [92].....	48
Figure 22: Mécanismes physiologiques des anémies liées aux états inflammatoires[95].....	51
Figure 24 : résultats de l'étude Qunibi - critère d'évaluation principal[127].....	73
Figure 25 : Résultats de l'étude Qunibi - critères secondaires d'évaluation [127].....	73
Figure 26 : Résultats de l'étude Qunibi - Evolution de la ferritinémie [127]	74
Figure 27 : Résultats de l'étude Qunibi - Evolution du CST [127].....	74
Figure 28 : Résultats comparatifs des différentes études - Evolution du taux d'hémoglobine [128].....	76
Figure 29 : Résultats des différentes études - Evolution des doses d'ASE [128]	77

Figure 30 : Cinétique d'élimination de différents complexes de fer injectables à doses normalisées, représentée sous forme de fraction de fer sérique total au cours du temps[120].	79
Figure 31 : Evolution de TSAT et du fer sérique en fonction du type de fer saccharose utilisé [133].....	83
Figure 32 : Dépôts de fer dans le foie des rats traités per essentiellement similaires versus VENOFER® mis en évidence par du bleu de Prusse [133]	83
Figure 33 : Augmentation d'IL-6 et TNF-a avec les essentiellement similaires et avec VENOFER® [133]	84
Figure 34 : Variation des paramètres du stress oxydatif dans les différents groupes [133] ...	84
Figure 35 : Rôle et expression de l'hepcidine au sein de l'organisme[135]	86
Figure 36 : mécanismes de transcription de l'hepcidine [135].....	87
Figure 37 : Devenir de Hif α en situation de normoxie et d'hypoxie [138].....	91
Figure 38 : Rôle du facteur de transcription HiF au sein de la régulation du métabolisme du fer [139].....	91

Liste des tableaux

Tableau I : Valeurs usuelles de référence [36].....	23
Tableau II: Classifications ANAES et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC [31]	24
Tableau III: Classification KDIGO, d'après Levey et al, 2009 [38]	25
Tableau IV : Diagnostic en cas d'anémie hypochrome microcytaire	29
Tableau V : Diagnostic en cas d'anémie macrocytaire.....	30
Tableau VI : Diagnostic en cas d'anémie normochrome régénérative	30
Tableau VII : Diagnostic en cas d'anémie normochrome arégénérative.....	31
Tableau VIII : Principales causes de dénutrition chez le patient dialysé [47].....	32
Tableau IX : Valeurs usuelles de référence[36]	49
Tableau X : Dose totale de FERRISAT® (en mL) à administrer en cas d'anémie ferriprive ...	59
Tableau XI : Détermination des besoins en fer avec FERINJECT®	61
Tableau XII : Schéma de dilution de FERINJECT pour perfusion IV [106].....	62
Tableau XIII : Vitesse d'administration de FERINECT® par injection intraveineuse [106].....	62
Tableau XIV : Tableau des posologies du MONOVER®[91].....	65
Tableau XV : Evolution dans le temps des taux de notification des effets indésirables allergiques avec le fer dextran et les complexes de fer-saccharose [121].....	68
Tableau XVI : Résultats de l'étude Qunibi R tolérance [115]	75
Tableau XVII : Comparaison des différents complexes de fer injectables [85], [86]	79

Introduction

Le fer est un oligoélément indispensable à la vie. Il intervient, en effet, dans de nombreuses réactions métaboliques du corps humain, notamment dans le transport de l'oxygène. C'est un constituant de l'hémoglobine, protéine assurant ce transport vers l'ensemble des organes, ainsi que de la myoglobine, protéine permettant le stockage de l'oxygène dans les muscles [1]. Il intervient également dans le transport des électrons ainsi que dans la synthèse de l'ADN.

Ce fer est apporté par l'alimentation. Les aliments riches en fer sont les viandes, surtout les abats, les crustacés, le chocolat et les céréales [2].

Une carence prolongée peut être la cause d'une anémie dite ferriprive. L'anémie se définit par une baisse du taux normal d'hémoglobine : < 13g/dl chez l'homme adulte et < 12g/dl chez la femme adulte [3]. Les symptômes sont principalement : fatigue, pâleur, essoufflement et céphalées [4].

L'Insuffisance Rénale Chronique, ou IRC, est une diminution définitive du Débit de Filtration Glomérulaire, ou DFG, par rapport aux valeurs normales des individus, en fonction de l'âge et du sexe [5]. Nous allons nous intéresser à l'insuffisance rénale chronique à son stade terminal, c'est-à-dire lorsque le rein n'est plus en mesure d'effectuer ses fonctions et qu'il est nécessaire de le supplémenter par une méthode d'épuration extrarénale appelée dialyse.

Les patients atteints d'IRC souffrent généralement d'anémie du fait de la diminution du taux d'érythropoïétine, essentiellement fabriquée par le rein. L'érythropoïétine, ou EPO, est une hormone stimulant la fabrication des globules rouges dans la moelle osseuse. Cette anémie est corrigée par de l'érythropoïétine humaine recombinante mais il est fréquent que ce traitement ne soit pas suffisant. En effet, l'anémie est souvent renforcée par une carence en fer, appelée carence martiale ; il faut alors supplémenter le patient en fer [6]. Ce dernier peut être prescrit par voie orale ou par voie injectable en fonction de la tolérance de l'individu.

Nous allons, dans un premier temps, étudier le rein et l'insuffisance rénale chronique par le biais de rappels puis nous nous intéresserons au métabolisme du fer chez le sujet sain et chez le sujet insuffisant rénal chronique. Nous aborderons ensuite les différentes formes galéniques et prises en charge existantes pour une supplémentation en fer et enfin nous nous intéresserons aux avancées et aux recherches en cours dans ce domaine.

L'insuffisance rénale chronique et le fer :

rappels

I. L'insuffisance rénale chronique et ses conséquences

A. Le rein

1. Anatomie

Le système urinaire de l'Homme est composé de deux reins, deux uretères, la vessie et l'urètre.

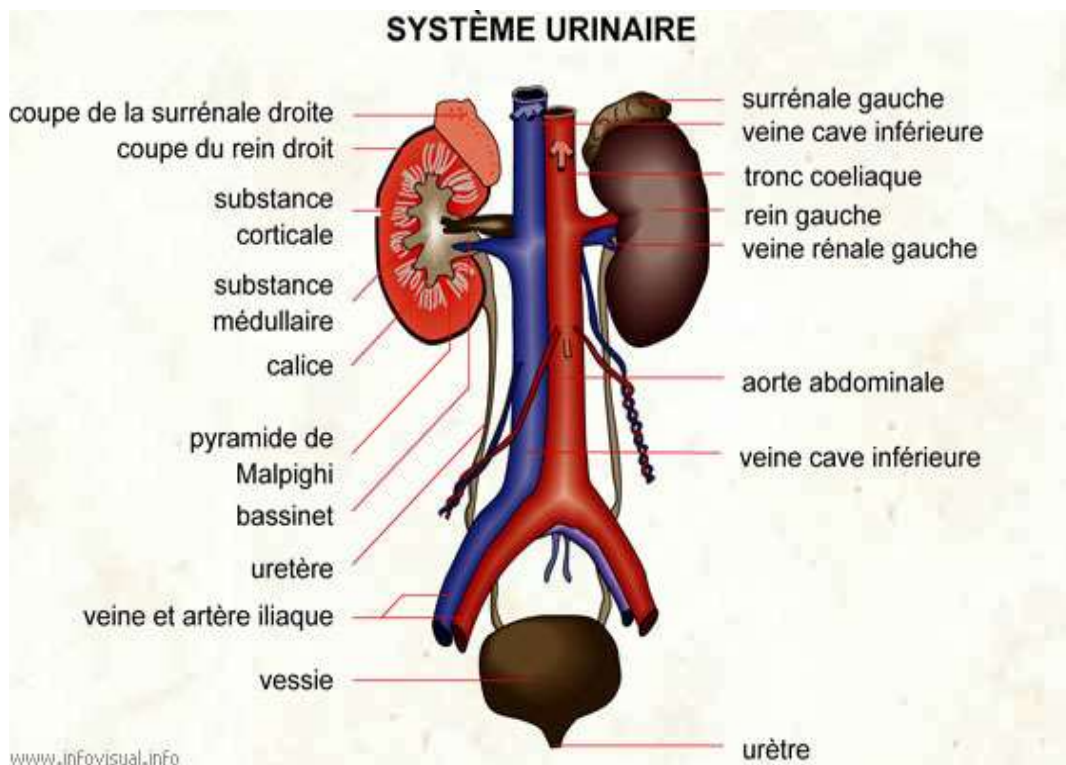


Figure 1: Système urinaire humain [7]

Le rein est un organe réniforme pesant 150g environ chez un individu adulte. Il mesure 10 cm de longueur, 5cm de largeur et 2,5cm d'épaisseur. Il est entouré d'une capsule fibreuse lisse appelée capsule rénale. Les reins se situent au niveau des fosses lombaires, de chaque côté de la colonne vertébrale, au niveau de la dernière vertèbre thoracique et des deux premières vertèbres lombaires [8].

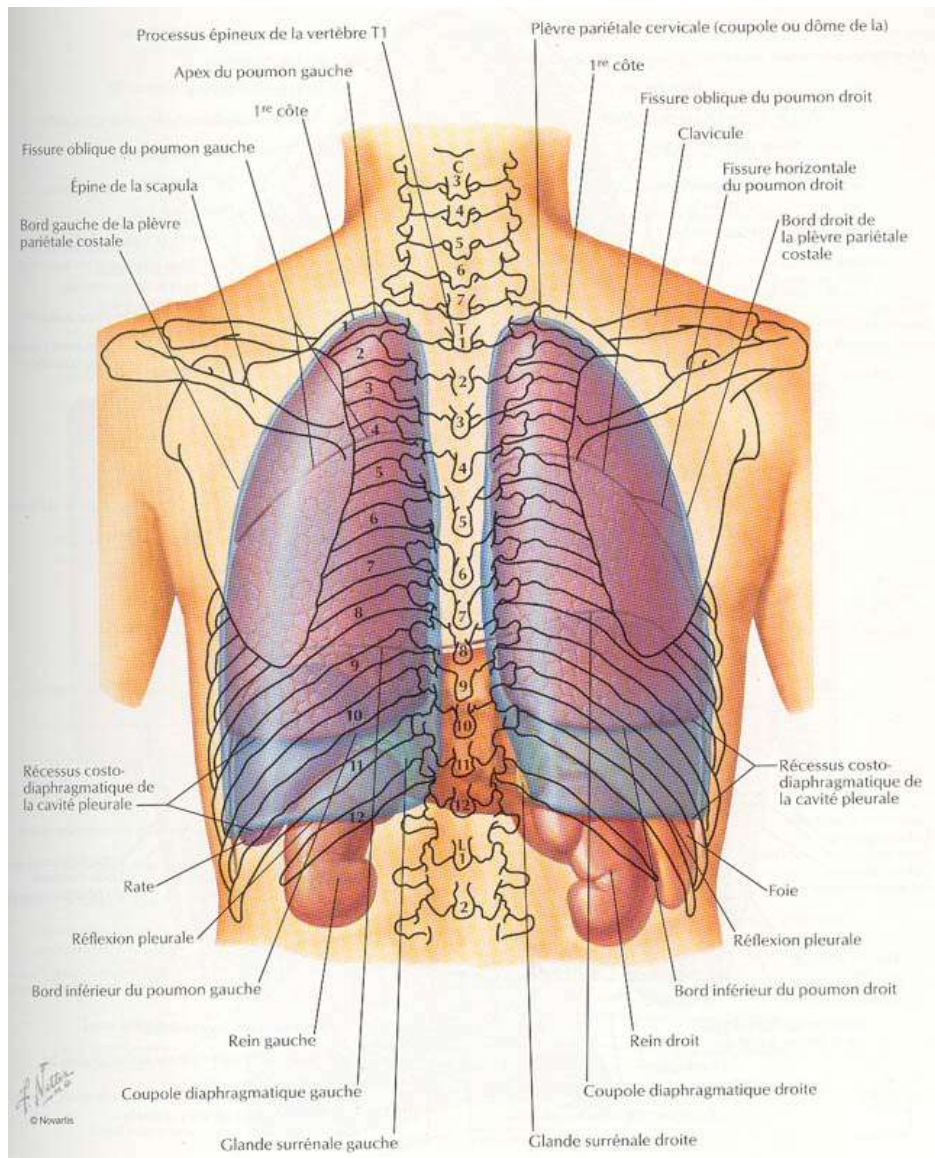


Figure 2 : Situation anatomique des reins [9]

Un rein est composé de deux zones, visibles en coupe sagittale : une zone périphérique appelée zone corticale et une zone centrale appelée zone médullaire. La zone médullaire est formée d'une région interne se prolongeant par la papille et d'une région externe en prolongement du cortex.

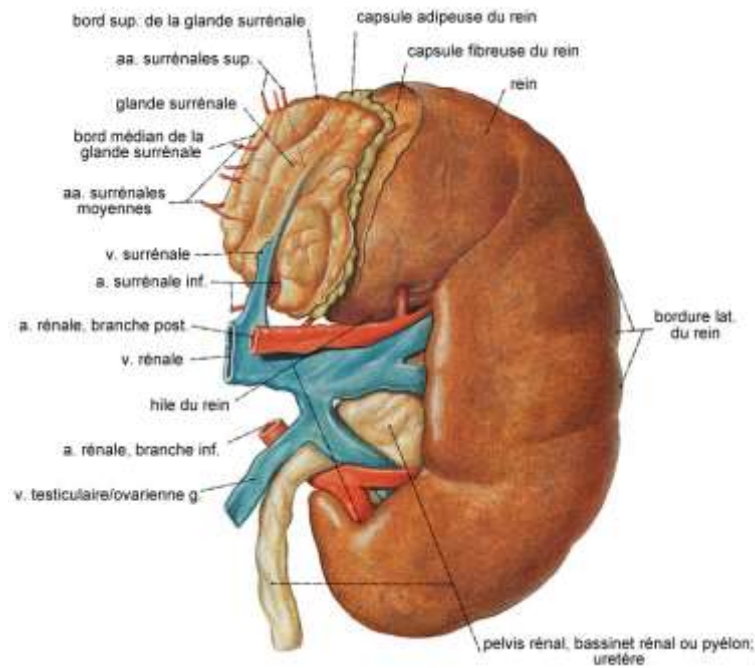


Figure 3 : vue externe d'un rein [10]

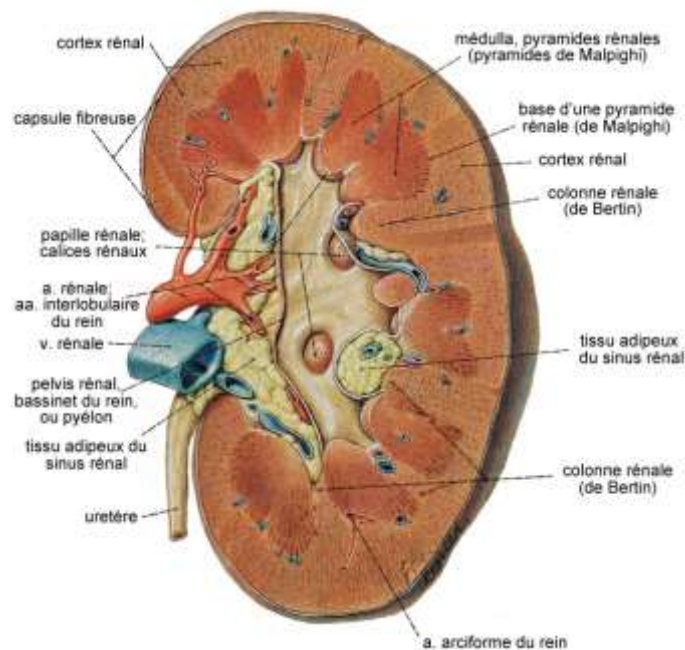


Figure 4: vue en coupe d'un rein [11]

Le rein est composé d'1,2 millions de néphrons. Le néphron est l'unité excrétrice fonctionnelle et structurelle du rein. Chaque néphron est composé d'un glomérule, ou capsule de Bowman, et d'un tube rénal composé lui-même d'un tube contourné proximal, de l'anse de Henlé, d'un tube contourné distal et d'un tube collecteur [8].

Chaque néphron fonctionne indépendamment des autres néphrons mais le canal collecteur est commun à plusieurs néphrons afin de guider l'urine vers le bassinnet puis l'uretère.

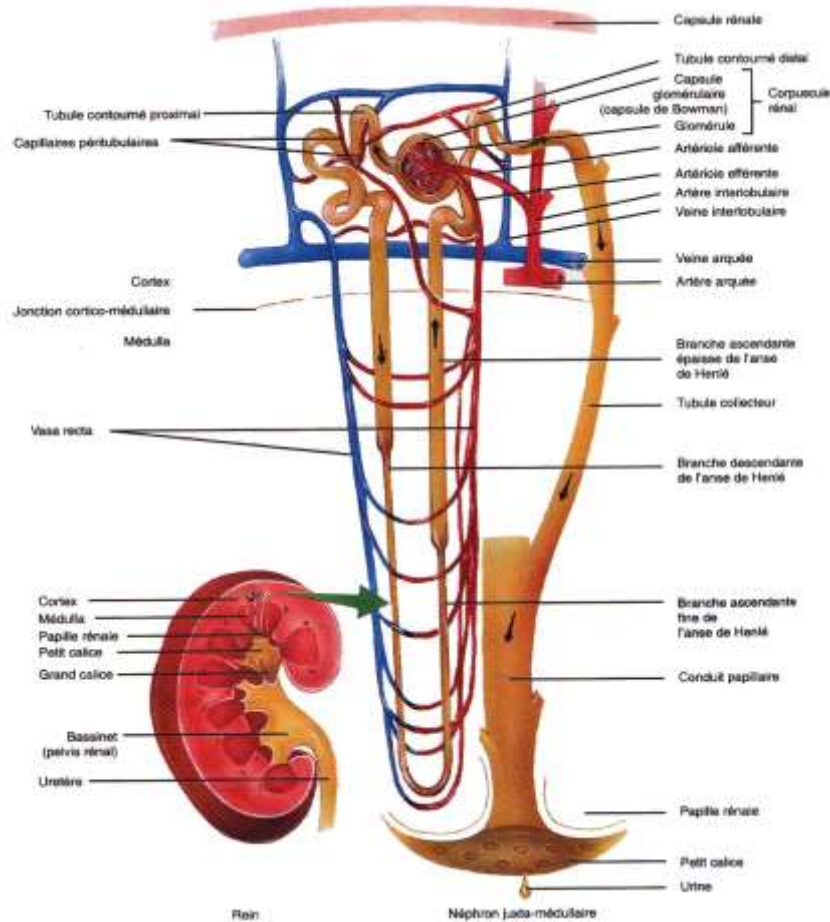


Figure 5: structure d'un néphron [12]

2. Fonctions

a. Fonctions exocrines

Les reins fabriquent l'urine à partir du plasma sanguin. Cette urine est ensuite conduite, par le biais des uretères, dans la vessie, où elle est stockée puis excrétée par le méat urinaire, via l'urètre. Cela contribue au maintien de l'homéostasie du corps humain en régulant le volume des fluides, l'équilibre acido-basique et l'équilibre hydro-électrolytique. Les reins permettent une épuration et une détoxification du sang par l'élimination des xénobiotiques, d'un excédent de potassium ainsi que des déchets issus du catabolisme [13].

La filtration du sang a lieu dans le glomérule, où se trouve un peloton de capillaires, afin de produire l'urine primitive. Le rein reçoit environ 1 litre de sang par minute ce qui

correspond à une production de 100 mL/min de filtrat soit 150 litres d'urine primitive par jour. A l'exception des protéines ayant un poids moléculaire trop élevé, l'eau, les électrolytes ainsi que les éléments de faible poids moléculaire traversent la paroi des capillaires.

Après cette filtration glomérulaire, a lieu un phénomène appelé réabsorption tubulaire. Tout au long du tubule, le rein ajoute des substances qu'il a lui-même fabriqué, comme l'ammoniaque, puis réabsorbe 99 % d'eau et d'électrolytes jugés utiles tels que le sodium, le calcium ou le magnésium, afin de maintenir l'homéostasie. L'urine primitive est ainsi réabsorbée puis reconcentrée de manière à obtenir en moyenne 1,5 L/jour d'urine définitive [13].

b. Fonctions endocrines

En plus de leurs fonctions excrétrices, les reins possèdent des fonctions endocrines : la synthèse d'érythropoïétine, la synthèse de rénine et l'hydroxylation de la 25-hydroxy cholécalciférol en 1,25-dihydroxy-cholécalciférol qui est la forme active de la vitamine D.

- La synthèse d'érythropoïétine

L'érythropoïétine ou EPO est une hormone glycopeptidique composée de 165 acides aminés sur lesquels sont rattachés quatre motifs glucidiques représentant 40 % de son poids total. Sa masse molaire moléculaire est de de 34 kDa. Elle est synthétisée à 90% dans les cellules péri-tubulaires au niveau du cortex rénal. Les 10% restant sont synthétisés par le foie [14].

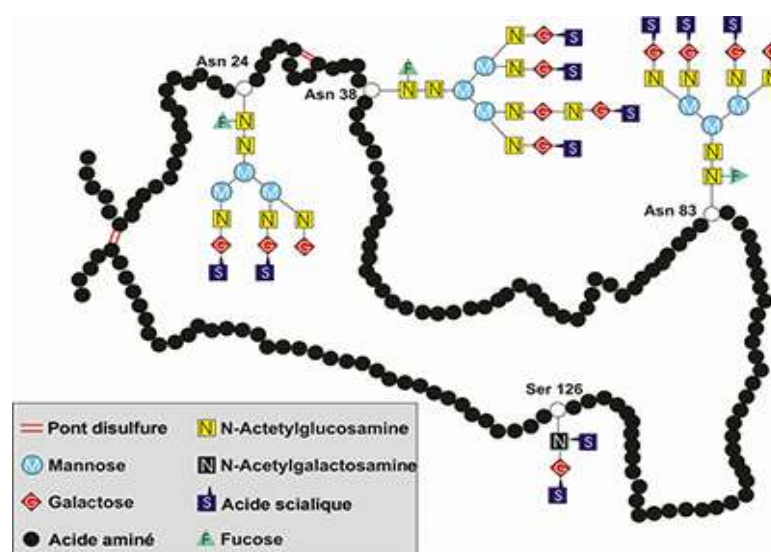


Figure 6 : Structure primaire de l'EPO [15]

L'EPO agit comme un facteur de croissance sur les précurseurs des érythrocytes, en stimulant l'érythropoïèse. L'érythropoïèse est la formation des globules rouges impliquant la prolifération cellulaire mais aussi la synthèse de l'hémoglobine [16]. L'EPO permet la différenciation des cellules souches en proérythroblastes puis la prolifération de ces derniers pour enfin aboutir à la formation des globules rouges. Elle contribue également à l'internalisation du fer au sein des érythroblastes et à l'augmentation de production de globine dans les globules rouges [17].

Une trop grande quantité de globules rouges induit une hyperviscosité du sang alors qu'une trop petite quantité induit une anémie. Afin de maintenir un taux suffisant de globules rouges, une sélection a lieu au sein des cellules souches : les précurseurs en trop grand nombre sont destinés à une mort cellulaire programmée appelée apoptose. L'EPO a pour mission de protéger les cellules souches des caspases, enzymes de l'apoptose. Le taux d'EPO augmente lorsque les précurseurs sont en nombre insuffisant et à l'inverse diminue lorsque la production est trop importante.

Les caspases clivent et inactivent une protéine de transcription, appelée GATA-1, indispensable à la maturation et à la survie des cellules. L'EPO maintient une protéine dite « de choc thermique », dénommée HSP70, au sein du noyau afin de protéger GATA-1 du clivage effectué par les caspases [18].

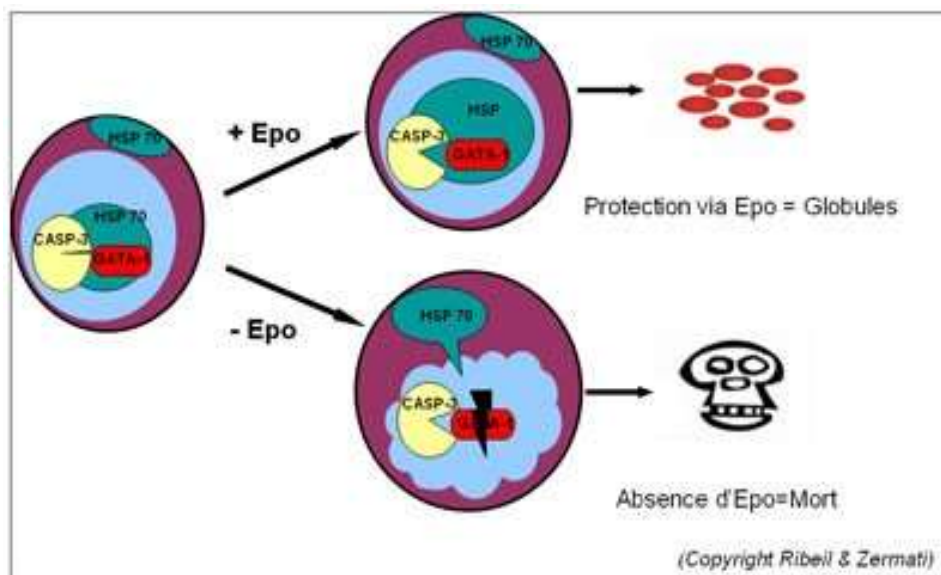


Figure 7: Le destin des progéniteurs médullaires des globules rouges sous la dépendance de l'EPO [19]

- La synthèse de rénine

La rénine, ou angiotensinogénase, est une enzyme protéolytique de 340 acides aminés pesant 37 kDa. Elle est également synthétisée au niveau du cortex rénal, par les cellules myoépithéliales de l'artériole afférente de l'appareil juxta-glomérulaire. Elle appartient au système rénine-angiotensine-aldostérone qui régule la tension artérielle ainsi que l'équilibre hydrosodé [20], [21].

La rénine transforme l'angiotensinogène en Angiotensine I qui, sous l'action de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, devient l'angiotensine II. Ce peptide a pour rôle la vasoconstriction des artérioles, permettant d'augmenter la pression artérielle. L'angiotensine II joue également un rôle au niveau de la fabrication de l'aldostérone, hormone produite par les glandes surrénales, influant sur la réabsorption rénale du sodium [22].

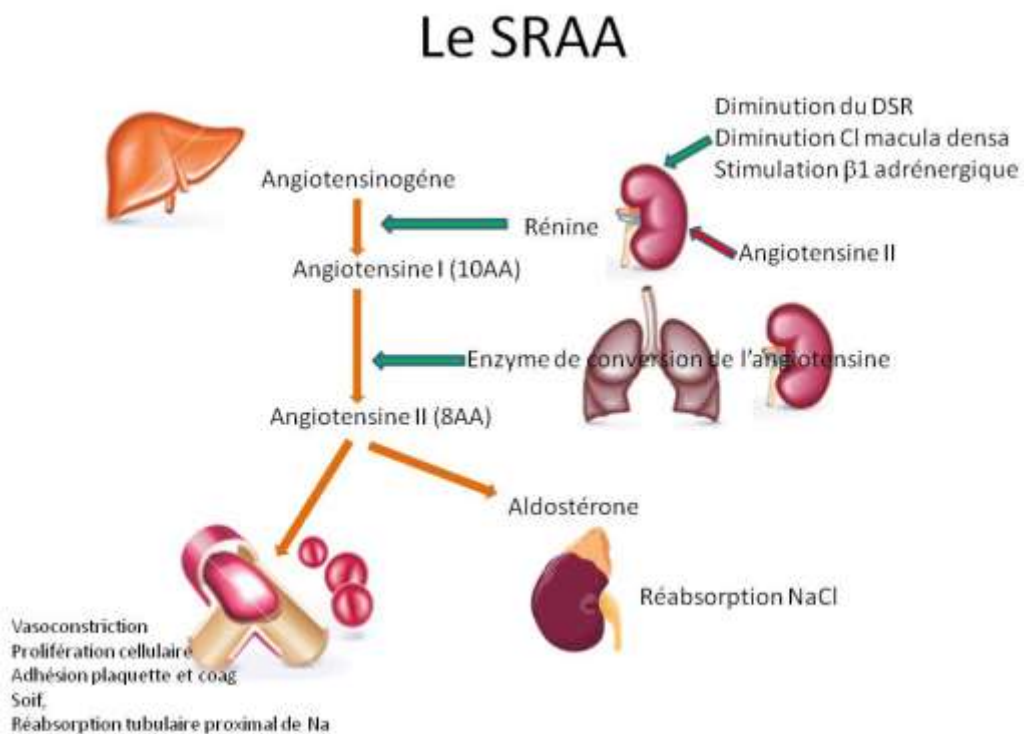


Figure 8 : le Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone[23]

- L'activation de la vitamine D

La vitamine D, ou cholécalférol, est synthétisée par l'organisme sous une forme inactive, grâce à l'action des UVB sur un dérivé du cholestérol. Elle subit une première hydroxylation au niveau du foie pour devenir la 25-(OH)-cholécalférol, toujours

inactive [24]. Les cellules tubulaires proximales du rein ont pour rôle de l'hydroxyler une seconde fois grâce à une enzyme : la 1- α -hydroxylase. Le métabolite actif obtenu est le 1,25(OH)₂cholécalférol ou calcitriol. Il permet l'absorption intestinale et la réabsorption tubulaire du calcium ainsi que sa fixation osseuse.

Dans l'IRC, la perte de masse néphronique et la diminution de l'activité rénale de la 1- α -hydroxylase sont responsables d'une diminution de cette activation. Cela entraîne une hypocalcémie voire une ostéomalacie. L'hypocalcémie stimule la production de parathormone, ou PTH, qui déclenche une hyperparathyroïdie secondaire [22], [25], [26].

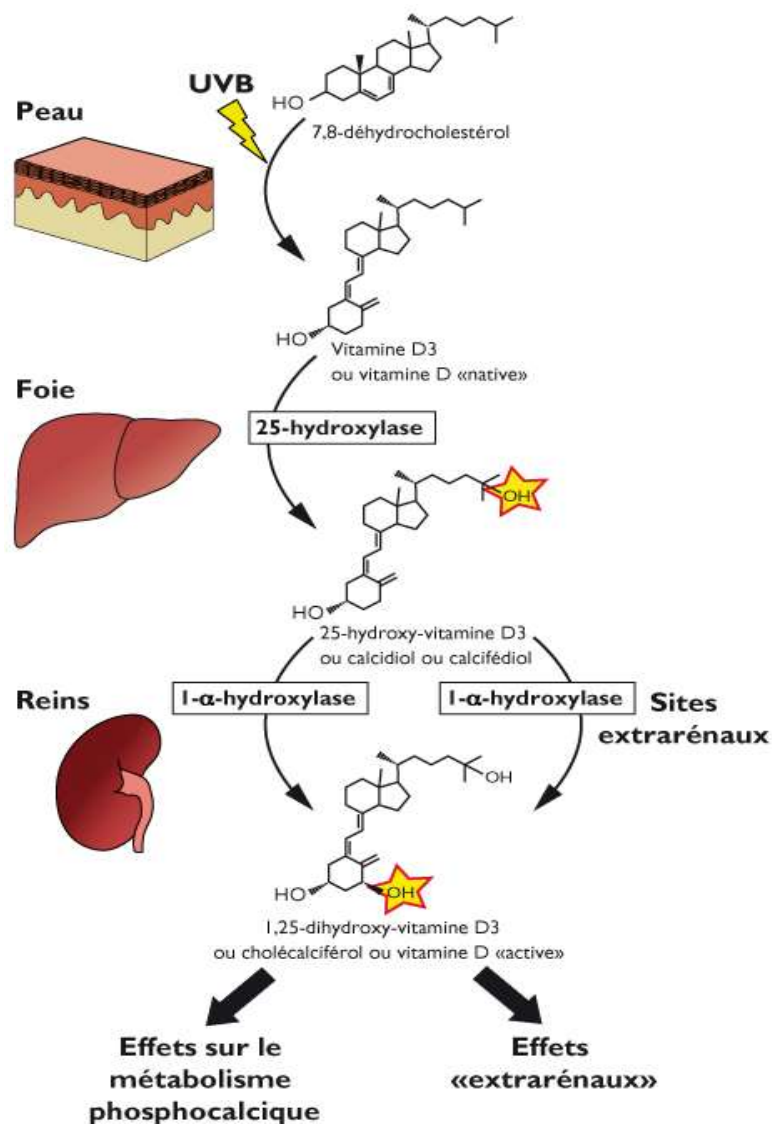


Figure 9 : Biosynthèse de la vitamine D [26]

B. Rappels sur l'IRC

1. Définition

L'insuffisance rénale chronique, ou IRC, est la baisse progressive, permanente et irréversible de la fonction rénale se manifestant par une diminution de l'excrétion des produits de dégradation du métabolisme ainsi que la perte des fonctions rénales endocrines [27].

L'insuffisance rénale chronique se traduit par la diminution irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de la valeur seuil de 60mL/min/1.73m² ou par des anomalies fonctionnelles et structurelles du rein. Ces manifestations doivent persister sur une période supérieure à 3 mois pour affirmer un diagnostic d'insuffisance rénale dite chronique [28].

2. Causes

Les maladies aboutissant à une insuffisance rénale chronique, plus précisément en son stade terminal, sont nombreuses et variées. On retrouve, d'après le 13^{ème} rapport annuel REIN de 2015 [29] :

- Les néphropathies hypertensives et vasculaires (25 %),
- Les néphropathies diabétiques (22,5 %),
- Les glomérulonéphrites primitives (11,7 %),
- Les polykystoses (5,8 %),
- Les pyélonéphrites (4,3 %),
- Les autres causes indéterminées (14,9 %).

Maladie rénale initiale	n	Hommes			Femmes		
		%	Taux standardisé	n	%	Taux standardisé	
Glomérulonéphrite primitive	903	12,8	27,9	422	10,6	12,3	
Pyélonéphrite	302	4,3	9,3	176	4,4	5,1	
Polykystose	299	4,2	9,3	294	7,4	8,6	
Néphropathie diabétique	1 536	21,8	47,5	927	23,2	27,0	
Hypertension	1 925	27,3	59,6	861	21,5	25,1	
Vasculaire	50	0,7	1,5	39	1,0	1,1	
Autre	926	13,1	28,7	672	16,8	19,6	
Inconnu	1 116	15,8	34,5	609	15,2	17,7	
Total	7 057	100,0	218,4	4 000	100,0	116,5	

Figure 10 : Distribution des patients insuffisants rénaux terminaux en fonction de la maladie initiale et du sexe [29]

3. Prévalence

La prévalence de l'IRC est difficilement quantifiable car de nombreux insuffisants rénaux s'ignorent. Cependant, de 1999 à 2004 une étude de cohorte NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) a été réalisée aux Etats-Unis sur un échantillon de 13 233 sujets de plus de 20 ans. Il a été mis en évidence que 8 % des sujets ont un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m².

Cette prévalence a augmenté au cours des dernières années avec l'accroissement du nombre de patients souffrant de diabète, d'hypertension et avec le vieillissement de la population.

La proportion de la population ayant un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m² passe de 4 % chez les 40-59 ans à 40 % chez les plus de 70 ans [28], [30].

4. Le débit de filtration glomérulaire

a. Mesure

Le Débit de Filtration Glomérulaire, ou DFG, peut être mesuré par le biais d'un marqueur exogène comme l'inuline, marqueur de référence, l'iohexol ou de marqueurs radiopharmaceutiques. Ce sont des produits qui ne sont pas fabriqués par le corps humain, qui ne sont pas métabolisés et qui ne sont pas réabsorbés. Ils sont donc directement excrétés et leur clairance rénale est rigoureusement égale au DFG. Cependant, cette méthode est coûteuse et n'est utilisée que lorsque des résultats très précis sont attendus ou lorsque les patients sont « hors-normes » en ce qui concerne le poids ou l'âge [31].

b. Estimation

Généralement le DFG est estimé par le biais de marqueurs endogènes et plus précisément grâce à la mesure de la créatininémie. On calcule la clairance, c'est-à-dire la capacité qu'a le rein à éliminer la créatinine, produit de dégradation de la créatine.

▪ Chez l'enfant

Chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 17 ans, la clairance de la créatinine est calculée, sans avoir besoin de collecter l'urine, grâce à la formule de Schwartz. Elle tient compte de la taille de l'enfant, de la créatininémie et d'une constante empirique variant en fonction de l'âge et du sexe.

$$Cl = \frac{k \times T}{Creat_m}$$

Cl = Clairance de la créatinine en mL/min

T = Taille en cm

Creat_m = Créatininémie en mg/dL

k = constante variant avant l'âge et du sexe :

- Nourrissons de moins de un an et de poids ≤ 2,5 kg : k = 0,33
- Nourrissons de moins de un an : k = 0,45
- De 2 à 13 ans : k = 0,55
- Adolescente : k = 0,55
- Adolescent : k = 0,7 [32]

- Chez l'adulte

Chez l'adulte, plusieurs formules font foi en matière de mesure du DFG : la formule de Cockcroft-Gault, la formule MDRD de Levey et plus récemment la formule CDK-EPI [31].

- La formule de Cockcroft-Gault [28]

Elle donne une approximation de la clairance de la créatinine, en s'appuyant sur l'âge, le poids et le sexe :

$$C_{Cr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{P_{Cr}} \times K$$

C_{Cr} = Clairance de la créatinine en mL/min

Age = âge en années

P_{Cr} = Créatininémie en μmol/mL

Poids = Masse corporelle en kg

k = Coefficient multiplicateur : 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Cette méthode de calcul n'est plus la méthode de référence mais elle reste utilisée pour l'adaptation posologique des médicaments comme l'indiquent les Résumés Caractéristiques des Produits, ou RCP. Il a d'ailleurs été demandé une réévaluation de ces RCP [33].

- La formule MDRD de Levey [28]

La formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) fournit une estimation fiable du DFG, et non plus de la clairance de la créatinine, en se basant sur l'âge et la créatininémie et une normalisation de 1.73m². D'autres facteurs sont ajoutés en fonction du sexe et de l'ethnie, s'il s'agit de sujets afro-américains :

$$DFG = 175 \times sCréat^{-1.154} \times Age^{-0.203}$$

DFG = Débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73m²

sCréat = Créatininémie en mg/dL

Age = âge en années

On ajoute un coefficient de 0,742 pour le sexe féminin et 1,212 pour les sujets afro-américains

Ou

$$DFG = 175 \times \frac{sCréat^{-1.154}}{88,4} \times Age^{-0.203}$$

DFG = débit de filtration glomérulaire en mL/min/1,73m²

sCréat = Créatininémie en µmol/L

Age = âge en années

On ajoute également un coefficient de 0,742 pour le sexe féminin et 1,212 pour les sujets afro-américains.

- L'équation CKD-EPI [31]

La formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) n'est utilisée que depuis 2009 mais elle a fait l'objet des recommandations de la HAS en 2011 comme formule de référence car elle est plus précise et inclut plus de critères pertinents.

	Créatine		Formule
	µmol/L	mg/dL	
Femmes	≤62	≤0.7	$DFG = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	>62	>0.7	$DFG = 144 \times (\text{créat}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$
Hommes	≤80	≤0.9	$DFG = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{âge}}$
	>80	>0.9	$DFG = 141 \times (\text{créat}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{âge}}$

Créat = Créatininémie en mg/dL

Age = âge en années

Ces équations existent également adaptées aux individus afro-américains, avec des valeurs de coefficients différents [34].

- Comparaison des 3 méthodes d'estimation du DFG chez l'adulte

Les formules Cockcroft-Gault, MDRD et CDK-EPI fournissent différentes estimations de la fonction rénale en fonction de la tranche d'âge.

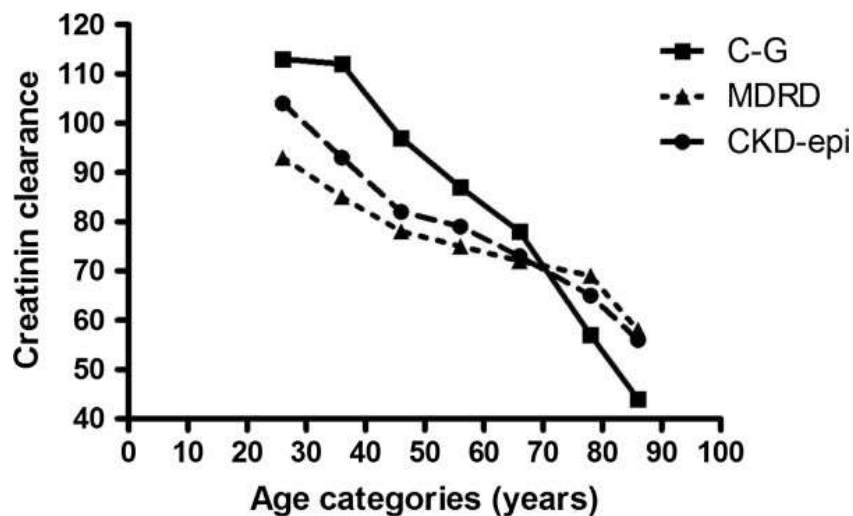


Figure 11: Clairance de la créatinine en fonction de l'âge selon les 3 méthodes de référence d'estimation du DFG [35]

Les trois courbes se croisent à l'âge de 70 ans. Avant cet âge seuil, la méthode Cockcroft-Gault surestime la clairance de la créatinine par rapport aux deux autres et démontre une fonction rénale supérieure. Cette tendance s'inverse brutalement à 70 ans : la courbe C-G indique des valeurs nettement plus faibles alors que les méthodes CDK-EPI et MDRD tendent vers des valeurs similaires.

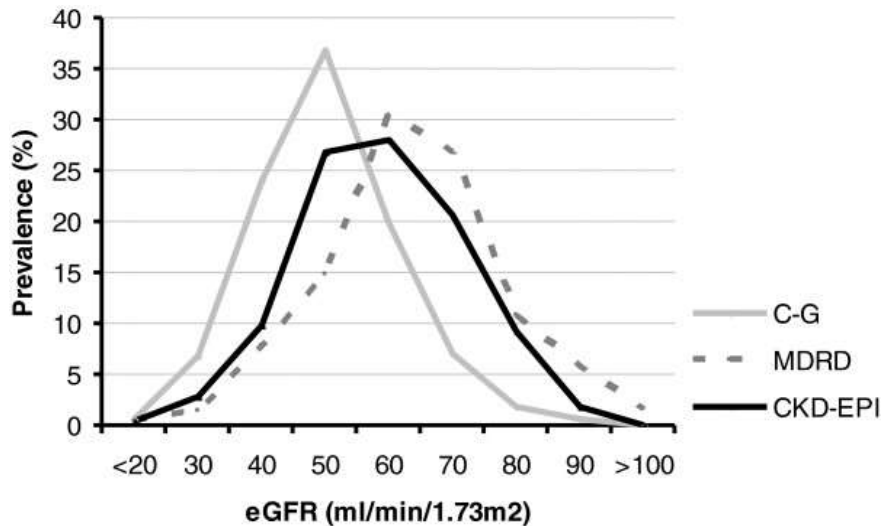


Figure 12 : Répartition des individus en fonction de l'estimation du débit de filtration glomérulaire selon les 3 méthodes de référence [35].

La méthode Cockcroft-Gault donne une estimation de la prévalence de l'insuffisance rénale plus élevée par rapport aux deux autres techniques de calcul. En présentant des valeurs de la clairance de la créatinine nettement inférieures aux autres méthodes chez les sujets âgés de plus de 70 ans, C-G pourrait surestimer le nombre d'individus atteints d'Insuffisance Rénale Chronique [35].

C'est pour cela que, comme le démontrent ces deux courbes, la méthode CDK-EPI est la méthode de référence pour diagnostiquer l'IRC grâce à une plus grande fiabilité [33].

- Les limites

Certains groupes de personnes n'entrent pas dans les normes de ces formules. Ces équations ne sont pas recommandées pour les personnes âgées de plus de 75 ans, pour les personnes ayant un poids extrême ou présentant des variations de masse musculaire ainsi que pour les personnes souffrant de dénutrition. Dans ce genre de situations, on privilégiera une méthode utilisant un marqueur exogène comme expliqué précédemment [31].

- Valeurs usuelles de référence

Tableau I : Valeurs usuelles de référence [36]

Analyse (technique de mesure)	Milieu biologique	Sexe – âge	Valeurs usuelles Unité		Facteur de conversion SI → unité conventionnelle
Créatinine	P R S	Nv né < 4 jours	30 à 90 µmol/L		µmol/L x 0,113 = mg/L
		Nv né > 4 jours et N	20 à 50 µmol/L		
		E	30 à 70 µmol/L		
		Période post- pubertaire	F 40 à 85 µmol/L	H 45 à 100 µmol/L	
		A	F 50 à 100 µmol/L	65 à 120 µmol/L	
Créatinine	U	Nv né	0,15 à 0,45 mmol/24h		mmol/l x 113 = mg/L
		N	0,50 à 1,50 mmol/24h		
		E < 6 ans	1,50 à 3,50 mmol/24h		
		E prépubère	3,50 à 7,50 mmol/24h		
		E postpubère	5,00 à 12,5 mmol/24h		
		A	F 8 à 16 mmol/24h	H 9 à 18 mmol/24h	
Clairance de la créatinine	P R U		mL/min/1,73m ²		ml/Min x 0,017 = ml/s
		Nv né < 8 jours	20 à 50		
		Nv né > 8 jours	40 à 65		
		N < 3 mois	50 à 80		
		N 3 à 12 mois	65 à 110		
		E RAdo	90 à 140		
		A (F)	90 à 130		
		A (H)	100 à 140		

P : Plasma S : Serum U : Urines Nv né : nouveau né N : nourisson E : enfant
A : Adulte F : Femme H : Homme

5. Classification de l'Insuffisance Rénale Chronique

L'IRC peut être stratifiée en 4 ou 5 stades :

Selon l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, ou ANAES, en 2002, l'insuffisance rénale se divise en 4 stades selon la diminution du DFG. Même en l'absence de marqueurs d'atteinte rénale de type protéinurie, hématurie ou hyperalbuminurie, un DFG < 60 mL/min/1.73m² traduit une insuffisance rénale.

Selon la National Kidney Foundation / Kidney disease Outcomes Quality Initiative, ou NKF/KDOQI, en 2002 également, l'insuffisance rénale est divisée en 5 stades et elle est définie par une anomalie fonctionnelle ou structurelle du rein que le DFG soit diminué ou non. Les anomalies peuvent être de type histologique, ou des anomalies sanguines et/ou urinaires [37].

Tableau II: Classifications ANAES et KDOQI de maladie rénale chronique et de sévérité de l'IRC [31]

DFG (mL/min/1,73m²)	ANAES (2002)	NKF/KDOQI (2002)
≥ 90		Stade 1 : Atteinte rénale avec DFG normal ou élevé
60 – 89	Stade 1 : Maladie rénale chronique* (DFG > 60)	Stade 2 : Atteinte rénale avec légère diminution du DFG
30 – 59	Stade 2 : Insuffisance rénale modérée	Stade 3 : diminution modérée du DFG
15 – 29	Stade 3 : Insuffisance rénale sévère	Stade 4 : diminution sévère du DFG
<15	Stade 4 : Insuffisance rénale terminale**	Stade 5 : Défaillance rénale

* Anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques

** le caractère terminal de l'insuffisance rénale se définit par une clairance de la créatinine estimée < 15mL/min/1,73m² indépendamment du début d'un traitement de suppléance.

Le caractère chronique s'acquiert lorsque ces manifestations s'étendent sur plus de 3 mois. Avant cela on parle juste d'insuffisance rénale.

En 2009, une nouvelle classification a été proposée par la fondation KDIGO, ou Kidney Disease improving global outcomes. Celle-ci se base sur la classification KDOQI en conservant le critère DFG auquel vient s'ajouter le diagnostic clinique ainsi que le ratio ACR, albuminurie/créatinurie [38].

Tableau III: Classification KDIGO, d'après Levey et al, 2009 [38]

Critères diagnostiques	DFG (mL/min/1,73m ²)	Albuminurie (ACR, mg/g)
Diabète	≥ 90	< 30
Hypertension	60 \hat{R} 89	
Maladie glomérulaire	45 \hat{R} 59	30 \hat{R} 299
Autres maladies	30 \hat{R} 44	
Transplanté	15 \hat{R} 29	> 300
Inconnu	< 15	

Lorsque le stade terminal est atteint, le patient doit être supplémenté par une technique d'épuration extrarénale appelée dialyse ou être greffé.

C. Conséquences de l'insuffisance rénale chronique

Dans ses premiers stades, l'insuffisance rénale est silencieuse : elle ne se traduit par aucun symptôme visible sans examen approfondi de la fonction rénale. Seule la mesure du débit de filtration glomérulaire indiquant des valeurs inférieures à la normale démontre une insuffisance rénale.

Nous avons cité précédemment les différentes fonctions du rein ainsi que son organisation en unités fonctionnelles et structurales appelées néphrons. L'IRC se manifeste par la diminution progressive du nombre de néphrons efficaces. Lorsque le nombre de néphrons fonctionnels est réduit de 50 %, les premières manifestations cliniques et biochimiques sont observables. Lorsque ce pourcentage est réduit à 10 %, l'homéostasie ne peut plus être maintenue. Avant d'atteindre ce stade, les néphrons restants s'hypertrophient et effectuent un travail plus important [39].

Nous étudierons dans un premier temps les effets de l'IRC sur les fonctions exocrines du rein puis nous nous intéresserons aux conséquences sur ses fonctions endocrines. L'anémie engendrée par la modification de ces fonctions sera détaillée de manière plus importante en faisant l'objet d'une partie à part entière.

1. Rétention des produits de déchets azotés issus du catabolisme

Des produits de dégradation, tels que l'urée et la créatinine, sont excrétés exclusivement par filtration glomérulaire. En cas d'IRC, ces métabolites s'accumulent et, même si ce n'est pas le cas pour l'urée et la créatinine, certaines toxines appelées toxines urémiques ont des effets néfastes sur l'organisme. La rétention de l'acide urique qui s'accumule dans le sang et dans les tissus provoque des crises de goutte.

D'autres toxines urémiques peuvent causer des effets néfastes en s'accumulant comme une neurotoxicité, une augmentation de l'athérosclérose, un stress oxydant, ou une insulino-résistance [39].

Ces toxines se divisent en trois grands groupes :

- Les petites molécules hydrosolubles < 500 Da, facilement éliminées par la dialyse. Elles incluent l'urée, le phosphate, l'oxalate, les purines et la guanidine.
- Les molécules de taille moyenne > 500 Da dont la leptine et le β_2 -microglobuline.
- Les molécules liées aux protéines comme le c-cresol et l'homocystéine plus difficilement éliminées de par leurs liaisons protidiques [40].

2. Déséquilibre acido-basique et hydro-électrique

Le rein ne pouvant plus assurer ses fonctions d'élimination de la charge acide de l'organisme, d'eau, de sodium et de potassium, diminue leur réabsorption tubulaire. La rétention des acides organiques engendre une acidose métabolique qui doit impérativement être prise en charge. Ce phénomène est renforcé par la diminution de la réabsorption du bicarbonate filtré, intervenant au niveau du tube proximal.

L'acidose métabolique se définit comme l'accumulation d'acides non volatils, c'est-à-dire ni CO_2 ni H_2CO_3 , consécutive à un défaut d'acidification urinaire, une augmentation de l'apport ou de la fabrication d'acide ou un déficit en bicarbonates [41].

L'acidose peut conduire à une hyperventilation en phase aigüe, une déminéralisation osseuse, un catabolisme protéique musculaire ainsi qu'à une lithiase rénale en phase chronique [42].

La rétention d'eau et de sels causée par la diminution de l'efficacité des reins est responsable d'hypertension et de surcharge hydrique, notamment du ventricule gauche, alors hypertrophié, par inflation du secteur extracellulaire, pouvant modifier l'homéostasie cardiovasculaire [39].

3. Modification des fonctions endocrines

Le rein fabrique l'EPO, hormone agissant comme facteur de croissance dans la fabrication des globules rouges. Un déficit en EPO entraîne une anémie se traduisant par une fatigue anormale et des symptômes physiques tels que la pâleur.

Le déficit en calcitriol induit des troubles du métabolisme phosphocalcique avec une hypocalcémie par diminution de l'absorption du calcium. Cela peut se manifester sous forme de crampes ou douleurs musculaires. On constate également une hyperparathyroïdie secondaire et une déminéralisation osseuse.

L'IRC engendre une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone ; la rénine, fabriquée au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, est produite en plus grande quantité. Cela se traduit par une hypertension artérielle, accentuée par la rétention de sodium et l'acidose métabolique [39].

Toutes ces manifestations, biologiques, cliniques, hormonales sont rassemblées et désignées par le terme « **syndrome urémique** ».

D. L'anémie

1. Définition

Une anémie est une diminution du nombre de globules rouges, de leur volume et de la concentration en hémoglobine dans le sang. Cela représente la majorité des pathologies observées en hématologie. On parle d'anémie lorsqu'on constate un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme et respectivement un hématocrite, c'est-à-dire le volume occupé par les globules rouges, inférieur à 39 % et 36 %. Il existe plusieurs causes à l'anémie : une carence nutritionnelle en vitamines comme la vitamine B9 et B12, ou en fer, un défaut de fabrication des globules rouges au sein de la moelle osseuse et/ou la destruction prématurée de ces derniers [43].

Lorsque l'anémie est due à une carence en fer, dite carence martiale, elle peut être absolue ou fonctionnelle. La carence martiale absolue correspond à une diminution des réserves en fer alors que la carence martiale fonctionnelle se caractérise par des réserves en fer suffisantes mais une biodisponibilité et une mobilisation du fer insuffisante [44].

Les manifestations cliniques sont :

- Fatigue inhabituelle
- Pâleur
- Maux de tête
- Dyspnée d'effort, même moindre
- Palpitations
- Œdème malléolaires
- Acouphènes, bourdonnements dans les oreilles [45]

2. Diagnostic

Lors d'une prise de sang, un hémogramme, appelé aussi NFS ou Numération de la Formule Sanguine, est réalisé. Il permet d'obtenir trois paramètres : le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen, ou VGM et le taux de réticulocytes.

a. Taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine permet de diagnostiquer une anémie. Comme cité précédemment, un taux inférieur à 13 g/dL pour l'homme de plus de 15 ans et 12 g/dL chez la femme adulte est preuve d'anémie. Chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, la limite est fixée à 11 g/dL, de 5 à 12 ans elle est à 11,5 g/dL et 12 g/dL chez l'adolescent de 12 à 15 ans.

b. Volume Globulaire Moyen

Le VGM indique la taille des globules rouges et donne une indication quant à la cause de l'anémie :

- VGM < 80 fL : orientation vers une carence martiale, maladie génétique ou état inflammatoire
- VGM > 100 fL : orientation vers une carence en vitamine B9 ou B12

c. Taux de réticulocytes

Le taux de réticulocyte permet de juger du bon fonctionnement de la moelle osseuse. Il s'agit de très jeunes globules rouges. Leur présence indique le bon fonctionnement de la moelle osseuse :

- Taux élevé : réticulocytes > 150 000/mL : anémie régénérative
- Taux faible : réticulocytes < 150 000/mL : anémie arégénérative [46].

Ces trois paramètres permettent de confirmer la présence d'une anémie et également de la qualifier.

3. Les différents types d'anémies

Il existe différents types d'anémies : les anémies microcytaires, macrocytaires, hypochromes, normochromes et hyperchromes. Cette classification s'effectue également grâce au Volume Globulaire Moyen (VGM) et à la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (MCHC) :

- VGM < 82 fL : anémie microcytaire : anémie avec érythrocytes de petite taille
- VGM > 98 fL : anémie macrocytaire : anémie avec érythrocytes de grande taille
- MCHC < 320 g/L : anémie hypochrome : teneur corpusculaire d'hémoglobine basse
- MCHC > 360 g/L : anémie hyperchrome : teneur corpusculaire d'hémoglobine élevée[43]

La détermination du type d'anémie permet d'identifier la cause et ainsi d'optimiser le traitement.

a. Anémie hypochrome microcytaire

VGM < 80 fL et MCHC < 320 g/L

Il faut effectuer un bilan martial et rechercher les signes d'inflammation :

- Dosage du fer sérique
- Dosage de la ferritine
- Dosage de la transferrine
- Recherche de la Protéine C Réactive (CPR) qui est un marqueur de l'inflammation, fibrinémie et gamma-globulinémie [43]

Tableau IV : Diagnostic en cas d'anémie hypochrome microcytaire

	<i>Carence en fer</i>	<i>Anémie inflammatoire</i>	<i>Syndromes thalassémiques</i>
Fer sérique	Normal ou (-)	(-) < 24h	Normal ou (+)
Transferrine	(+)	(-)	Normale
Ferritine	(---)	(+)	(+)

b. Anémie macrocytaire

VGM > 98 fL

Tableau V : Diagnostic en cas d'anémie macrocytaire

	Carence en B12	Carence en B9	Anémie toxique
Vitamine B12	< 150 pmol/L		
Vitamine B9		< 5.3 pmol/L	
Présence de médicaments			Oui

c. Anémie normochrome régénérative

VGM > 80 fL, CMCH > 320 g/L, Réticulocytes > 150 000/m³

Tableau VI : Diagnostic en cas d'anémie normochrome régénérative

	Hémorragie aiguë	Hyperhémolyse
Hémorragie	Oui	Non
Billirubine non conjuguée	Normale	(+)
Haptoglobine*	Normale	(---)

*Haptoglobine = mucoprotéine du plasma se combinant avec l'hémoglobine

S'il s'agit d'une hémorragie, l'anémie n'apparaît que 4 à 7 jours après [43].

d. Anémie normochrome arégénérative

Réticulocytes < 150 000/m³, VGM > 80 fL et CMCH > 320 g/L[43]

Tableau VII : Diagnostic en cas d'anémie normochrome arégénérative

	<i>Hémodilution</i>	<i>Anémie carentielle</i>	<i>Hémopathie</i>
Cirrhose	Oui	Non	Non
Grossesse	Oui	Non	Non
B12 et/ou B9	Normale	(---)	Normale
Frottis sanguin	Normal	Normal	Anormal

E. L'anémie de l'insuffisant rénal

1. Diagnostic

Chez le patient insuffisant rénal, on dose systématiquement l'hémoglobine:

- Tous les 3 mois chez un individu ne souffrant pas d'anémie
- Au moins une fois par mois chez un individu souffrant d'anémie et traité ou non par Agents Stimulants de l'Erythropoïèse, ou ASE.

2. Causes

L'insuffisance rénale chronique terminale s'accompagne souvent d'une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative dont les causes sont multiples.

a. Déficit en EPO

Il y a tout d'abord une anémie par déficit en EPO puisque le rein ne la fabrique plus suffisamment.

La rétention de toxines urémiques amplifie ce déficit en diminuant la durée de vie des hématies et en inhibant l'érythropoïèse. Ce phénomène est corrigé en partie lorsque débute l'épuration extrarénale et l'élimination de ces toxines.

b. Carence martiale

L'anémie est également due à une carence en fer qui peut être causée par plusieurs facteurs que nous allons développer.

- Par carences alimentaires

Le fer est en grande partie apporté par l'alimentation mais l'insuffisance rénale est fréquemment associée à une dénutrition chronique. Celle-ci est causée, en premier lieu, par des apports caloriques insuffisants, principalement en protéines, renforcée par la fonte musculaire évoquée précédemment.

De nombreux facteurs anorexigènes tels que les médicaments, l'urémie ou des facteurs socio-psychologiques sont responsables du manque d'appétit ressenti par les patients [47].

Tableau VIII : Principales causes de dénutrition chez le patient dialysé [47].

<i>Facteurs anorexigènes</i>	<i>Facteurs cataboliques et pertes accrues</i>
Toxicité urémique Régime inadéquat Médicaments multiples Complications associées : hospitalisation Facteurs environnementaux : sociaux, psychologiques Facteurs liés à l'hémodialyse : instabilité cardio-vasculaire, troubles digestifs	Acidose métabolique Complications cardio-vasculaires Complications infectieuses Inflammation Pertes dans le dialysat : glucoses, acides aminés, vitamines...

- Par pertes sanguines

On observe des pertes de sang, dues notamment aux nombreux branchements/débranchements lors des séances de dialyse, mais aussi aux fréquentes prises de sang effectuées. On constate également des pertes de sang occultes au niveau

gastro-intestinal. C'est pour cela qu'avant toute initiation de traitement par EPO on évalue les réserves en fer [48].

- Par un état inflammatoire

L'IRC terminale est un état inflammatoire chronique causé, en partie, par des troubles de l'hémostase, une diminution des défenses anti-oxydantes de l'organisme et l'hémodialyse.

Un état pro-thrombotique coexistant, de manière paradoxale, avec une tendance hémorragique est fréquemment constaté chez les patients. Ces anomalies de l'hémostase semblent être étroitement liées à un état inflammatoire accru [49].

L'insuffisance rénale réduit l'activité anti-oxydante du plasma. Le stress oxydant, fréquemment associé à l'inflammation, apparaît bien avant le stade terminal mais la dialyse l'accroît.

L'interaction entre le sang et la membrane d'hémodialyse ou la qualité de l'eau utilisée sont considérées comme potentielles causes d'induction de l'inflammation [50].

Cet état inflammatoire induit la production d'hepcidine, petit peptide, intervenant dans la régulation du métabolisme du fer. Lorsqu'il est produit en grande quantité, il empêche l'absorption intestinale ainsi que le recyclage du fer, créant une carence martiale fonctionnelle [51].

3. Traitements de l'anémie

Si l'anémie est sévère (< 7 g/dL), il faut effectuer en urgence une transfusion de culots globulaires ; cela survient souvent en cas d'hémorragie intense [52].

Avant toute initiation de traitement, on identifie la cause ; Il n'y a pas d'instauration de traitement par Agents Stimulant de l'Erythropoïèse sans que les autres causes d'anémie pouvant être traitées n'aient été évincées.

Un bilan complet est alors prescrit :

- Analyse du VGM,
- Dosage des réticulocytes,
- Dosage de la vitamine B12 et folates,
- Bilan martial : ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine,

- Dosage de la parathormone,
- Dosage de la CRP, marqueur de l'inflammation,
- Recherche de deux diagnostics différentiels : hypothyroïdie et gammapathie monoclonale.

Des signes cliniques de saignements extériorisés et des signes biologiques d'hémolyse sont également recherchés. Une fois ces examens effectués, le traitement adéquat peut être mis en place [53].

a. Les ASE ou EPO recombinantes

On distingue quatre types d'EPO qui se différencient par leur demi-vie. Certaines EPO ont une action durant plusieurs semaines tandis que d'autres ont une action de quelques jours.

Il existe :

- L'époétine alpha (EPREX[®][54], BINOCRIT[®] [55], ABSEAMED[®] [56], EPOETIN ALFA HEXAL[®]),
- L'époétine beta (NEORECORMON[®] [57]),
- L'éthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta (MIRCERA[®] [58]),
- La darbepoétine (ARANESP[®] [59]),
- L'époétine zeta (RETACRIT[®] [60], SILAPO[®]),
- L'époétine theta (EPORATIO[®] [61]).

BINOCRIT[®], ABSEAMED[®] et RETACRIT[®], EPOETIN ALFA HEXAL[®] et SILAPO[®] sont des médicaments dits « biosimilaires » de l'EPREX[®]. Cela signifie qu'ils sont similaires à un médicament biologique, issu ou dérivé d'une cellule vivante, mais qu'il y a trop de variabilité au cours de la fabrication pour qu'ils soient qualifiés d'identiques ou de « génériques ».

Le choix de la prescription initiale revient au praticien et l'interchangeabilité entre deux médicaments biosimilaires doit être évitée en cas de traitement déjà initié. Elle peut toutefois être envisagée en respectant certaines règles :

- Le patient doit être informé de cette possible interchangeabilité et donner son accord.
- Une surveillance clinique adéquate doit être mise en place pendant le traitement.
- Une traçabilité des produits utilisés doit être garantie [62].

Les EPO recombinantes se présentent sous formes de seringues injectables par voie intraveineuse ou sous-cutanée. La voie intraveineuse est privilégiée car elle permet une injection au cours de la dialyse, ce qui est plus confortable pour le patient. En revanche, chez le patient non hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, la voie sous-cutanée est recommandée afin de préserver le capital veineux du patient [63].

BINOCRIT® et ABSEAMED® peuvent être administrés uniquement par voie IV en raison d'un risque d'érythroblastopénie majoré [64]. Il s'agit d'une pathologie auto-immune présentant un hémogramme avec des réticulocytes absents ou effondrés contrairement aux plaquettes et aux leucocytes, normaux [65]. Lors de l'injection sous-cutanée, l'organisme peut fabriquer des anticorps anti-érythropoïétine, injectée ou endogène, qui inhibent la fabrication des précurseurs des globules rouges [66]. L'hémoglobine chute alors brutalement et nécessite des transfusions régulières[63].

Les Résumés des Caractéristiques des Produits définis par l'AMM des médicaments précisent la dose et la fréquence des injections.

Une supplémentation par ASE est prescrite chez tout patient insuffisant rénal ayant un taux d'hémoglobine ≤ 10 g/dL lors de deux prises de sang réalisées à 15 jours d'intervalle. Il faut également que l'anémie s'accompagne de symptômes gênants type asthénie, dyspnée ou encore angor. La valeur cible à atteindre est entre 10 et 12 g/dL.

Le traitement se compose de deux phases : une phase correctrice et une phase d'entretien.

- Lors de la phase correctrice, l'objectif est d'augmenter le taux d'hémoglobine de 1 à 2 g/dL maximum par mois jusqu'au seuil attendu.
- En phase d'entretien, le taux d'hémoglobine est surveillé toutes les semaines puis tous les mois. La posologie est adaptée en fonction des variations intra-individuelles [63].

Une réponse incomplète aux ASE peut être le signe d'une carence en fer et/ou d'une maladie infectieuse [53].

b. Supplémentation en fer

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, l'absorption du fer est considérablement diminuée, les réserves s'épuisent durant la dialyse et un état inflammatoire modifie la régulation du métabolisme du fer. Il est donc courant de constater une carence martiale. La supplémentation en fer chez le sujet dialysé et traité par ASE est obligatoire pour atteindre ou conserver les valeurs cibles d'hémoglobinémie. L'instauration du traitement chez l'adulte

se fera lorsque le Coefficient de saturation de la transferrine est < 30 % et que la ferritine est ≤ 500 ng/mL. En pédiatrie, ces valeurs seront respectivement < 20 % et ≤ 100 ng/mL.

Valeurs cibles du traitement martial :

- Ferritinémie : entre 100 et 200 ng/mL
- Coefficient de Saturation de la transferrine : > 20 %
- Pourcentage de globules rouges hypochromes < 2,5%
- Concentration corpusculaire des réticulocytes : 35 pg/cellule

Cette supplémentation peut se faire par voie orale ou par voie intraveineuse. Cette dernière sera privilégiée au cours de la dialyse. La dose administrée est de 25 à 150 mg/semaine. Le traitement est interrompu lorsque la ferritinémie est > 500 µg/L et que le coefficient de saturation de la transferrine est > 30 %. Après l'arrêt du traitement, un dosage régulier de la ferritinémie doit être mis en place [53], [63], [67].

c. Les transfusions

Un traitement de l'anémie par transfusion doit être évité au maximum devant le risque d'induire une allo-immunisation anti-HLA pour les patients en attente de greffe, augmentant considérablement le risque de rejet en cas de transplantation.

Une transfusion ne permet qu'une correction partielle et ponctuelle de l'anémie et ne doit être employée qu'en cas d'anémie aiguë, par exemple une hémorragie, ou symptomatique, par exemple une crise angor, de dyspnée, associée à un facteur de risque comme le diabète ou l'insuffisance cardiaque [48]. Le seuil à partir duquel la transfusion est indiquée est un taux d'hémoglobine < 7 g/dL [52].

A tous ces traitements s'ajoute bien entendu une lutte contre la dénutrition et/ou la malnutrition et parfois une supplémentation en vitamines C, vitamine B12 et acide folique s'avère efficace.

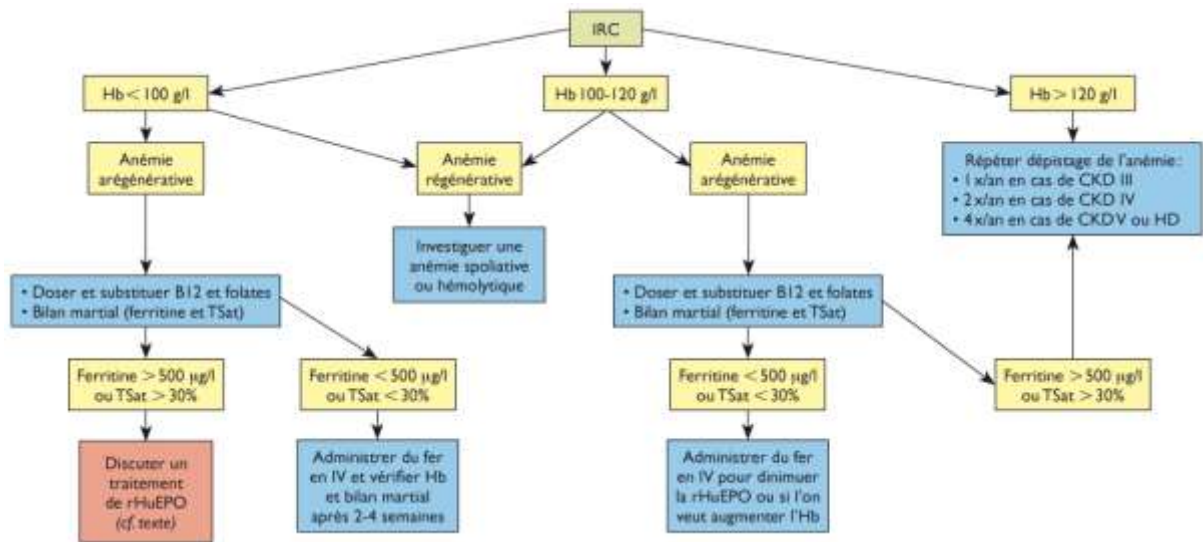


Figure 13: Prise en charge de l'anémie [68]

II. Le métabolisme du fer

Le fer (Fe) est un élément chimique de numéro atomique 26. C'est un métal gris de structure cristalline avec 26 électrons, 26 protons et 30 neutrons. Sa masse est de 9.352×10^{-26} kg. Dans le tableau périodique des éléments, il se situe au niveau du bloc d et de la quatrième période. Il appartient au groupe des *métaux de transition*, c'est-à-dire les éléments possédant une sous couche **d** incomplète ou pouvant former un cation possédant une sous couche **d** incomplète [69]. La particularité de ce groupe est que ses composants peuvent former des ions avec une grande variété d'états d'oxydation.

Le fer est un excellent catalyseur, il possède des propriétés d'oxydo-réductions et il peut se lier avec la plupart de ses voisins comme le cobalt, le nickel ou encore le manganèse. Il est capable de fixer l'oxygène et de ce fait, s'oxyder en sa présence en oxyde de fer(II) ou oxyde ferreux FeO, oxyde de fer(III) ou oxyde ferrique FeO₂ ainsi qu'en oxyde de fer(II,III) ou oxyde magnétique Fe₃O₄. En solution aqueuse, le fer se trouve sous forme ionique avec 2 valences : Fe²⁺ (ion Fer(II) ou ferreux) et Fe³⁺ (ion Fer(III) ou ferrique) [70].

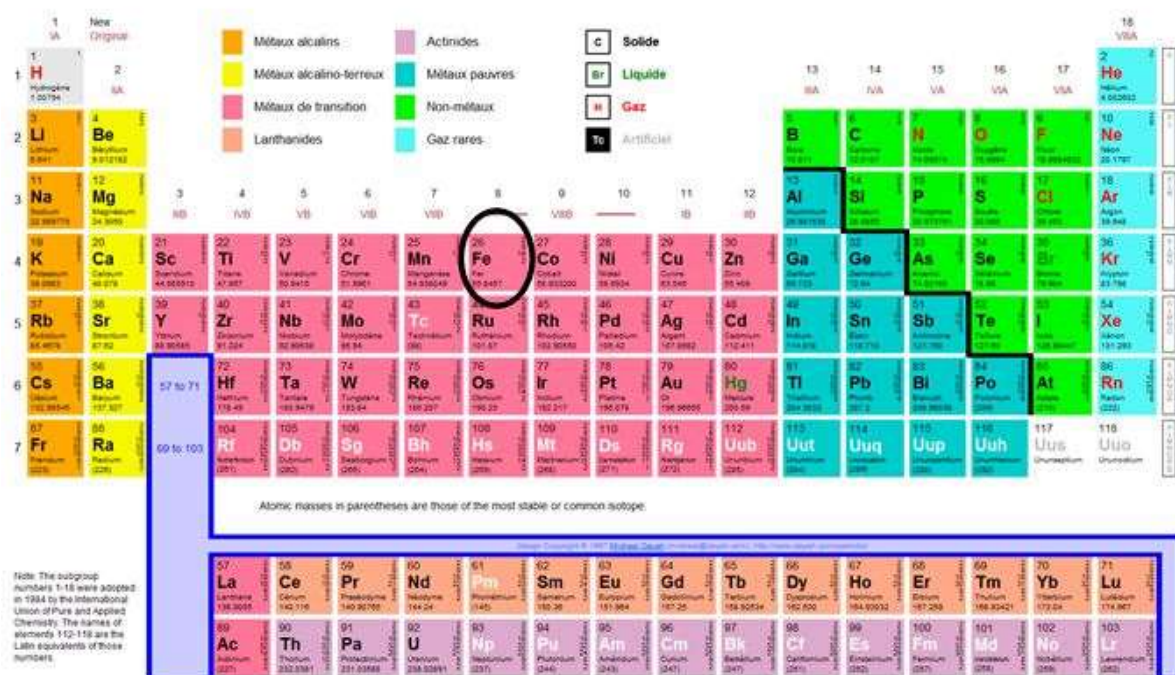


Figure 14: le fer au sein du tableau périodique des éléments [71].

Sa capacité à se lier à l'oxygène est primordiale pour l'organisme. En effet, le fer entre dans la composition de l'hémoglobine, protéine assurant le transport de l'oxygène aux différents organes [70].

A. L'absorption

1. Les apports

L'organisme contient 50mg/kg de fer chez l'homme et 35mg/kg de fer chez la femme soit 2 à 6 grammes. Les pertes s'élèvent à 1 à 2 mg par jour. Ces pertes sont compensées par un apport journalier de 10 à 15 mg de fer, principalement alimentaire. Les aliments riches en fer sont les viandes, surtout le foie et les abats, les huitres, les pois chiches, le chocolat et les céréales [1][2].

Il ne faut pas oublier l'importance de la biodisponibilité du fer présent dans les aliments. On distingue deux types de fer : le fer héminique, lié à l'hème, que l'on retrouve dans la viande et qui correspond à 10% des apports et le fer non-héminique, généralement libre, représentant 90% des apports, que l'on trouve dans les œufs, les légumes et les légumineuses. Le fer héminique a une biodisponibilité de 25% et son absorption n'est pas influencée par les autres aliments contrairement au fer non-héminique ayant une biodisponibilité inférieure à 5% [1].

L'absorption est modulée par l'acidité de l'estomac. En effet, un pH gastrique acide augmente l'absorption car les sécrétions gastriques libèrent le fer des complexes auxquels il est lié.

L'acide ascorbique facilite l'absorption du fer non-héminique car il forme avec lui un chélate soluble à pH faible ainsi qu'au pH intestinal [72]. Cet effet inducteur est moins important au-delà de 100 mg d'acide ascorbique consommé durant le repas.

Il en est de même pour l'acide citrique et l'acide succinique mais à un plus faible degré.

L'absorption du fer est multipliée par 2 ou 3 lors de la consommation simultanée de tissus animaux, viande ou poisson : 1 g de viande aurait un effet équivalent à 1 mg d'acide ascorbique [73]

A l'inverse, un pH basique, le jaune d'œuf, les pansements gastriques, l'argile, les phosphates, les tanins du thé et à dose moindre du café, inhibent l'absorption du fer.

Ces tanins forment avec le fer des précipités de tannate de fer, insolubles. Il en est de même pour le jaune d'œuf, composé phosphaté qui forme du phosphate ferrique. Cet effet est augmenté par la consommation simultanée de calcium formant un complexe calcium-phosphate [72].

Le métabolisme du fer est très rapide puisqu'on le retrouve dans les globules rouges seulement deux heures après l'absorption.

Seulement 10 à 15% du fer alimentaire est absorbé. Cette absorption a lieu au niveau des cryptes de la bordure en brosse des entérocytes de la muqueuse intestinale, c'est à dire au niveau du pôle apical de l'entérocyte.

Pour être absorbé, le fer doit être sous sa forme ferreuse : Fe^{2+} et généralement il est sous sa forme ferrique Fe^{3+} . La réduction s'effectue par une ferriréductase membranaire appartenant à la famille des cytochromes b561, appelée Duodenal Cytochrome B, ou Dcytb, localisée dans la membrane apicale des entérocytes de l'intestin.

Le passage de la bordure en brosse de l'intestin se fait par le biais du récepteur DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) associé à une protéine DAP [74]. Le fer atteint alors le pôle baso-latéral de l'entérocyte puis il est exporté vers le plasma par le biais d'une protéine : la ferroportine.

Cette protéine de 62 kDa est exprimée principalement dans les villosités des entérocytes matures et dans les macrophages du foie et de la rate [75].

Une fois absorbé, une partie du fer sera accumulée en tant que réserve dans le compartiment de stockage alors qu'une autre partie rejoindra le compartiment fonctionnel. En fonction des besoins de l'organisme, la transferrine assure le passage entre ces deux compartiments.

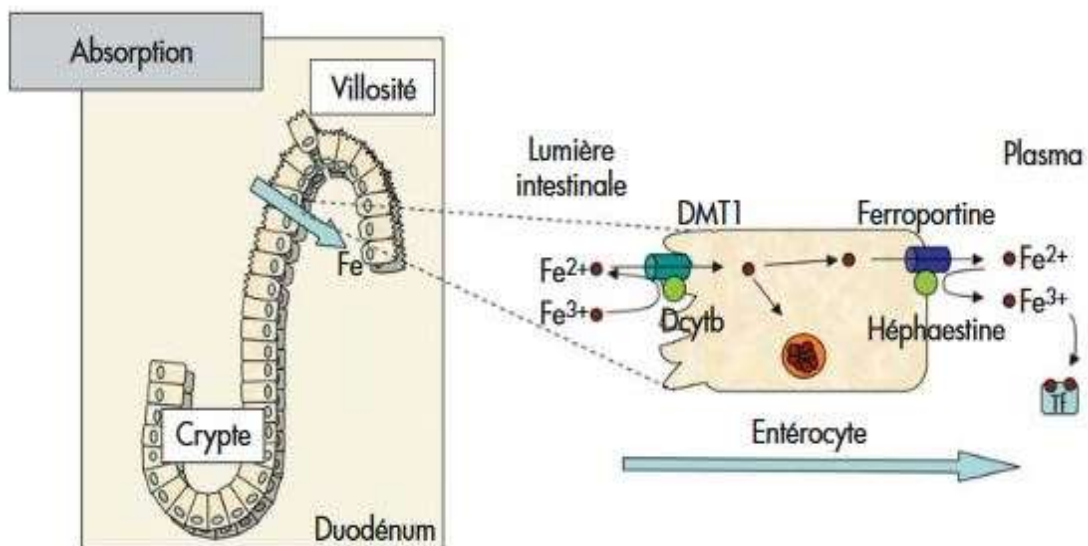


Figure 15: Absorption du fer au niveau intestinal [76]

a. Le compartiment de stockage

Le compartiment de stockage représente environ 30% du fer, soit 1 500 mg. Le fer est principalement accumulé au niveau du foie, de la rate, de la moelle osseuse et des muscles squelettiques. Il existe 2 protéines de stockage : la ferritine et l'hémosidérine.

- La ferritine

La ferritine se compose d'un noyau cristallin entouré d'une coque protéique. Lorsqu'elle ne contient pas de fer, il s'agit d'une molécule appelée apoferritine. Une apoferritine est constituée de 24 de sous-unités de 2 types différents : des sous unités lourdes H et des sous unités légères L. La proportion en sous unités H et L varie constamment mais on observe plutôt des apoferritines composées principalement de chaînes H au niveau du cœur alors que les apoferritines à dominance de chaînes L se logent plutôt dans le foie.

La sous-unité H possède une ferroxidase qui oxyde le fer ferreux en fer ferrique de façon à l'internaliser [77]. L'apoferritine devient alors ferritine, macromolécule d'au moins 440 kDa. Une molécule d'apoferritine peut contenir 4 000 à 4 500 atomes de fer ce qui correspond à 23% de sa masse [78].

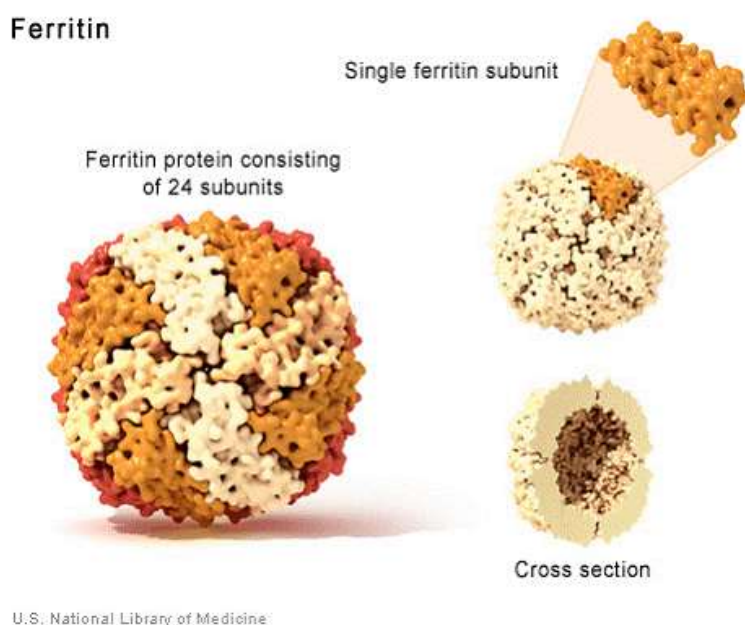


Figure 16: Ferritine [79]

- L'hémosidérine

L'hémosidérine est une forme de réserve peu intéressante car insoluble et non mobilisable en cas de besoin. Il s'agit d'une accumulation de fer au niveau de la ferritine ayant dénaturé son enveloppe. Son aspect est semblable à des granules intracellulaires jaunâtres [1]. On la retrouve principalement dans les lysosomes, les monocytes et les macrophages au niveau du système réticulo-endothélial. L'hémosidérine est présente en cas d'apports en fer importants car elle permet un stockage supplémentaire [80].

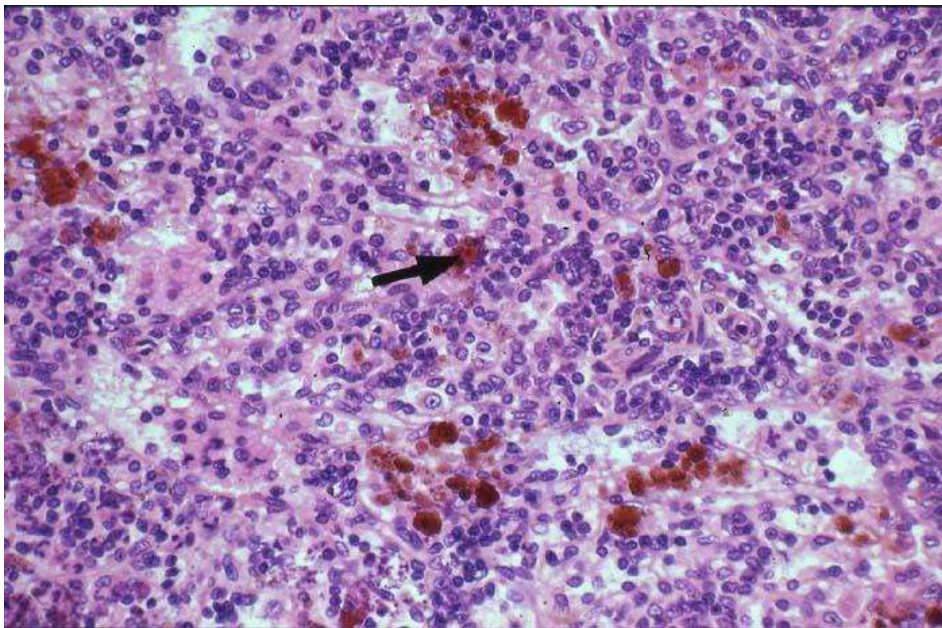


Figure 17: Observation d'hémosidérine au microscope au sein de macrophages dans une coupe de rate [81]

b. Le compartiment fonctionnel

Au sein du compartiment fonctionnel, le fer est lié à des protéines essentielles telles que l'hémoglobine et la myoglobine.

- L'hémoglobine

L'hémoglobine est une chromoprotéine assurant le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus par le biais de la circulation sanguine. Cette protéine est formée d'une partie protéique : la globine (96%) et d'un groupement prosthétique : l'hème (4%) commun à toutes les hémoglobines.

Chez l'adulte, l'hémoglobine est un tétramère composé essentiellement de 2 globines alpha et 2 globines bêta. Elle est synthétisée au niveau de l'érythrocyte immature dans la moelle osseuse et elle contient 70% du fer total de l'organisme.

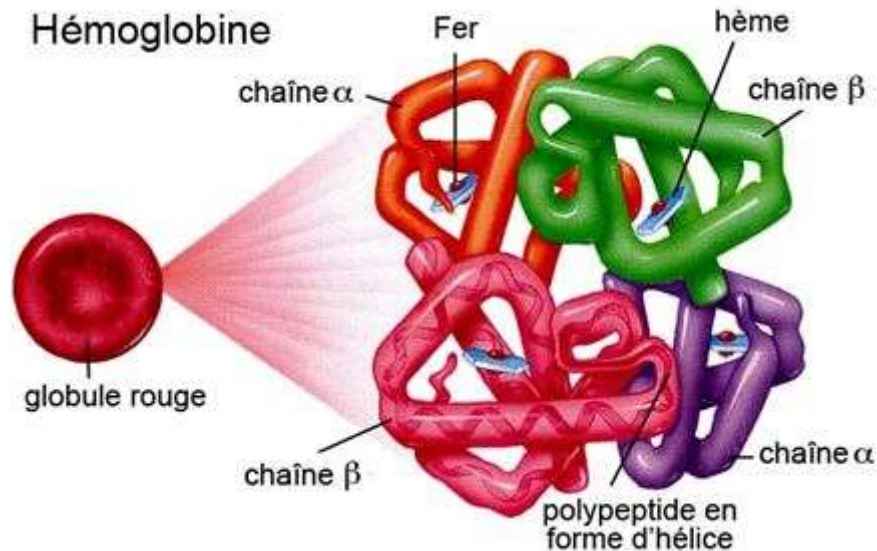


Figure 18: Schéma de l'hémoglobine [82]

La formation de l'hémoglobine débute par la synthèse de protoporphyrine qui a lieu dans la mitochondrie. Il s'agit de l'assemblage d'une molécule de succinyl coenzyme A avec la glycine, un acide aminé, qui conduit à la formation d'acide aminolévulinique. Deux molécules de cet acide forment un noyau pyrrole appelé porphobilinogène. Quatre molécules de porphobilinogène conduisent à la formation d'uro, puis copro puis protoporphyrine. Celle-ci a la particularité de se lier à des métaux. L'association de cette protoporphyrine avec un atome de fer forme l'hème qui peut alors se lier à une protéine de globine et donner l'hémoglobine. Le fer est le site de fixation de l'oxygène et l'hémoglobine se nomme alors oxyhémoglobine [45].

- La myoglobine

La myoglobine est un pigment respiratoire localisé dans les muscles squelettiques. Cette protéine est semblable à l'hémoglobine puisqu'elle se compose également d'un groupe hémique protoporphirique lié au fer. Elle peut de la même manière s'oxygéner et se désoxygéner. La différence majeure est qu'il s'agit d'une protéine monomérique et non tétramérique.

Sa fonction principale est d'assurer la disponibilité de l'oxygène au muscle en le stockant.

- Le fer au sein des cytochromes

Le fer joue un grand rôle dans le transport des électrons au sein des cytochromes qui sont des coenzymes de la chaîne respiratoire. Ils sont constitués d'une porphyrine et d'un atome de fer ou de cuivre.

c. L'élément de transfert : la transferrine

Comme dit précédemment, le passage du fer entre le compartiment de stockage et le compartiment fonctionnel est assuré par une bêta-globuline plasmatique sécrétée par les lymphocytes et appelée transferrine. Cette dernière est synthétisée au niveau du foie, en fonction des besoins en fer.

C'est une glycoprotéine, d'environ 80 kDa, composée de deux lobes pouvant lier deux atomes de fer ferrique car elle possède deux sites de fixation situés sur chacun de ses deux lobes. Elle a la particularité d'être saturée en fer à hauteur de 30% [83]. Afin de s'associer à la transferrine, le fer doit être oxydé en Fe^{3+} . Cette étape, assurée par une ferroxidase plasmatique cuivre-dépendante appelée ceruloplasmine, est catalysée par une protéine nommée héphaestine [84].

Lorsqu'une cellule a besoin de fer, elle exprime des récepteurs spécifiques pour capter la transferrine : le TfR-1, surtout au niveau des précurseurs médullaires érythroblastiques, et TfR-2, au niveau des hépatocytes. La transferrine a une affinité moindre pour le TfR-2.

La cellule capte alors le complexe transferrine liée au récepteur à la transferrine par endocytose. Le fer est récupéré par une acidification de l'endosome créée par les pompes à protons ; il peut alors être dissocié de la transferrine [85]. Une fois libérée de son fer, la transferrine et son récepteur sont recyclés en surface. Le récepteur est alors à nouveau disponible pour une nouvelle endocytose.

2. Les pertes

Les pertes physiologiques en fer s'élèvent à environ 1 à 2 mg par jour. Elles sont augmentées chez la femme en période de menstruations et chez tous les individus en cas de saignements.

L'élimination est principalement digestive, par le biais des selles mais elle s'effectue aussi par desquamation de la peau et des muqueuses ainsi que par voie urinaire.

Les pertes sont faibles car le cycle du fer est un cycle fermé. Le fer provenant de la destruction des globules rouges au niveau du système réticulo-endothélial, soit environ 25 mg par jour, est recyclé par les macrophages et directement capté par la transferrine qui le transporte vers la moelle osseuse afin de contribuer à la fabrication de nouvelles molécules d'hémoglobine [1]. Il peut également être stocké dans les macrophages associé à la molécule de ferritine.

Les pertes en fer ont été mesurées grâce à l'utilisation d'un isotope radioactif : le ^{55}Fe . Cet isotope a une demi-vie longue de 2,7 ans et a permis d'étudier l'élimination martiale sur une période de plusieurs années. Selon les études publiées en 1968 [86], pour un poids corporel moyen, un individu de sexe masculin perdrait environ 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$, soit 0.95 mg +/- 0.3 par jour pour un homme blanc type américain ; 0.90 +/- 0.31 pour un homme métisse type vénézuélien et 1.02 +/- 0.22 pour un homme indien ou sud-africain.

Au sein de ces pertes, on dénombre 0.6 mg éliminées dans les selles, 0.2 à 0.3 mg par desquamation et 0.1 mg dans les urines. La limite de cette étude est principalement le sexe. En effet, elle ne s'intéresse qu'aux individus masculins, d'ethnies et de conditions sociales variées. C'est pourquoi, une étude complémentaire intitulée « Body iron excretion by healthy men and women » est parue en 2009 incluant le sexe féminin [87]. Les sujets étudiés sont : 19 femmes en âge de procréer, dont 4 prenant une contraception, 5 femmes ménopausées et 29 hommes.

Selon les résultats, on constate une perte de 1.18 mg/jour chez l'homme, 0.99 mg/j chez la femme ménopausée, semblable aux hommes, et 1.58 mg/j chez les femmes en âge de procréer. Les femmes sous contraception ont été évincées des tests au cours de l'étude car cela faussait les résultats, certains contraceptifs diminuant le volume des règles. Il a également été constaté que le taux d'excrétion du fer varie en fonction du poids et de la surface corporelle car la desquamation est plus importante chez des individus en surpoids.

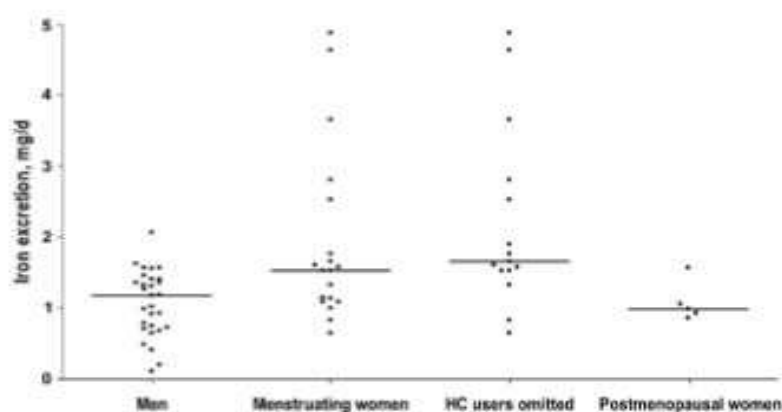


Figure 19: Résultats de l'étude [87]

B. La régulation

L'homéostasie du fer est soumise à une fine régulation. Un contrôle au niveau de l'absorption intestinale et du recyclage macrophagique est mis en place afin de moduler la disponibilité du fer en cas de carence ou de surcharge.

Il y a deux protéines actrices majeures de ce phénomène : la protéine HFE, ou High FER, et l'hepcidine.

1. La protéine HFE

La protéine HFE est une protéine transmembranaire couplée à une β 2-microglobuline qui s'exprime au niveau des cryptes des entérocytes de l'intestin, au contact du sang. Son rôle dans la régulation du fer est de se lier au récepteur à la transferrine. Il y a alors compétition avec la transferrine au niveau de ce récepteur et le fer ne peut plus pénétrer à l'intérieur de la cellule. Elle inhibe également la libération du fer par les macrophages [88].

En fonction des besoins ou des surcharges en fer, la protéine HFE est réprimée ou exprimée et il en est de même pour le récepteur DMT1 permettant le passage du fer au travers de la bordure en brosse de l'intestin. Quand HFE est exprimée, DMT1 est inhibé et inversement [80].

2. L'hepcidine

L'hepcidine est un peptide hormonal de 25 acides aminés et de 2,8 kDa, produit par le foie, circulant dans le plasma et que l'on retrouve dans les urines. Son rôle a été découvert au début des années 2000 et depuis il est appelé « ferostat » de notre organisme. Sa mission est de maintenir l'équilibre du fer en contrôlant son absorption intestinale ainsi que son recyclage par le Système Réticulo-endothélial, ou SRE [51].

L'hepcidine se lie à la ferroportine, protéine permettant le passage du fer à travers la cellule ; celle-ci ne peut donc plus laisser passer le fer. La ferroportine est alors internalisée puis détruite avec son ligand. Lorsque l'organisme est anémié, en hypoxie ou en manque de fer, l'hepcidine est peu induite et la ferroportine peut laisser le fer sortir de la cellule et circuler dans le plasma [89].

A l'inverse, lorsque l'organisme est saturé en fer, l'hepcidine est induite afin d'éviter une éventuelle surcharge en fer, appelée hémossidérose.

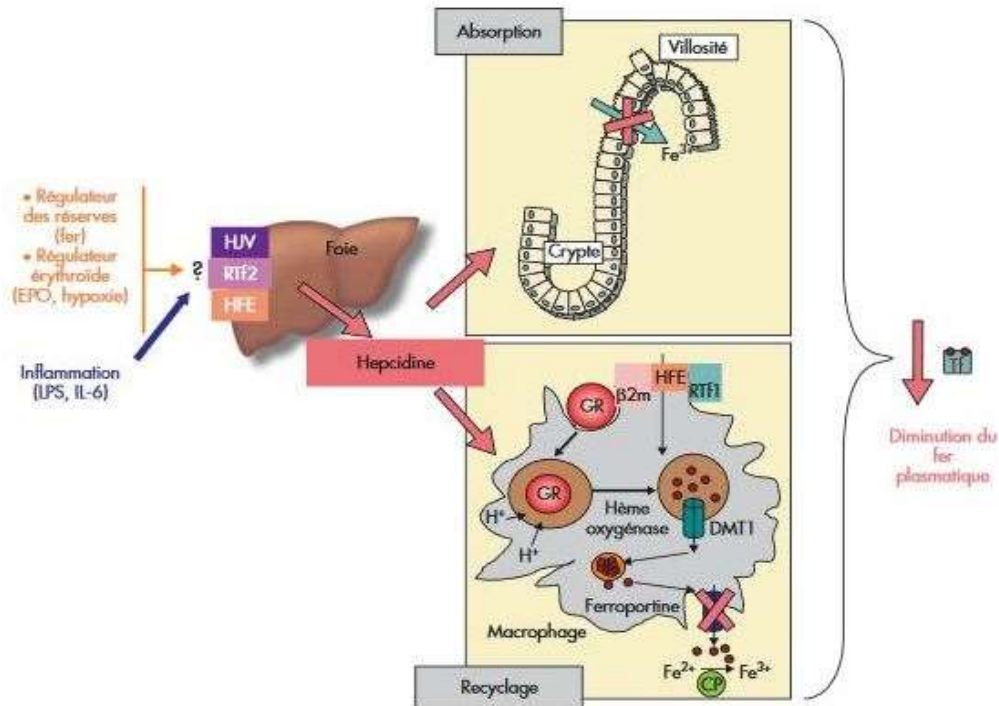


Figure 20: Régulation du fer par l'hepcidine [76]

Elle est également fortement induite en cas d'inflammation provoquant souvent une anémie ferriprive ; on parle alors d'anémie de type inflammatoire. L'urémie est un état inflammatoire chronique et l'on constate chez les patients souffrant d'IRC une augmentation des protéines de l'inflammation : interleukines et cytokines. Ceci expliquerait une plus grande production de ce peptide et à terme une anémie et/ou une hyposidérémie [51].

Une étude, parue en mai 2004, met en évidence la présence, en quantité plus importante, de pro-hepcidine, précurseur de l'hepcidine chez les patients souffrant d'IRC. Le taux de pro-hepcidine passe de 106,2 ng/mL chez un individu sain à 148,1 ng/mL chez un individu atteint d'IRC [90].

3. Le système IRP/IRE

Les protéines appelées IRP (Iron Regulatory Protein) permettent un maintien de l'homéostasie du fer mais au niveau cellulaire. Il en existe 2 types : IRP1 et IRP2. Elles ont une certaine affinité pour l'IRE (Iron Responsive Element) qui est une zone spécifique de l'ARNm contenant des séquences régulatrices présentes notamment sur les sous-unités H et L de la ferritine, le récepteur de la transferrine, le récepteur DMT1 ainsi que sur la ferroportine.

En situation de carence martiale, l'IRP se lie à l'IRE entraînant la stabilisation de l'ARNm de TfR1 et du DMT1, favorisant leur traduction, et l'inhibition de la traduction de l'ARNm de la ferritine et de la ferroportine. Il en résulte une augmentation du taux de fer fonctionnel grâce à la liaison de la transferrine à ses nombreux récepteurs tandis que le stockage n'est plus autorisé.

A l'inverse, en cas de surcharge ou de quantité suffisante en fer, l'IRP ne se lie pas à l'IRE et l'ARNm de TfR1 est dégradée. Il n'y a donc plus de liaison avec la transferrine. La translation de l'ARNm de la ferritine et de la ferroportine n'est plus inhibée et le fer est alors stocké et exporté [84],[85].

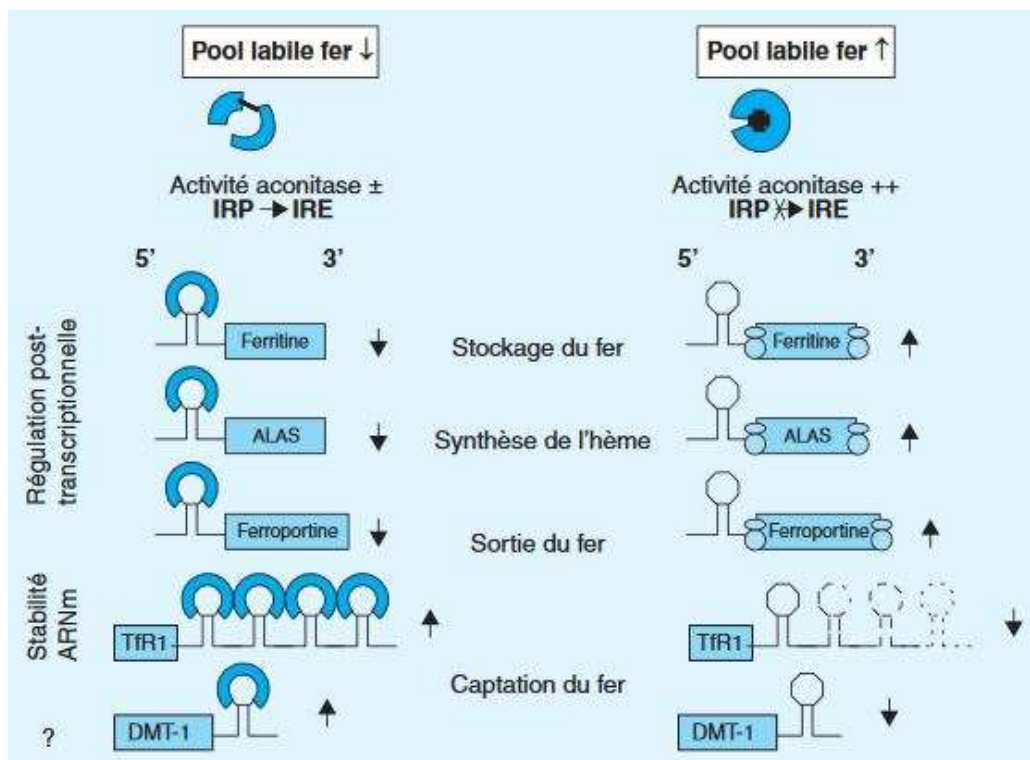


Figure 21 : Régulation du métabolisme cellulaire du fer par le couple IRP/IRE [92]

C. Marqueurs et dosages du fer

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), les examens à réaliser en cas de suspicion de carence martiale sont : dans un premier temps le dosage de la ferritine sérique. Si les valeurs sont diminuées, une carence en fer est avérée. En cas de valeurs normales ou élevées mais également de forte présomption de carence ou de la présence d'un état inflammatoire type insuffisance rénale chronique, le fer sérique et la transferrine doivent être dosés ensemble car on ne dose jamais le fer seul [93].

Ces deux valeurs permettent d'obtenir le CS ou Coefficient de Saturation de la transferrine grâce à la formule :

$$CS = \frac{Fer}{(Transferrine \times 25)} \times 100$$

CS = Coefficient de Saturation en %

Fer = fer sérique en $\mu\text{mol/L}$

Transferrine = en g/L

Il s'agit là de la quantité en fer disponible. Les valeurs usuelles sont 20 % à 40 % chez la femme et 15 % à 35 % chez l'homme. Un CS inférieur à 15 % démontre une carence en fer ; le taux normal moyen est de 30%.

Ces analyses doivent être effectuées le matin, à jeun. Si plusieurs dosages sont prévus, il est recommandé de standardiser les prélèvements en choisissant toujours le même laboratoire [80], [93].

Tableau IX : Valeurs usuelles de référence[36]

Analyse (technique de mesure)	Milieu biologique	Sexe – âge	Valeurs usuelles Unité		Facteur de conversion SI – Unité conventionnelle
Fer	P R S	Nv né	10 à 36 $\mu\text{mol/L}$		$\mu\text{mol/L} \times 55,55 =$ $\mu\text{g/L}$
		N	9 à 20 $\mu\text{mol/L}$		
		E	11 à 24 $\mu\text{mol/L}$		
		A	F 9 à 30 $\mu\text{mol/L}$	H 12 à 30 $\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{mol/L} \times 5,555 =$ $\mu\text{g/\%}$
Ferritine	S	Nv né < 24 h	50 à 400 $\mu\text{g/L}$		
		Nv né > 24 h et N < 1 mois	90 à 600 $\mu\text{g/L}$		
		N 1 à 2 mois	140 à 400 $\mu\text{g/L}$		
		N 2 à 6 mois	40 à 220 $\mu\text{g/L}$		
		N > 6 mois et E	15 à 80 $\mu\text{g/L}$		
		A	F 20 à 150 $\mu\text{g/L}$	H 30 à 300 $\mu\text{g/L}$	

Transferrine	S	Nv né	1,70 à 2,80 g/L	mg/L x 25 = µmol/L
		E < 4 ans	1,70 à 3,50 g/L	
		E RA	2,20 à 4,0 g/L	
		A > 60 ans	1,8 à 3,1 g/L	

P : Plasma S : Serum Nv né : nouveau né N : nourisson E : enfant A : adulte
H : Homme F : Femme

On peut également effectuer une coloration de la moelle osseuse au bleu de Prusse pour mettre en évidence les dépôts d'hémosidérine, absents en cas de carence [80].

D. Modifications du métabolisme du fer chez l'insuffisant rénal

L'insuffisance rénale au stade terminal influe sur le métabolisme du fer de plusieurs manières, tendant bien souvent à un état de carence.

1. Au niveau de l'absorption

L'absorption intestinale du fer se retrouve diminuée ; il n'est pas rare que le patient insuffisant rénal soit carencé. On observe également une inhibition de l'absorption causée lors de la mise en place des traitements par : inhibiteurs de la pompe à protons, chélateurs du phosphate.[94]

Comme expliqué précédemment, l'hepcidine induite dans l'insuffisance rénale chronique, empêche une absorption intestinale correcte du fer en bloquant son passage dans la cellule.

2. Au niveau des pertes

Lors des séances de dialyse, il y a des pertes de sang au niveau du dialyseur et du circuit extracorporel. De plus les nombreux actes de type prélèvements sanguins, poses de cathéters, interventions chirurgicales et d'éventuels saignements digestifs occultes peuvent se surajouter [80].

3. Au niveau de la régulation

L'insuffisance rénale par son caractère inflammatoire induit la production de cytokines. La régulation du fer est donc modifiée puisque ce dernier se retrouve séquestré par les macrophages du système-réticulo-endothélial afin de limiter son accès à d'éventuels

micro-organismes. Les marqueurs de réserve ont des valeurs normales alors que les valeurs des marqueurs du fer disponible sont diminuées.

Les valeurs de la CRP, protéine marqueur de l'inflammation, sont augmentées et la production d'hépcidine, protéine de type II de la phase aigüe de l'inflammation, est activée.

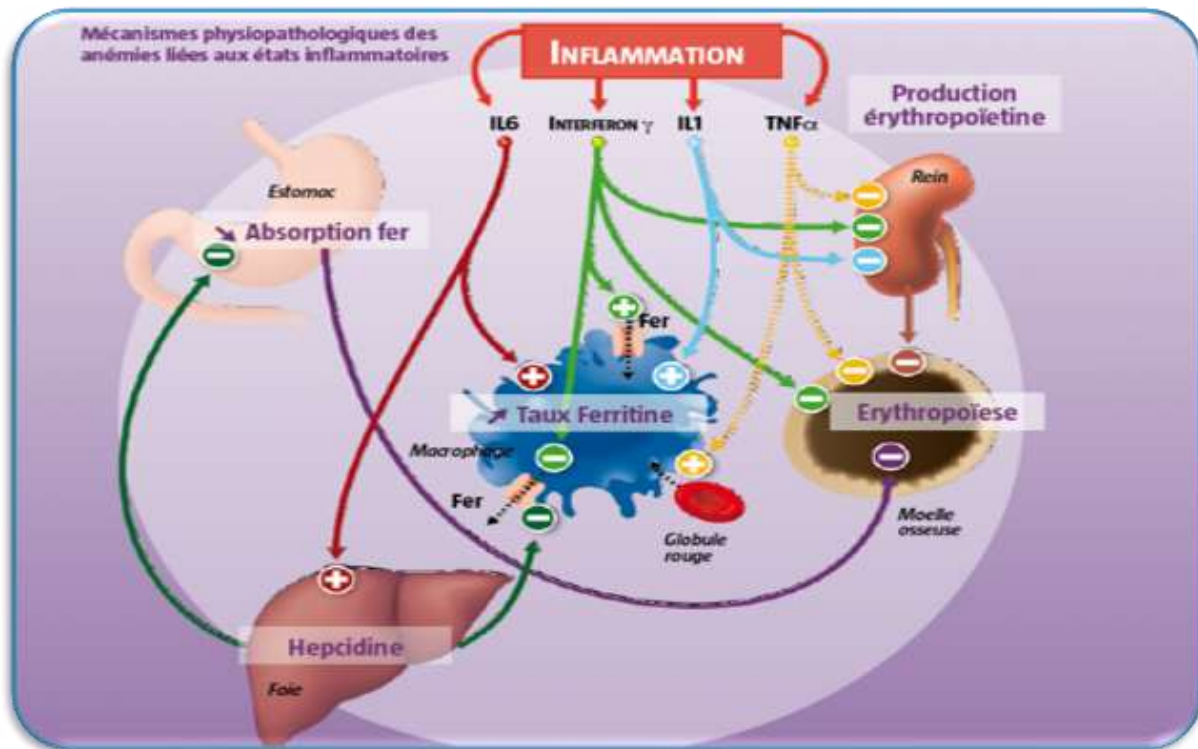


Figure 22: Mécanismes physiologiques des anémies liées aux états inflammatoires[95]

Partie 2 : Le fer sous forme médicamenteuse

I. Les différentes formes de fer médicamenteux

A. Le fer oral

1. Présentation

Actuellement, 11 spécialités médicamenteuses à base de fer en prise orale sont commercialisées en France. Elles se présentent sous forme de gélules, comprimés, poudre, ampoules ou encore sirops. Certaines sont complexées avec de la vitamine C, de l'acide folique, du cuivre ou du manganèse [96].

- Sous forme de gélules :

- ASCOFER[®] : ascorbate ferreux (245 mg) soit 33 mg de fer ferreux par gélule ; pour adultes et enfants de plus de 6 ans.
- TIMOFEROL[®] : sulfate ferreux (172,73 mg) soit 50 mg de fer ferreux + acide ascorbique (30 mg) ; pour l'adulte et enfant de plus de 12 ans[97]
- FER AP-HP[®] : sulfate ferreux heptahydraté (2,50 mg) soit 0,5 mg de fer. Réservé au nouveau-né et uniquement en pharmacie hospitalière.

- Sous forme de comprimés :

- FUMAFER 66 mg[®] : fumarate ferreux (200 mg) soit 66 mg en fer ferreux ; pour adulte et enfant à partir de 10 ans.
- INOFER 100 mg[®] : succinate ferreux (100 mg) soit 32,5 mg de fer ferreux + acide succinique (100 mg) ; pour l'adulte et enfant de plus de 6 ans.
- TARDYFERON 80 mg[®] : sulfate ferreux (256,30 mg) soit 80 mg de fer ferreux ; pour l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans
- TARDYFERON B9[®] : TARDYFERON 80 mg[®] avec supplémentation en acide folique. Ce médicament n'est plus remboursé par la sécurité sociale depuis septembre 2017.
- FERO-GRAD[®] vitaminé C 500 : sulfate ferreux (325 mg) soit 105 mg de fer + acide ascorbique (500 mg). Réservé à l'adulte.

- Sous forme de poudre :

- FUMAFER 33 mg/1g[®] : fumarate ferreux (100 mg) soit 33 mg en fer ferreux. Réservé à la femme enceinte et au nourrisson de 5 à 12 kg.

- Sous forme de sirop :
 - FERROSTRANE 0,68 %[®] : férédétate de sodium (237,5 mg/5 mL) soit 34 mg de fer. Indiqué chez le nourrisson dès 1 mois ainsi que chez l'adulte et l'enfant

- Solution buvable en ampoule à diluer dans l'eau :
 - TOT'HEMA[®] : Gluconate ferreux exprimé en fer (50 mg) + gluconate de manganèse exprimé en manganèse (1,33 mg) + gluconate de cuivre exprimé en cuivre (0,70 mg). Pour les nourrissons à partir de un mois, enfants et adultes. Ce médicament n'est pas remboursé par la sécurité sociale [98].

2. Classification ATC

Selon la Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique, on distingue :

B = Sang et organes hématopoïétiques

B03 = Préparations antianémiques

B03A = Préparations martiales

B03AA = Fer bivalent, préparations orales

B03AA02 = Fumarate ferreux (ex : FUMAFER[®])

B03AA07 = Sulfate ferreux (ex : TARDYFERON[®])

B03AA06 = Succinate ferreux (ex : INOFER[®])

B03AA10 = Ascorbate ferreux (ASCOFER[®])

B03AB = fer trivalent, préparations orales

B03AB03 = Férédétate de fer sodique (ex : FERROSTRANE[®])

B03AD = fer en association avec l'acide folique

B03AD03 = sulfate ferreux (ex : TARDYFERON B9[®])

B03AE = Fer dans d'autres associations

B03AE03 = Fer et polyvitamines (ex : TIMOFEROL[®])

B03AE10 = Associations diverses à base de fer (ex : TOT'HEMA[®]) [99]

3. Modalités de prescription

Les médicaments à base de fer oral ne sont pas soumis à prescription médicale sauf FERROSTRANE[®], pour son indication chez l'enfant.

A l'exception de TOT'HEMA[®], TARDYFERON B9[®] et FER AP-HP[®] qui ne sont pas remboursés, les différents fers oraux sont pris en charge par la sécurité sociale à hauteur de 65 %, sur prescription médicale. La durée d'un traitement est d'au moins 3 à 6 mois.

Le FER AP-AH[®] est un médicament réservé aux nouveau-nés et n'est disponible que dans les pharmacies à usage hospitalier.

4. Posologie et mode d'administration

Pour les formes sirop ou poudre, il est préférable de fractionner les prises tout au long de la journée. Chez le nourrisson, la prise se fera de préférence en dehors ou juste avant les biberons et chez l'adulte et l'enfant avant ou pendant le repas, en fonction de la tolérance digestive.

Lorsque le fer est associé à de l'acide ascorbique, la prise se fera le matin compte tenu de l'effet excitateur de la vitamine C.

Généralement on observe deux types de prescriptions : un traitement curatif en cas d'anémie et un traitement préventif. On recommande 100 à 200 mg de fer par jour en curatif et 50 mg par jour en préventif.

5. Contre-indications

Ces médicaments sont contre indiqués en cas de surcharge en fer surtout en présence d'anémie normo ou hypersidérémiques type thalassémies, anémies réfractaires ou anémies par insuffisance médullaire.

6. Effets indésirables

Les effets indésirables dus au fer oral sont peu nombreux mais fréquents et peuvent justifier l'arrêt du traitement. Le principal effet secondaire décrit est l'intolérance digestive se traduisant par des troubles intestinaux de type nausées, constipation, diarrhée. On constate habituellement une coloration noire des selles. Pour les formes buvables il peut même apparaître des taches foncées au niveau des dents, réversibles à l'arrêt du traitement.

De rares cas de réactions allergiques tels que des rashes cutanés ou réactions d'hypersensibilité, ont été rapportés [97].

B. Le fer injectable

1. Présentation

Le fer injectable au sens propre du terme n'existe pas ; il s'agit de « complexes de fer injectables ». Chaque complexe est unique et possède ses propres caractéristiques, effets indésirables et avantages [100]. Ils sont tous construits sur la même base : un noyau d'hydroxyde ferrique, c'est-à-dire le fer sous sa forme Fe^{3+} , entouré d'une coque de carbohydrates afin de le stabiliser. Cette coque de carbohydrates maintient les particules en suspension et permet la régulation du relargage du fer bioactif. Le but est de se rapprocher au maximum de la structure de la ferritine [101].

Les premiers fers injectables datent d'il y a plus d'un siècle et n'étaient utilisés qu'à très faibles doses car ils relâchaient trop de fer libre, toxique, dans l'organisme. Une avancée majeure a eu lieu en 1947 avec la chélation du fer en fer-saccharide, puis en 1954 avec l'encapsulation du fer avec du dextran de haut poids moléculaire. Les quantités injectées ont augmenté mais on a constaté l'apparition d'anticorps anti-dextran responsables de réactions allergiques de type anaphylactoides[102].

On retrouve 7 types de complexes :

- Le fer dextran de haut poids moléculaire
- Le fer dextran de bas poids moléculaire
- Le fer saccharose
- Le fer gluconate
- Le fer carboxymaltose
- Le fer polyglucose sorbitol carboxymethylester ou Ferumoxytol®
- Le fer oligosaccharide ou fer isomaltoside

Chacun a une stabilité plus ou moins élevée, un risque d'effets indésirables graves plus ou moins important et des modalités de prescriptions différentes puisque certains nécessitent une dose test en premier lieu.

Le fer injectable est utilisé avec précautions car il peut induire des effets indésirables graves jusqu'à mettre la vie du patient en danger.

Les effets indésirables jugés graves sont les suivants :

- Réaction allergique
- Œdème facial
- Urticaire
- Prurit
- Douleurs dorsales
- Douleur thoracique
- Tachycardie
- Hypotension
- Dyspnée
- Dépression respiratoire
- Nausées, vomissements
- Transpiration excessive

Les évènements indésirables pouvant mettre la vie du patient en danger sont les suivants :

- Arrêt cardiaque
- Réaction anaphylactique

2. Classification ATC

Selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique, on distingue :

B = Sang et organes hématopoiétiques

B03 = préparations antianémiques

B03A = Préparations martiales

B03AC = Fer, préparations parentérales [99]

3. Modalités de prescription

Depuis janvier 2014, et suite à une procédure d'évaluation de la balance bénéfice/risque au niveau européen lancée en décembre 2011, les spécialités à base de fer injectable sont devenues des spécialités de « réserve hospitalière ». Elles ne peuvent être prescrites, délivrées et administrées qu'au sein des établissements de soins, en présence d'un personnel formé et qualifié à ces actes ainsi que des moyens nécessaires à la sécurité des patients.

Le fer injectable n'est désormais indiqué qu'en cas d'inefficacité d'un traitement par fer oral ou d'une impossibilité d'emploi. Les patients doivent être explicitement informés des risques de réaction d'hypersensibilité encourus et leur consentement doit être archivé. Une surveillance stricte doit être mise en place après chaque injection [103].

4. Présentation des spécialités françaises

En France, il existe actuellement 2 spécialités médicamenteuses de fer injectable sur le marché et une troisième ayant obtenu depuis décembre 2016 un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités [104].

Historique

a. FER LUCIEN® - MALTOFER®

Le FER LUCIEN® était le seul fer injectable disponible dans les années 90 jusqu'au 1^{er} janvier 1996. On le retrouva ensuite sous le nom de MALTOFER® qui a été retiré du marché en janvier 2009.

- Présentation

Le FER LUCIEN®/MALTOFER® était composé d'hydroxyde ferrique polymaltose dosé à 100 mg/2 mL. Ce médicament était indiqué chez l'adulte et l'enfant.

- Posologie

La dose usuelle était de 1,5 mg/kg/administration une à trois fois par semaine. Chez le patient hémodialysé on considérait que la dose usuelle était ¼ à 1 ampoule trois fois par semaine.

- Mode d'administration

Le mode d'administration recommandé était la voie intramusculaire ; cependant, dans la pratique, chez l'hémodialysé ce médicament était administré directement dans le circuit extracorporel, après dilution.

- Contre-indications

Les contre-indications absolues pour ce produit étaient une surcharge martiale, une thalassémie, une anémie non liée à une carence martiale et une réaction d'hypersensibilité à l'un des constituants.

- Précautions d'emploi

Une surveillance du taux de saturation de la sidérophiline et de la sidérémie devait être mise en place afin d'éviter un éventuel surdosage en fer [99].

b. JECTOFER®

- Présentation

JECTOFER® est un médicament retiré du marché depuis 1997 ; il était composé de fer sorbitol acide citrique dextrine cpx. Il se présentait sous la forme d'ampoules dosées à 600 mg/2 mL.

- Posologie

La posologie usuelle était de 1,5 mg/kg/administration modulable en fonction de l'importance de l'anémie ou de la carence martiale.

- Mode d'administration

L'injection se faisait exclusivement par voie intramusculaire profonde.

- Contre-indications

Les contre-indications absolues étaient les suivantes :

- Insuffisance hépatique
- Surcharge martiale

- Précautions d'emploi

Il était important de tenir compte de la présence de sorbitol, en cas d'intolérance au fructose. Cela ne constituait pas une contre-indication absolue mais devait être précisée. Les précautions d'emploi présentes dans la notice étaient seulement un arrêt total du fer oral dans les 24h précédant la première injection [99].

c. FERRISAT®

▪ Présentation

Il s'agissait d'un complexe d'hydroxyde de fer ferrique et de dextran de bas poids moléculaire dosé à 312.5 mg/mL soit 50 mg/mL de fer. Il était indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 14 ans. Sa commercialisation a été suspendue le 1^{er} octobre 2015 suite à un service médical jugé trop faible et de forts risques de réactions anaphylactiques [105].

▪ Posologie

Avant toute administration de FERRISAT® il fallait administrer une dose test de 25 mg soit 0,5 mL de produit afin de constater ou non une éventuelle réaction allergique. Si aucune réaction n'était observée au bout d'une heure, la dose usuelle pouvait être injectée. Cette dose était de 100 à 200 mg de fer soit 2 à 4 mL deux à trois fois par semaine, en fonction du taux d'hémoglobine. La dose totale nécessaire pour atteindre la valeur cible du taux d'hémoglobine, propre à chaque individu, était déterminée grâce à un tableau indiquant le nombre de millilitres à injecter en fonction du degré de l'anémie ferriprive.

Tableau X : Dose totale de FERRISAT® (en mL) à administrer en cas d'anémie ferriprive

Taux d'Hb Poids (kg)	60 g/L	75 g/L	90 g/L	105 g/L	120 g/L	135 g/L
35	25	23	20	18	15	12,5
40	27	24	22	19	16	13
45	29	26	23	20	16,5	13
50	32	28	24	21	17	13,5
55	34	30	26	22	18	14
60	36	32	27	23	18,5	14,5
65	38	33	29	24	19,5	14,5
70	40	35	30	25	20	15
75	42	37	32	26	21	15,5
80	45	39	33	27	21,5	16
85	47	41	34	28	22	16
90	49	42	36	29	23	16,5

- Mode d'administration

Ce médicament pouvait être administré en perfusion intraveineuse à un débit maximum de 100 mL en 30 minutes, ou en injection intraveineuse lente à 0,2 mL/min. Chez le patient hémodialysé, la dose pouvait être injectée directement dans le circuit extracorporel selon les mêmes modalités que pour la perfusion.

Il devait être exclusivement dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5% selon un rapport de 2 à 4 mL de produit dans 100 mL de solution en cas de perfusion ou de 2 à 4 mL dans 10 à 20 mL de solution en cas d'injection.

- Précautions d'emploi

Il était recommandé d'effectuer au préalable une dose test du produit avec 0,5 mL soit 25 mg de fer afin de déceler une éventuelle réaction anaphylactoïde. Le matériel de réanimation, les médicaments d'urgence et une équipe de soignants habilités devaient être présents.

A chaque injection, la quantité totale de produit était perfusée par voie intraveineuse en 4 à 6h mais les premiers 25 mg étaient perfusés en 15 minutes afin de surveiller une potentielle réaction.

- Contre-indications

FERRISAT[®] était contre-indiqué en cas d'anémie non ferriprive, de surcharge martiale, d'hypersensibilité à l'un des constituants, d'insuffisance rénale aiguë, de polyarthrite rhumatoïde, de cirrhose hépatique décompensée, d'hépatite, d'infection aiguë ou chronique et chez les patients présentant des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de réactions allergiques atopiques [97].

Actuellement

d. FERINJECT[®] :

- Présentation

Le FERINJECT[®] est composé de carboxymaltose ferrique en solution aqueuse dosée à 50 mg/mL de couleur brun foncé exprimé en fer à 50 mg/mL également. Ce médicament est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 14 ans.

- Posologie

La dose de FERINJECT® à administrer est définie en fonction du poids corporel et du taux d'hémoglobine du patient (Hb).

Tableau XI : Détermination des besoins en fer avec FERINJECT®

<i>Hb</i>		<i>Poids corporel du patient</i>		
<i>g/dL</i>	<i>Mmol/L</i>	<i>< 35 kg</i>	<i>De 35 à < 70 kg</i>	<i>70 kg et plus</i>
< 10	< 6,2	500 mg	1 500 mg	2 000 mg
De 10 à < 14	De 6,2 à < 8,7	500 mg	1 000 mg	1 500mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Une unique administration de FERINJECT® ne doit pas dépasser la quantité suivante :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel en IV ou 20 mg de fer/kg de poids corporel en perfusion intraveineuse.
- 1 000 mg de fer, soit 20 mg de FERINJECT®

Chez les patients hémodialysés, la dose quotidienne unique maximale est de 200 mg de fer injectable [106].

- Mode d'administration

FERINJECT® doit impérativement être administré par voie intraveineuse, la voie intramusculaire étant rigoureusement interdite : par injection, au cours d'une séance d'hémodialyse ou par perfusion intraveineuse.

Pour une injection par perfusion intraveineuse, la dose maximale unique à injecter est de 20 mg de fer/kg de poids corporel sans dépasser 1 000 mg de fer la dilution doit se faire uniquement dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % comme l'indique le schéma de dilution.

Tableau XII : Schéma de dilution de FERINJECT pour perfusion IV [106]

FERINJECT®	Fer	Quantité max de solution de NaCl 0,9 %	Durée minimum d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	50 mL	-
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mL	6 min
> 10 à 20 mL	> 500 à 1000 mg	250 mL	15 min

Aucune dilution n'est nécessaire pour une injection intraveineuse. La dose maximale unique est de 15 mg/kg de poids corporel sans excéder 1 000 mg de fer.

Tableau XIII : Vitesse d'administration de FERINJECT® par injection intraveineuse [106]

FERINJECT®	Fer	Vitesse d'administration/Durée minimum d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	-
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mg de fer/min
> 10 à 20 mL	> 500 à 1000 mg	15 min

- Précautions d'emploi

Une surveillance particulière est mise en place pendant l'injection et 30 minutes après. Une hypersensibilité ou une intolérance doit conduire à l'arrêt immédiat du traitement. En cas de réaction anaphylactique, un protocole d'urgence est mis en place. Il est à la disposition de tout le personnel soignant. Du matériel adapté est disponible à proximité du patient notamment une seringue d'adrénaline à 1/1000 mais aussi des antihistaminiques et des corticoïdes.

- Contre-indications

FERINJECT® est contre-indiqué chez l'individu présentant une hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients, en cas d'anémie non liée à une carence en fer, en cas de surcharge en fer et au cours du premier trimestre de grossesse [98], [106].

e. VENOFER®

▪ Présentation

Ce médicament est un complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose dosé à 2,7 g/ampoule ou flacon soit 100 mg de fer.

On retrouve également ce type de complexe commercialisé par divers laboratoires dits génériques : FER MYLAN®, FER ACTAVIS®, FER PANPHARMA®, FER SANDOZ®. Cependant ces fers ne peuvent obtenir le terme de « génériques » ou « biosimilaires » car le fer est une molécule complexe et les études de bioéquivalences ne sont pas obligatoires pour obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché. On parlera plutôt « d'essentiellement similaires » [107]

▪ Posologie

La dose totale cumulée à administrer est à déterminer en fonction du poids, du taux d'hémoglobine, de la ferritinémie basale et de la perte de fer. On applique la formule de ganzoni :

$$\text{Déficit en fer total [mg]} = \text{Poids corporel [kg]} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle}) \left[\frac{\text{g}}{\text{dL}} \right] \times 2,4 + \text{réserves de fer [mg]}$$

Si poids corporel < 35 kg : Hb cible = 13g/dL et réserves en fer = 15mg/kg

Si poids corporel ≥ 35 kg : Hb cible = 14 g/dL et réserves en fer = 500 mg

VENOFER® doit être administré chez le patient insuffisant rénal chronique, dès qu'il y a une baisse des réserves en fer ou en cas de traitement par ASE avec des réserves en fer insuffisantes et qu'un traitement par fer oral est inadapté. La dose recommandée est de 2 à 4 mg/kg de fer par semaine soit 5 à 10 mL de VENOFER®. La posologie maximale par injection est de 300 mg chez l'adulte. La durée du traitement est à déterminer en fonction de la carence constatée et varie de 4 à 12 semaines.

Un traitement d'entretien mensuel ou bimensuel peut être mis en place afin de contrebalancer les pertes en fer avec une dose de 2 mg/kg de fer.

Lorsque les réserves en fer n'ont pas besoin d'être restaurées, dans le cadre d'une transfusion autologue programmée avec une concentration en hémoglobine connue par exemple, on applique la formule suivante :

$$\text{Dose cumulée de fer [mg de fer]} = \text{Poids corporel [kg]} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle})[\text{g/dL}] \times 2,4$$

- Mode d'administration

La voie intraveineuse en perfusion lente ou directement dans le circuit du dialyseur est la seule autorisée. La dilution, à hauteur de 5 mL dans 100 mL, dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % doit avoir lieu juste avant la perfusion. La perfusion doit être lente afin d'éviter une éventuelle hypotension.

- Précautions d'emploi

De la même manière qu'expliqué précédemment, une surveillance particulière doit être assurée pendant la durée du traitement par un personnel formé et possédant les moyens nécessaires à une prise en charge en cas de réaction de type anaphylactoïde.

- Contre-indications

Ce médicament est strictement contre indiqué en cas d'hypersensibilité aux complexes d'hydroxyde ferrique-saccharose ou à l'un des excipients et à tout autre fer administré par voie parentérale, de surcharge martiale et d'éthylisme chronique [98].

Prochainement

f. MONOVER[®]

- Présentation

MONOVER[®] est une solution brune foncée et non transparente de fer(III) isomaltoside 1 000 dosé à 100 mg/mL. Il est indiqué chez l'adulte de plus de 18 ans, en l'absence de recherches chez l'enfant et l'adolescent. Il a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en France en mars 2016 et son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités selon les indications et aux posologies de l'AMM en mars 2017 [108], [109].

- Posologie

La posologie est différente en fonction du type de besoin : s'il s'agit d'une anémie ferriprive ou d'un remplacement de fer suite à une perte hémorragique.

En cas d'anémie ferriprive, la dose cumulée de fer à administrer est calculée grâce à la formule de Ganzoni, préférée pour un meilleur ajustement individuel, ou à l'aide d'un tableau de posologies.

Formule de Ganzoni

$$\text{Déficit en fer total [mg]} = \text{Poids corporel}^{(A)}[\text{kg}] \times (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle})^{(B)} \left[\frac{\text{g}}{\text{dL}} \right] \times 2,4^{(C)} + \text{réserves de fer [mg]}^{(D)}$$

(A) : Il est recommandé d'utiliser le poids corporel idéal du patient ou le poids avant grossesse

(B) : Pour convertir Hb (mM) en Hb (g/dL), il faut multiplier Hb (mM) par le facteur 1,61145

(C) : Le facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10 000

- 0,0034 = teneur en fer de l'Hb environ égale à 0,34%
- 0,07 = volume sanguin correspondant à environ 7% du poids du corps
- 10 000 = facteur de conversion de 1g/dL en 10 000 mg/L

(D) : Pour un patient de poids corporel > 35 kg, les réserves en fer sont ≥ à 500 mg

Pour un patient de poids corporel ≤ 35 kg, les réserves en fer sont = 15 mg/kg

Tableau posologique

Tableau XIV : Tableau des posologies du MONOVER®[91]

Hb (g/dL)	Patient ayant un poids corporel compris entre 50 et < 70 kg	Patient ayant un poids corporel > ou = à 70 kg
≥ 10	1 000 mg	1 500 mg
< 10	1 500 mg	2 000 mg

En cas de pertes de fer par hémorragie, l'administration du médicament doit compenser la perte de fer consécutive à l'hémorragie.

S'il y a eu une diminution du taux d'hémoglobine, on peut utiliser la formule de Ganzoni tout en considérant que les réserves en fer n'ont pas besoin d'être rétablies. La formule sera la suivante :

$$\text{Dose cumulée de fer [mg de fer]} = \text{Poids corporel [kg]} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle})[\text{g/dL}] \times 2,4$$

Si le volume de sang perdu est inconnu, on considère qu'une administration de 200 mg de MONOVER® produit une élévation du taux d'hémoglobine égale à une unité de sang. La formule est la suivante [106] :

$$\text{Fer à remplacer [mg de fer]} = \text{Nombre d'unités de sang perdues} \times 200$$

- Mode d'administration

Le mode d'administration recommandé est la voie intraveineuse :

- En injection en bolus à une vitesse maximale de 50 mg de fer/minute dilué, ou non dans une solution stérile de NaCl à 0,9 %. La dose maximale autorisée est 500 mg, trois fois par semaine.
- En perfusion goutte à goutte avec un maximum de fer de 20 mg de fer/kg, à une vitesse d'administration maximale de 33 mg de fer/minute. Cette méthode permet d'administrer la dose cumulée de fer préconisée.
Les doses supérieures à 1 000 mg doivent être perfusées en 60 minutes alors que les doses inférieures ou égales à 1 000 mg doivent l'être en 30 minutes.
- Directement dans le circuit du dialyseur. On respectera alors les mêmes modalités que pour l'injection en bolus intraveineux.

- Précaution d'emploi

Les précautions d'emploi sont identiques à celles énoncées précédemment : surveillance pendant et après l'injection par un personnel qualifié et équipé d'un matériel de réanimation adéquat. Le personnel doit être apte à déceler et à prendre en charge une réaction de type anaphylactoïde. Dans ce cas, le traitement devra être immédiatement interrompu.

- Contre-indications

MONOVER® est contre-indiqué en cas :

- D'allergie à la substance active ou à l'un des constituants,
- D'hypersensibilité grave à un autre complexe de fer injectable,
- D'anémie non ferriprive
- De surcharge martiale
- De cirrhose hépatique décompensée ou d'hépatite [106].

5. Quelques spécialités disponibles à l'étranger

- DEXFERRUM[®] aux Etats-Unis : Complexe de fer dextran de haut poids moléculaire (Laboratoire VIFOR) [110]
- FERCAYL[®] en Belgique : complexe d'hydroxyde ferrique et dextran (Laboratoire STEROP) [99], [111]
- FERRLECIT[®] au Canada : gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose (Laboratoire SANOFI) [112], [113]
- FESIN[®] au Japon : saccharate oxyde de fer (Laboratoire YOSHITOMI PHARMACEUTICAL CO) [114]
- FERRUM LEK[®] en Slovénie : saccharate oxyde de fer et polymaltose (Laboratoire LEK PHARMACEUTICALS) [114], [115]
- FERAHEME[®] aux Etats-Unis : Ferumoxytol (Laboratoire AMAG Pharmaceutical) [116], [117]
- INFED[®] aux Etats-Unis : complexe de fer dextran de bas poids moléculaire (Laboratoire ALLERGAN) [118]

On constate depuis quelques années en France, une certaine méfiance vis-à-vis des complexes de fer injectable : retrait de certaines spécialités, retour à un statut de « réserve hospitalière », mise en place de précautions d'emploi strictes. On peut alors se demander quels sont les risques réellement encourus lors de l'utilisation du fer injectable.

6. Risques encourus lors de l'utilisation de fer injectable

a. Risques à court terme

- Réactions allergiques

Le principal risque à court terme est une réaction allergique, dite d'hypersensibilité pouvant aller d'une simple réaction au point d'injection jusqu'à un choc anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital du patient. Certains complexes de fers, notamment le fer dextran montrent une fréquence de survenue plus élevée d'incidents graves [119]. L'utilisation d'autres complexes ne contenant pas de dextran ou des dérivés de fer dextran de très faible poids moléculaires permettent d'éviter ces réactions même si elles restent tout de même possibles [120].

Ces réactions allergiques sont illustrées par les chiffres collectés pour les centres de pharmacovigilance suite aux déclarations effectuées par les patients et/ou professionnels de santé. Les résultats, en France, pour la période mars 2008 à septembre 2010 concernant le

médicament FERRISAT® et de janvier 1999 à septembre 2010 pour les complexes de fer-saccharose sont présentés dans le compte rendu de la commission nationale de pharmacovigilance de septembre 2011 :

Tableau XV : Evolution dans le temps des taux de notification des effets indésirables allergiques avec le fer dextran et les complexes de fer-saccharose [121]

Taux de notification /100 000 patients traités	Ferrisat® 03/2008 - 06/2009	Ferrisat® 10/2009 - 09/2010	Venofer® 01/1999 - 12/2000	Venofer® 2007+2008	Venofer® 1999 - 02/2009	Venofer® 10/2009 - 09/2010	Fer Mylan® 10/2009 - 09/2010	Fer saccharose 10/2009 - 09/2010
Réactions allergiques	125	153	40.8 à 61	6.9	9.1	38,9	11,6	25,4
Réactions allergiques avec mise en jeu du pronostic vital	44.3	48.8	10 à 15.3	0.46	1	4,9	1,65	3,3

Le nombre de notifications de réactions allergiques avec VENOFER® a considérablement diminué au cours des années alors qu'il n'a fait qu'augmenter avec FERRISAT®. Le nombre de réactions allergiques avec mise en jeu du pronostic vital suit le même schéma d'évolution. La survenue de réaction d'hypersensibilité au fer injectable est inévitable mais tend à diminuer grâce à la vigilance des professionnels de santé et aux retraits des spécialités présentant un plus grand danger pour les patients.

- Hypotension

Une hypotension survenant après l'injection peut également être constatée, ce qui fait partie des évènements indésirables induits par le fer injectable [120].

b. Risques à long terme

- Accumulation de fer - Hémosidérose

L'administration répétée de fer par voie parentérale chez le patient dialysé peut conduire à une surcharge en fer. Cependant celle-ci est moins fréquente depuis l'administration simultanée des ASE qui utilisent directement cet important apport pour la fabrication des globules rouges [119].

L'injection de fer directement dans la circulation permet de contourner le contrôle négatif effectué au niveau des sites d'absorption intestinaux, principalement par l'hépcidine. Une forte dose de fer, pouvant s'accumuler dans les organes, est directement injectée dans la circulation sanguine, sans régulation préalable [122].

Le foie est un excellent indicateur d'une surcharge en fer, ou hémochromatose, puisqu'il est un des organes privilégiés de stockage avec le cœur et la peau [123].

En 2011, une étude menée en Australie mesure le contenu intrahépatique en fer chez 15 patients hémodialysés dépourvus de pathologie hépatique, non consommateurs excessifs d'alcools (moins de 2 verres par jour), recevant une dose de fer IV systématique de 50 à 200 mg/mois et ayant une ferritine supérieure à 500 ng/mL. Les résultats ont été obtenus grâce à une méthode d'imagerie de résonance magnétique permettant le diagnostic de l'hémochromatose [124], maladie génétique se manifestant par une absorption intestinale exagérée du fer conduisant à un dépôt de celui-ci au niveau des organes [123].

On constate, lors de cette étude, que sur 15 patients :

- Seulement 2 patients ont un contenu hépatique normal.
- 9 patients ont une concentration en fer hépatique supérieure à 60 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec, soit une valeur nécessitant la mise en place d'un traitement chélateur en cas d'hémochromatose.
- Au sein de ces 9 patients, 7 ont reçu une dose cumulée de fer supérieure à 6 000 mg.
- 2 de ces 7 patients ont une concentration en fer hépatique supérieure à 130 $\mu\text{mol/g}$ de poids sec ce qui correspond à un taux suffisant pour entraîner une fibrose hépatique.

Cette étude montre qu'une surcharge en fer importante peut être présente chez les patients même lorsque les marqueurs usuels, Taux de Saturation de la Transferrine ou TSAT et ferritinémie, sont normaux. Cette surcharge dépend de la dose cumulée administrée [119], [124].

Une seconde étude, parue en 2012, vient corréliser ces résultats. La méthode est la même mais le nombre de patients est plus important. Sur 119 patients hémodialysés traités par ASE et recevant régulièrement une dose de fer injectable :

- 19 ont une concentration hépatique en fer dite normale (< 50 $\mu\text{mol/g}$)
- 100 patients ont une concentration hépatique moyennement à sévèrement élevée :
 - o 42 considérée comme moyenne (51 à 100 $\mu\text{mol/g}$)
 - o 22 considérée comme modérée (101 à 200 $\mu\text{mol/g}$)
 - o 36 considérée comme sévère (> 201 $\mu\text{mol/g}$)

Il a également été mis en évidence chez plusieurs patients des anomalies au niveau de la rate, ce qui est un des signes d'une hémossidérose secondaire[125].

Des études de toxicologie non cliniques ont démontré qu'avec de hautes doses de fer, les cellules du foie en premier lieu, puis du cœur, du cerveau, des reins, de la rate etc..., commençaient à présenter des changements de structures de type nécrotique [120].

- Stress oxydatif

Des expérimentations effectuées sur des rats non anémiques ayant reçu une dose en fer de 40 mg/kg durant 5 semaines, ont relevé une augmentation des niveaux des marqueurs du stress oxydatif et des marqueurs de l'inflammation. Les valeurs varient en fonction du type de fer injectable utilisé [120].

Du fer libre est fréquemment retrouvé après l'injection d'une dose : il n'est lié ni à la transferrine, ni à la ferritine. Le fer injectable peut submerger la capacité de ces protéines à servir de ligand et il se retrouve librement dans la circulation sanguine. Il est alors capable de se lier avec du peroxyde d'hydrogène, générant des radicaux hydroxyl et d'autres espèces réactives de l'oxygène, ou EROs, hautement toxiques et responsables de la dénaturation des lipides, des protéines et de l'ADN [122].

Le fer injectable entraîne un stress oxydatif pouvant causer des lésions endothéliales et favoriser l'athérosclérose [126]. Il peut alors en découler diverses maladies cardiovasculaires, causes de décès chez les patients hémodialysés [122].

- Etat infectieux

Certaines recherches ont démontré un lien entre l'administration de fer et le risque d'infections. Le fer est employé dans deux mécanismes radicalement opposés : un au niveau de la bactérie en augmentant la virulence et la croissance bactérienne et un au niveau de la défense de l'organisme en luttant contre les bactéries. Il peut entraîner une dysfonction des polynucléaires neutrophiles mais il est également indispensable à leur présence : une carence martiale peut inhiber le fonctionnement de ces polynucléaires neutrophiles entraînant ainsi des infections bactériennes.

Une ferritinémie élevée était très souvent liée à la survenue d'infections mais cela a été corrigé lors de l'utilisation des ASE, diminuant le risque de surcharge en fer. Ainsi, ce risque

d'infection lié au fer à fortes doses est possible mais reste actuellement très contestable et difficile à prouver [44].

II. Comparaison des différents types de fers.

A. Comparaison fer oral/fer injectable

Après avoir présenté les différentes spécialités de fer oral et de fer injectable existantes, nous allons maintenant les comparer afin de déterminer quel est le traitement optimal pour les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés.

D'après les recommandations, nous avons vu que le fer oral était la première intention lors de l'initiation d'un traitement de l'anémie par carence martiale et que le fer injectable n'intervient qu'en cas d'intolérance ou de non-efficacité du traitement *per-os*.

Le fer oral est un traitement peu couteux, très facile d'emploi pour les patients et sans danger, contrairement au fer intraveineux. Son inconvénient principal est sa mauvaise tolérance digestive qui remet en question son efficacité.

Cette thérapeutique est bien souvent insuffisante pour maintenir un bilan martial positif suite à la mauvaise observance des patients. L'inconfort digestif occasionné entraîne une négligence dans la prise de leur traitement. Ils ne respectent pas la prise à distance des repas et à distance de tout traitement par antiacides ou chélateur du phosphore. L'ingestion du fer avec la nourriture permet de soulager les désagréments digestifs mais il en résulte une mauvaise absorption [44].

Le fer oral peut conduire à la précipitation de Fe^{3+} dans le tractus gastro-intestinal. L'oxydation de Fe^{2+} en Fe^{3+} peut aboutir à la formation d'espèces réactives de l'oxygène, responsables de dommages oxydatifs sur les muqueuses et d'une toxicité locale conduisant à des vomissements, des diarrhées ou des brûlures d'estomac...[120]

Les problèmes d'absorption intestinale sont aggravés par l'inhibition de l'absorption du fer et par son exportation des entérocytes vers le plasma en raison des taux élevés d'hepcidine dus à l'inflammation chronique [102].

En cas d'administration de doses élevées d'une préparation de sels ferreux par voie orale, une diffusion passive et incontrôlée du fer de l'intestin directement vers le sang peut se produire. Cela entraîne un taux de saturation de la transferrine élevé et ainsi la formation d'une quantité significative de fer libre dans le sang. Ce fer peut être capté par les cellules du

système endocrinien, le cœur ou d'autres tissus et catalyser la formation d'espèces réactives de l'oxygène responsables de stress oxydatif et des effets qu'il provoque : peroxydation lipidique, perturbation des membranes... [120]. Cela reste plus rare par rapport au fer injectable, responsable d'accumulation de fer libre et de formation de radicaux libres.

Même avec des complexes oraux stables, la biodisponibilité du fer est faible et deux ou trois mois de traitement supplémentaires après correction de l'anémie peuvent être nécessaires pour restaurer les réserves de l'organisme.

Le fer oral est bien souvent inadéquat et insuffisant pour répondre à la demande au cours d'un traitement par ASE [120]. Pour illustrer cela, nous allons nous pencher sur différentes études comparant l'efficacité des deux types de fer.

Une étude parue en 2011 compare l'efficacité et la tolérance de FERINJECT[®] par rapport à celles de sulfate de fer oral. Elle porte sur 255 patients non dialysés -147 dans le groupe FERINJECT[®] et 103 dans le groupe sulfate de fer- pendant 56 jours. Les patients du premier groupe ont reçu 1 000 mg de fer par voie intraveineuse avec un maximum de 3 injections durant l'étude. Ceux du second groupe ont reçu 325 mg de sulfate de fer, trois fois par jour pendant 56 jours. Cela correspond à 125 mg de fer élément par jour.

Le critère d'évaluation principal est l'augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 1,0 g/dL à tout moment entre J0 et J56.

Les critères d'évaluation secondaires sont les suivants :

- Le pourcentage de patients ayant eu une augmentation du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 1,0 g/dL et une augmentation de la ferritine supérieure ou égale à 160 ng/mL
- L'évolution moyenne de l'hémoglobine durant l'étude
- Le pourcentage de patients avec une augmentation de l'hémoglobine supérieure ou égale à 1,0 g/dL entre J0 et J42 ou avant.
- L'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine entre l'inclusion et son taux maximum atteint durant l'étude.

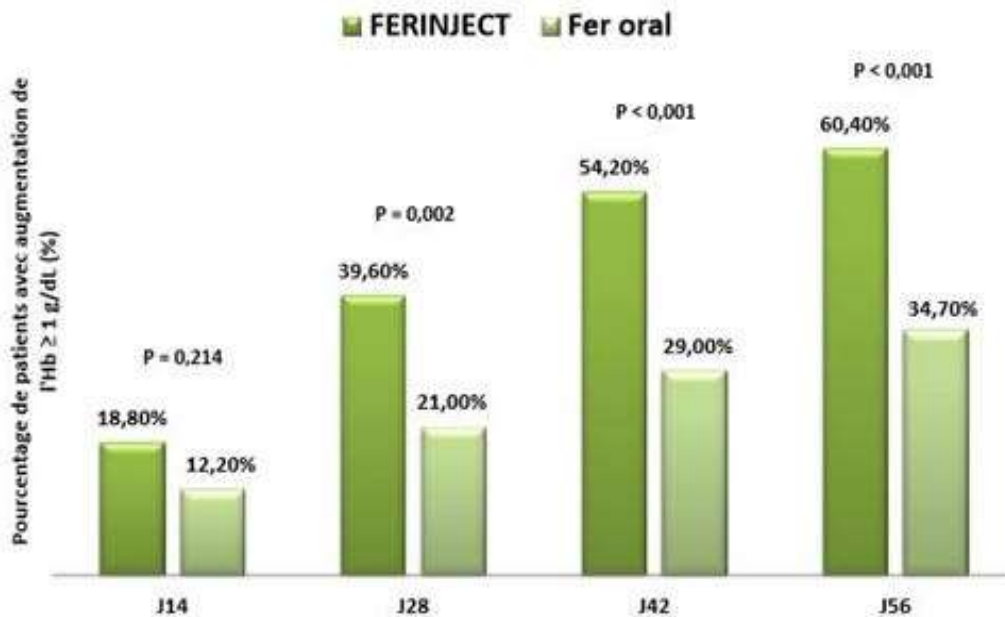


Figure 23 : résultats de l'étude Qunibi - critère d'évaluation principal[127]

FERINJECT® permet une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 1 g/dL chez près de deux fois plus de patients qu'avec le fer oral. A la fin de l'étude plus de 60 % des patients sous FERINJECT® ont connu une telle augmentation alors que c'est le cas pour moins de 35 % des patients prenant du sulfate de fer oral.

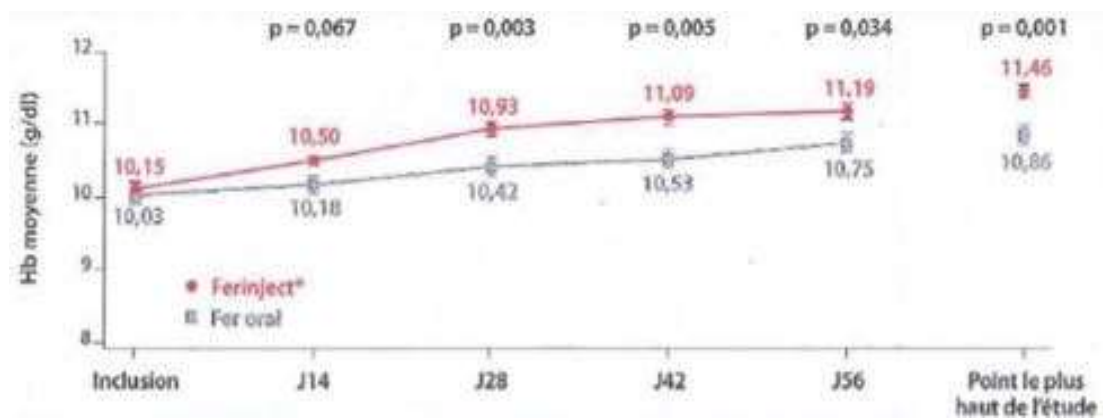


Figure 24 : Résultats de l'étude Qunibi - critères secondaires d'évaluation [127]

L'évolution moyenne du taux d'hémoglobine est de 1,31 versus 0,83 en faveur du médicament FERINJECT®.

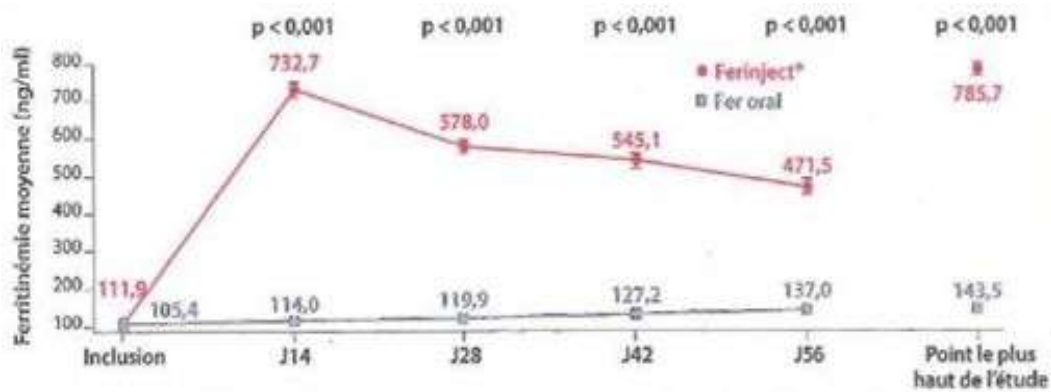


Figure 25 : Résultats de l'étude Qunibi - Evolution de la ferritinémie [127]

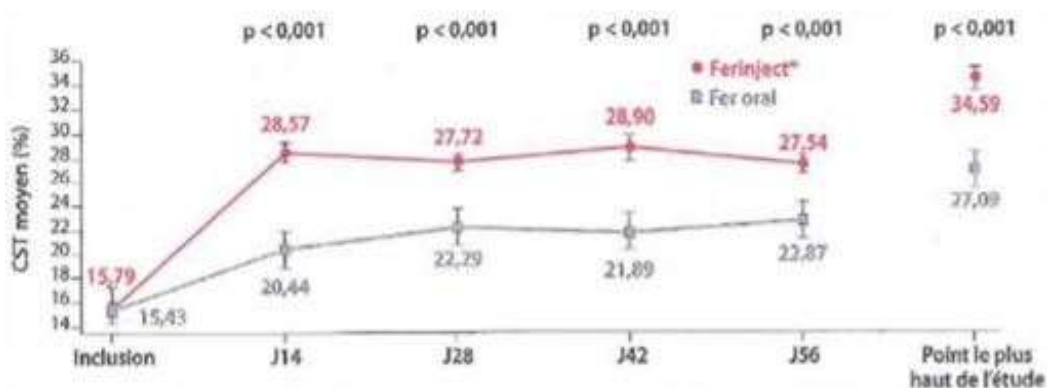


Figure 26 : Résultats de l'étude Qunibi - Evolution du CST [127]

L'augmentation du taux de ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine est significativement plus élevée avec FERINJECT®. Ces résultats prouvent une meilleure restauration des réserves en fer dans le groupe fer injectable par rapport au groupe fer oral.

En ce qui concerne la comparaison de la tolérance de ces différents médicaments : 2,7 % des patients ayant reçu une injection de FERINJECT® se sont plaints d'un ou plusieurs événement(s) indésirable(s) possiblement lié(s) au traitement versus 26,2 % des patients ayant reçu du fer oral.

Pour les personnes du groupe « fer oral », il s'agit d'événements indésirables digestifs alors que pour les personnes du groupe « fer injectable », les effets sont plutôt généraux ou locaux au point d'injection. Aucune réaction anaphylactoïde n'a été recensée.

Tableau XVI : Résultats de l'étude Qunibi – tolérance [115]

<i>Événement indésirable possiblement ou probablement liés au traitement rencontrés par ≥ 1 patient dans les deux groupes de traitement, N (%)</i>	<i>FERINJECT® n = 147</i>	<i>Fer oral n = 103</i>	<i>p</i>
Au moins un évènement indésirable (EI)	4 (2,7)	27 (26,2)	< 0,0001
Troubles gastro-intestinaux	1 (0,7)	27 (26,2)	< 0,0001
Ballonnement	0	1 (1,0)	0,41
Douleurs abdominales	0	2 (1,9)	0,17
Constipation	0	17 (16,5)	< 0,0001
Diarrhée	1 (0,7)	2 (1,9)	0,57
Eructation	0	1 (1,0)	0,41
Selles décolorées	0	3 (2,9)	0,07
Flatulence	0	1 (1,0)	0,41
Selles fréquentes	0	1 (1,0)	0,41
Nausées	0	2 (1,9)	0,17
Vomissements	0	1 (1,0)	0,41
Troubles généraux et anomalie au point d'injection	1 (0,7)	0	1,00
Frissons	1 (0,7)	0	1,00
Anomalie au niveau de la peau et des tissus sous-cutanés	2 (1,4)	0	0,51
Eruption cutanée	1 (0,7)	0	1,00
Décoloration de la peau	1 (0,7)	0	1,00

Selon cette étude, le fer injectable s'est montré plus efficace que le fer oral pour augmenter le taux d'hémoglobine et pour restaurer les réserves en fer, tout en présentant un profil de tolérance favorable [127].

De nombreuses autres études similaires ont été menées. B. Rozen-Zvi et al se sont intéressés au sujet en procédant à une méta-analyse, parue dans l' « American Journey of Kidney Diseases » en 2008, afin de déterminer quelle était la meilleure méthode d'administration du fer. Cette méta-analyse recense et interprète des recherches publiées entre 1990 et 2008, répondant à leurs critères de sélection.

Sur les treize études choisies : sept concernent au total 435 patients dialysés et six concernent 762 patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Nous allons nous intéresser uniquement aux résultats concernant les patients dialysés.

Cinq de ces sept études ont pris en compte l'administration concomitante d'ASE chez les patients. Tous ont reçu du fer par voie injectable ou par voie orale.

Le critère d'évaluation de l'efficacité principal est l'augmentation du taux d'hémoglobine. Les critères d'évaluation secondaires sont :

- L'évolution des doses d'ASE utilisées avant, pendant et après l'étude
- L'évolution du taux de ferritine au cours de l'étude
- L'évolution du coefficient de saturation de la transferrine durant l'étude

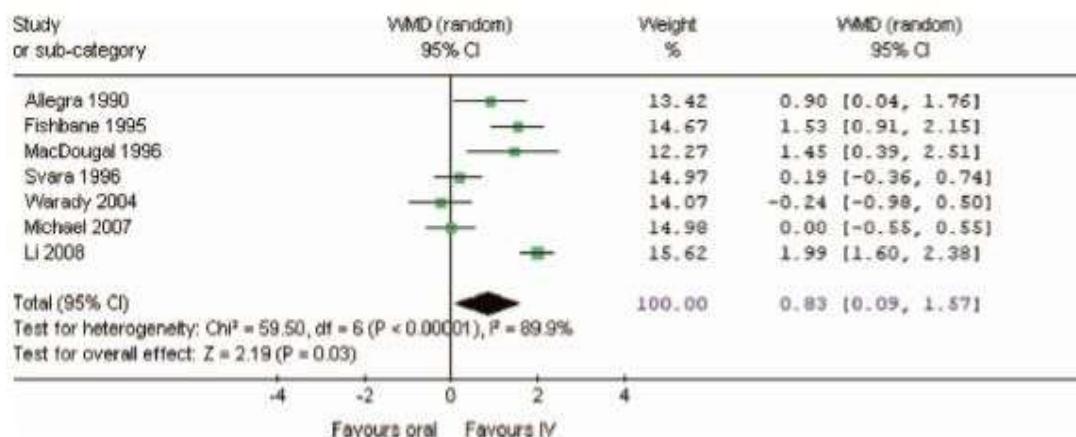


Figure 27 : Résultats comparatifs des différentes études - Evolution du taux d'hémoglobine [128]

L'étude se base sur la différence de moyenne pondérée, ou WMD (Weighted Mean Difference). Il s'agit de la différence absolue entre les valeurs moyennes, exprimée en g/dL, comme l'hémoglobine.

Le taux d'hémoglobine est significativement plus élevé dans les groupes « fer injectable » en comparaison aux groupes « fer oral » ; les résultats sont en faveur du fer par voie intraveineuse avec une différence de 0,83 g/dL entre les deux.

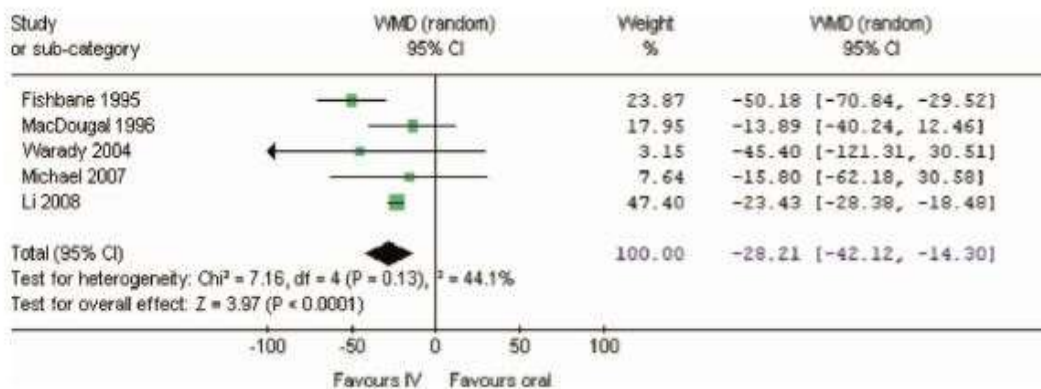


Figure 28 : Résultats des différentes études - Evolution des doses d'ASE [128]

La dose finale d'ASE ou les changements dans les doses d'ASE depuis l'inclusion aux études jusqu'à 2 ou 3 mois ont été rapportés dans 5 études. Les doses d'ASE diminuent significativement dans les groupes de patients traités par fer injectable. On constate une diminution moyenne des doses de 28,21 unités/kg/semaines.

Le taux de ferritine augmente considérablement dans le groupe « fer injectable » mais on ne constate pas d'augmentation significative de la valeur du coefficient de saturation de la transferrine.

Selon Rozen-Zvi et al, chez les patients hémodialysés traités par fer injectable, le taux d'hémoglobine est plus élevé et les doses d'ASE ont été diminuées de manière importante par rapport aux patients hémodialysés traités par fer oral. Cela permet de diminuer les coûts qu'implique un traitement par ASE.

L'augmentation des taux de ferritine sont meilleurs chez les patients traités par fer injectable ce qui traduit d'une meilleure restauration des réserves en fer.

Les données ont été obtenues sans tenir compte ni du type de complexe de fer injectable ou oral utilisé, ni du genre d'ASE employé. La qualité et le confort de vie des patients n'ont pas été étudiés [128].

Ainsi, le fer oral, utilisé en première intention selon les recommandations est un traitement sûr et peu coûteux nécessitant une prise quotidienne et entraînant de nombreux effets indésirables digestifs. Ceux-ci sont responsables d'une mauvaise observance et d'une mauvaise absorption du médicament, ce qui le rend moins efficace que le fer injectable.

Ce dernier, pouvant provoquer des événements indésirables plus graves, a prouvé sa supériorité en terme d'efficacité pour corriger une anémie ferriprive et restaurer les réserves en fer de l'organisme. Il permet l'administration de plus grosses doses pour atteindre plus

rapidement les objectifs. Son administration, une à deux fois par semaine voire moins, directement dans le circuit extracorporel lors des séances de dialyse le rend moins contraignant. Son coût est certes plus élevé mais il permet de réduire considérablement les doses d'ASE ce qui est un avantage économique non négligeable.

Le risque de réactions anaphylactiques a été limité par la suppression de l'autorisation de mise sur le marché des complexes de fer injectables les plus susceptibles de provoquer ce type d'allergies. Il faut tout de même maintenir une certaine vigilance quant à la formation de stress oxydatif et à l'accumulation de fer libre dans l'organisme.

B. Comparaison des différents fers injectables

Lorsque l'on compare les différents complexes de fer injectable, il faut tenir compte du fait que les études de pharmacovigilance peuvent être faussées, en la faveur des anciens fers, à cause de la tendance des prescripteurs à reporter plus activement les effets indésirables relatifs aux nouvelles spécialités [120].

1. Comparaison en fonction de leur stabilité

Les complexes de fer considérés comme étant les plus stables, c'est-à-dire qui sont les moins susceptibles d'être réduits et d'induire un stress oxydatif, sont : les complexes de fers dextrans de haut et bas poids moléculaire, le carboxymaltose ferrique et le ferumoxytol. Leur noyau fer ne peut être pas réduit par des agents naturels comme l'acide ascorbique ou le Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH), dans des conditions physiologiques. Le fer gluconate, moins stable, est plus susceptible d'être réduit [120].

2. Comparaison en fonction de leur temps d'élimination

Les complexes considérés comme plus stables ont un temps d'élimination plus long que le fer sucrose et le fer gluconate.

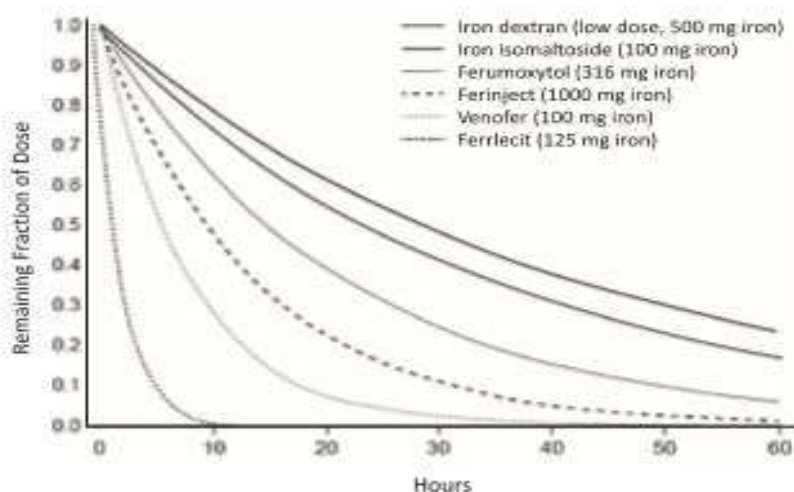


Figure 29 : Cinétique d'élimination de différents complexes de fer injectables à doses normalisées, représentée sous forme de fraction de fer sérique total au cours du temps[120].

3. Comparaison en fonction de leurs avantages et inconvénients respectifs

Nous allons maintenant nous intéresser aux avantages et inconvénients de chacun des complexes présentés auparavant.

Tableau XVII : Comparaison des différents complexes de fer injectables [85], [86]

Molécule	Fer dextran BPM (Infed [®])	Fer dextran HPM (Dexferrum [®])	Fer gluconate (Ferrlecit [®])	Fer saccharose* (Venofer [®])	Carboxymaltose ferrique* (Ferinject [®])	Ferumoxytol (Feraheme [®])	Fer isomaltoside* (Monover [®])
Date d'AMM aux USA	1991	1996	1999	2000	2013**	2009	2013
PM (kDa)	165	265	289 à 440	34 à 60	165	750	150
Stabilité du complexe	Elevée	Elevée	Faible	Moyenne	Elevée	Elevée	Elevée
½ vie (h)	20	8,4 à 87,4	1	6	-	-	7 à 12
Dose max	20 mg/kg	100 mg	125 mg	300 mg	20 mg/kg	510 mg	15 mg/kg
Dose totale	Oui	Non	Non	Non	Oui	oui	Oui
Dose test	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non

*spécialités présentes en France

**le carboxymaltose est commercialisé aux USA sous le nom d'INJECTAFER[®] [129]

a. Le fer Dextran à bas ou à haut poids moléculaire \dot{R} INFeD[®] et DEXFERRUM[®]

Avec l'utilisation du fer dextran, un grand nombre de réactions anaphylactiques ont été constatées. Des études ont démontré, au sein de populations pédiatriques et de patients hémodialysés, une augmentation significative des événements indésirables malgré la recommandation d'une dose test, administrée lentement, avant toute injection [102]. Le phénomène observé est l'apparition d'anticorps anti-dextran chez les patients ayant fait une réaction lors d'une injection. Ces anticorps restent présents dans l'organisme après l'arrêt du traitement et des réactions croisées peuvent avoir lieu lors de l'injection d'autres complexes de fer dextran ou des complexes dérivés de dextran [120]. Les experts ne recommandent plus ce fer injectable et il a perdu son Autorisation de Mise sur le Marché en Europe [102].

b. Le gluconate de fer \dot{R} FERRLECIT[®]

Le gluconate de fer a été approuvé aux Etats Unis en 1999 mais il était déjà utilisé en Europe depuis plusieurs années. Il s'agit du seul fer fabriqué avec un conservateur : l'alcool de benzyl. Il ne nécessite pas de dose test avant l'injection et malgré une dose maximale de 125 mg autorisée, des doses à 250 mg ont pu être administrées sans problème. L'injection doit toutefois être administrée lentement car le fer gluconate libère de grandes quantités de fer dans la circulation qui pourraient être toxiques pour le foie. Ne contenant ni dextran, ni dérivés de dextran, son emploi n'a pas mis en évidence de réactions croisées avec des anticorps anti-dextran retrouvés chez des personnes ayant fait une réaction d'hypersensibilité au fer dextran [120]. Malgré cela, des réactions anaphylactiques ont été reportées suite à l'emploi de ce fer injectable [102]. Il n'est à ce jour plus commercialisé en France.

c. Le fer saccharose \dot{R} VENOFER[®]

Bien qu'utilisé auparavant depuis une décennie en Europe, le fer saccharose a obtenu l'autorisation de mise sur le marché américain en 2000. Il ne nécessite pas de dose test mais l'injection de la dose totale est proscrite car le risque d'effets indésirables potentiellement graves augmente proportionnellement à l'augmentation de la dose [102].

Une étude effectuée auprès de 665 patients hémodialysés, recevant des doses usuelles répétées de fer saccharose, n'a pas recensé d'effets indésirables graves ou mettant

en danger le pronostic vital [130]. Ce fer injectable peut être utilisé chez des patients présentant des réactions d'hypersensibilité avec d'autres produits à base de fer. En effet, une étude a été menée chez 130 patients intolérants au fer dextran et/ou au fer gluconate. Il a été rapporté 14 effets indésirables non graves, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement, chez 8 patients traités. Il s'agit d'effets digestifs, d'hypotension ou d'irritations cutanées [131]. VENOFER® fait actuellement partie des deux seuls fers injectables commercialisés en France.

- d. Les « nouveaux » fers injectables : le ferumoxytol, le fer carboxymaltose et le fer isomaltoside

Les sucres formant leur coque sont plus fermement liés au fer ce qui permet une libération seulement après l'absorption du complexe par le système réticulo-endoplasmique. Une libération directement dans la circulation sanguine peut rapidement saturer la transferrine et entraîner la libération de fer libre cause de stress oxydatif et de dommages cellulaires [102].

Ils n'ont pas besoin de dose test lors des injections et permettent l'administration de plus fortes doses à une vitesse plus rapide. Cela diminue le nombre d'injections nécessaires à la restauration des réserves et limite ainsi les effets indésirables et une éventuelle surcharge du foie [120].

- e. Le ferumoxytol **RFERAHEME®**

Le ferumoxytol a pour ligand du carboxyméthyl dextran qui est un dérivé du dextran. Une surveillance accrue pendant 30 minutes après l'injection est indispensable. Des réactions ont été observées chez des patients ayant déjà fait une réaction avec le fer dextran [120].

- f. Le carboxymaltose ferrique **RFERINJECT®**

Le carboxymaltose ferrique ne contient ni dextran, ni dérivés du dextran et n'a pas montré de réaction croisée avec des anticorps anti-dextran. C'est le second fer commercialisé en France. Il présente un profil de tolérance similaire au complexe de fer saccharose, avec une efficacité similaire, voire légèrement supérieure et un nombre d'injections réduit. Il nécessite une dose de 1 500 mg divisée en deux injections par rapport à une dose de 1 000 mg divisée en cinq injections pour VENOFER® [132].

g. L'isomaltoside 1 000 R MONOVER®

L'isomaltoside 1000 a pour ligand un dextran hydrogéné de très bas poids moléculaire qui n'est pas immunogène lorsqu'il est isolé. Cependant, il a été démontré, *in vitro*, l'existence de réactions croisées avec les anticorps anti-dextran lorsqu'il est lié au fer. Il faut être vigilant avec les patients ayant des antécédents de réactions allergiques [120].

MONOVER® a récemment obtenu son AMM en France et son inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'anémie ferriprive. Les études de non-infériorité et de tolérance similaire par rapport au fer saccharose se sont montrées concluantes.

La HAS a également souligné l'aspect pratique pour les patients de pouvoir, avec ce produit, injecter rapidement une dose unique de fer [108].

C. Comparaison entre le fer saccharose et ses essentiellement similaires

Le fer saccharose est commercialisé en France sous le nom de VENOFER® mais pas seulement. Il existe, comme cités précédemment, des médicaments à base de fer saccharose dits « essentiellement similaires » au VENOFER®. L'intérêt principal de la concurrence au princeps de référence est un avantage économique non négligeable.

Même s'il s'agit du même complexe de fer injectable, des différences existent et les conséquences se répercutent au niveau de la production de stress oxydatif.

Une étude a été menée sur des rats ayant reçu chaque semaine durant un mois une dose de 40 mg/kg fer injectable. Les sujets ont été divisés en quatre groupes : un recevant du VENOFER®, un recevant un essentiellement similaire « ISS Test 1 », un autre recevant un essentiellement similaire « ISS Test 2 » et enfin un groupe de contrôle recevant une solution saline.

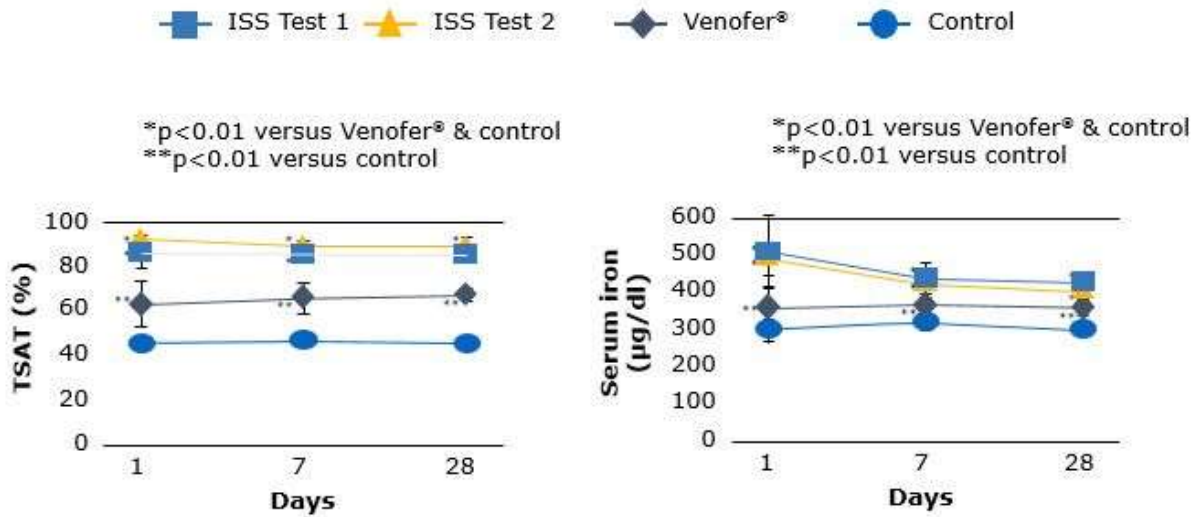


Figure 30 : Evolution de TSAT et du fer sérique en fonction du type de fer saccharose utilisé [133]

Les taux de fer sérique et le Taux de saturation de la transferrine sont plus élevés chez les rats ayant reçu un essentiellement similaire au VENOFER®. Cela peut s'expliquer par une différence au niveau du relargage du fer à partir du complexe de fer injectable.

Des dépôts importants de fer dans le foie ont été constatés chez les rats ayant reçu « ISS Test 1 » et « ISS Test 2 »

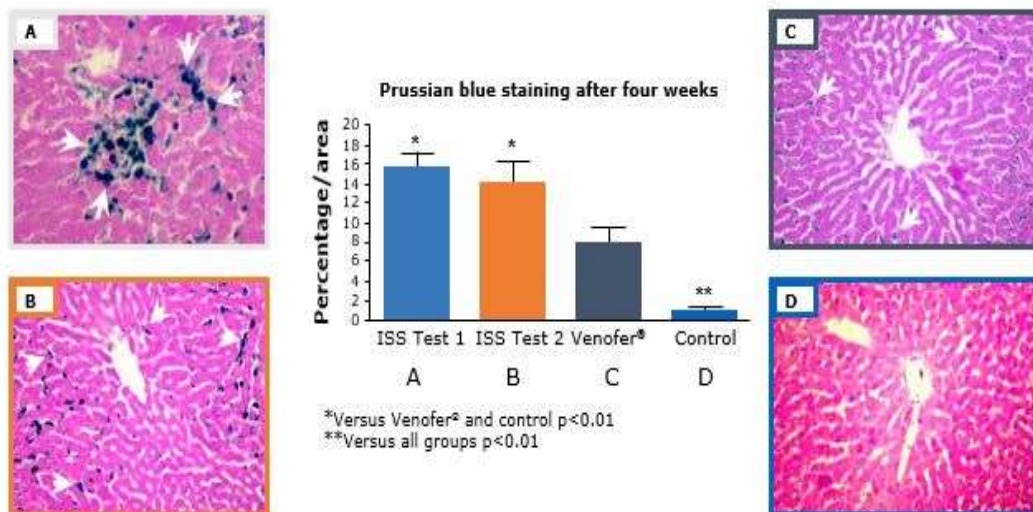


Figure 31 : Dépôts de fer dans le foie des rats traités per essentiellement similaires versus VENOFER® mis en évidence par du bleu de Prusse [133]

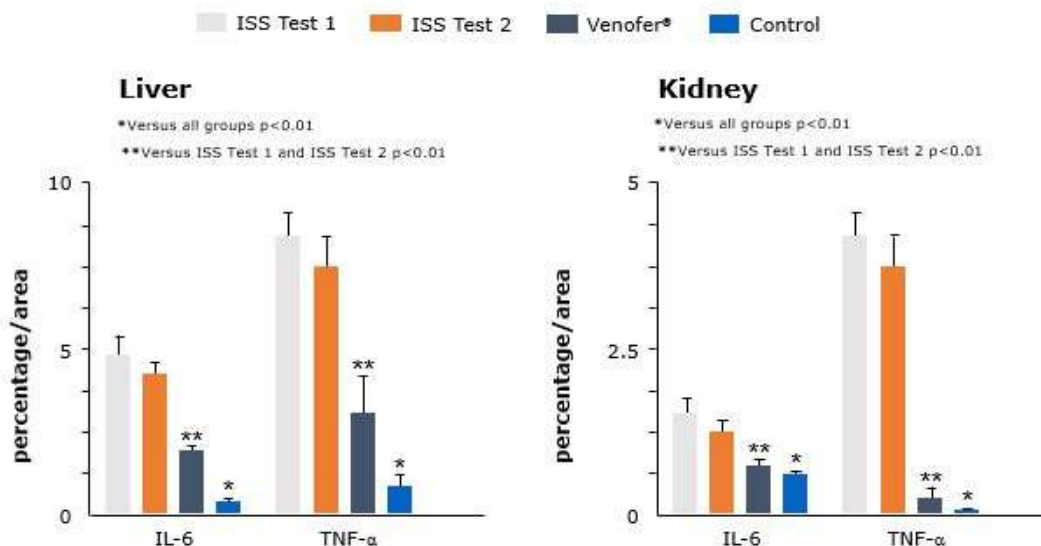


Figure 32 : Augmentation d'IL-6 et TNF- α avec les essentiellement similaires et avec VENOFER[®] [133]

Interleukine-6 et TNF- α sont des marqueurs de l'inflammation. Ils sont exprimés en quantité plus importante chez les rats ayant reçu ISS Test 1 et ISS Test 2 au niveau du foie et des reins. IL-6 est également une des molécules induisant l'augmentation du taux d'hépcidine, peptide régulant l'absorption du fer.

On constate également une augmentation conséquente des marqueurs du stress oxydatif, dans les 24 heures suivant l'injection dans les groupes ayant reçu un essentiellement similaire.

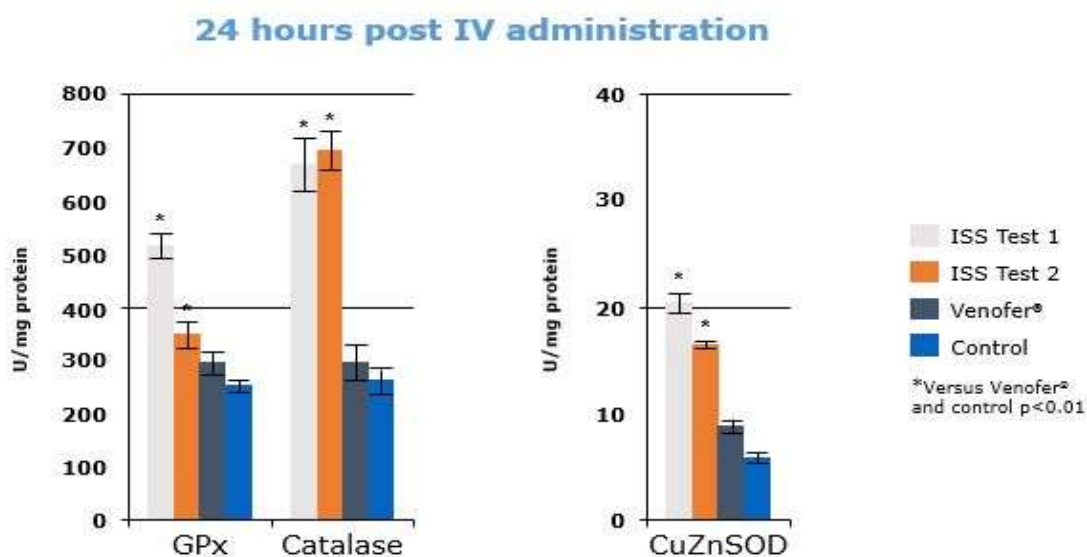


Figure 33 : Variation des paramètres du stress oxydatif dans les différents groupes [133]

Cette étude démontre que même lorsqu'il s'agit du même type complexe de fer injectable, des variations existent au niveau de la composition, du relargage et de la tolérance du produit [133].

III. Autres pistes thérapeutiques

Chez l'insuffisant rénal chronique, la prise en charge de l'anémie est essentielle et la supplémentation en fer est bien souvent indispensable, en parallèle d'un traitement par ASE. Les médicaments disponibles actuellement pour traiter la carence martiale sont accompagnés d'effets indésirables parfois graves et pouvant altérer la qualité de vie du patient. Des études sont actuellement en cours afin d'apporter d'autres solutions à la prise en charge de l'anémie par carence martiale. Une action au niveau de la régulation du métabolisme du fer est envisageable et permettrait d'optimiser les traitements de supplémentation.

A. La modulation de l'expression de l'hepcidine

L'hepcidine, protéine régulatrice clé de l'homéostasie du fer dans l'organisme a un rôle essentiel dans la régulation de son métabolisme. Des chercheurs se sont penchés sur sa potentielle exploitation dans le but de réguler l'anémie ferriprive. Plusieurs pistes thérapeutiques sont explorées autour de l'hepcidine et de nombreuses recherches *in vitro* et *in vivo* sont en cours.

L'hepcidine est un petit peptide hormonal de 25 acides aminés produit par le foie. Il est codé par le gène HAMP qui produit une préprohormone de 84 acides aminés qui sont ensuite clivés en prohepcidine de 60 acides aminés pour enfin aboutir à la forme mature : hepcidine-25

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une élévation des taux d'hepcidine, ce qui contribue à la survenue et à l'aggravation de la sévérité de l'anémie. Il peut également s'en suivre une résistance aux traitements par ASE.

Certaines études *in vitro*, ont suggéré qu'un taux élevé d'hepcidine peut directement contribuer à une anémie chez l'insuffisant rénal chronique en inhibant la formation de colonies d'érythrocytes lorsque les concentrations en EPO sont faibles. De plus, elle nuit à la survie des globules rouges [134].

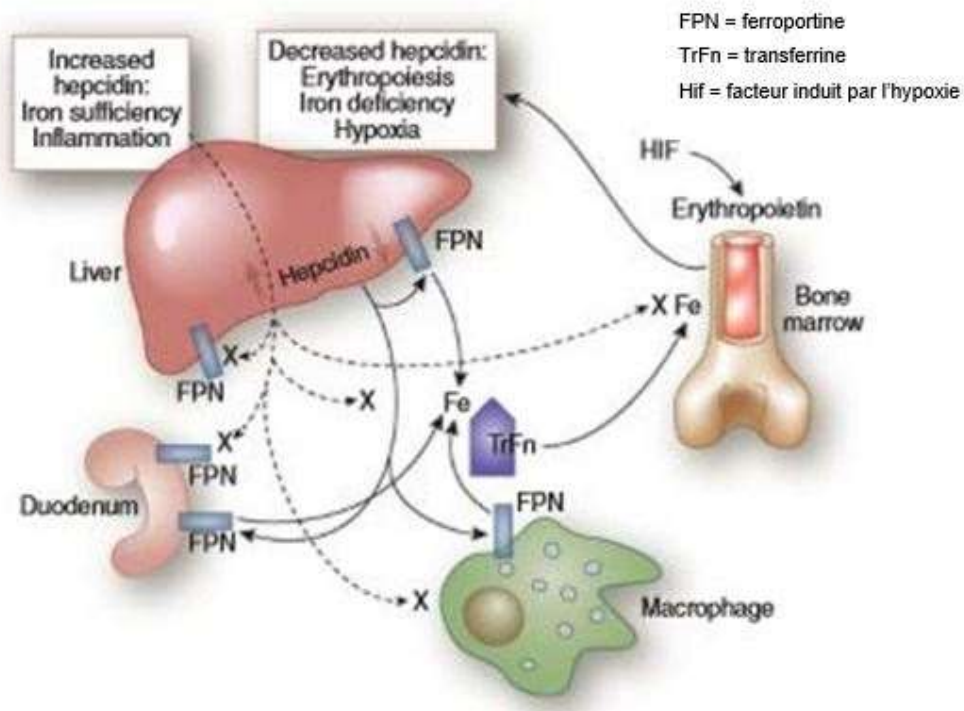


Figure 34 : Rôle et expression de l'hepcidine au sein de l'organisme[135]

Un taux de fer suffisant ou une inflammation induisent la production d'hepcidine par le foie. Celle-ci a pour rôle d'inhiber l'expression de la ferroportine, la protéine d'export, au niveau des récepteurs de surface du duodénum et du système réticulo-endothélial, ce qui empêche l'absorption intestinale, réduit la libération du fer de son compartiment de stockage et diminue le taux de saturation de la transferrine. En revanche, la stimulation de l'érythropoïèse par de l'époétine exogène, la stabilisation du facteur induit par l'hypoxie Hif ou une carence en fer suppriment la production hépatique de l'hepcidine, laissant place à l'absorption intestinale du fer, la libération du fer depuis son compartiment de stockage et un coefficient de saturation de la transferrine plus élevé.

La transcription de l'hepcidine est déclenchée par les causes citées précédemment. Pour comprendre les stratégies thérapeutiques pouvant être mises en place pour réguler la surexpression de cette protéine hépatique, il faut comprendre les différentes voies de signalisations conduisant à son expression ou à sa non-expression.

IL-6 = Interleukine-6
 JAK = JAnus Kinase
 STAT3 = Signal Transducer and Activator of Transcription 3
 TFR1 = Récepteur de la transferrine 1
 TFR2 = récepteur de la transferrine 2
 BMP-6 = Bone Morphogenic Protein-6
 HJV = Hemojuvelin

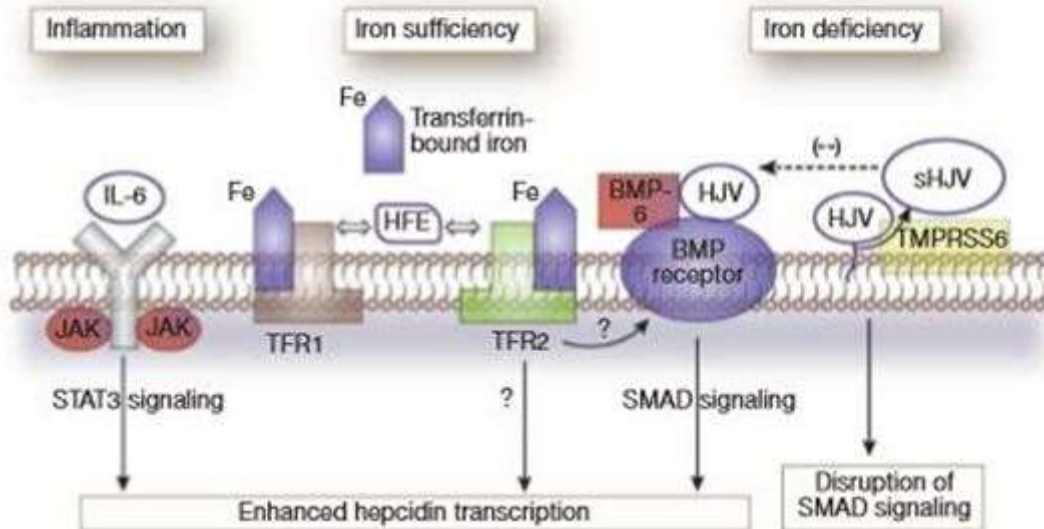


Figure 35 : mécanismes de transcription de l'hepcidine [135]

Dans le cas d'un état inflammatoire, comme l'insuffisance rénale chronique, l'interleukine-6, qui est une cytokine sécrétée par les macrophages en phase aigüe de l'inflammation, est exprimée. Elle vient se lier à son récepteur et active la signalisation de STAT3, facteur de transcription de l'hepcidine, en coopération avec une enzyme, la janus kinase.

Lorsque le fer est présent en quantité suffisante et que les compartiments de stockage sont pleins, la production d'hepcidine est activée. Le fer, lié à la transferrine, vient se lier au récepteur TFR1, déplaçant HFE, le produit du gène HFE, gène de l'hémochromatose. HFE et le complexe [fer/transferrine] viennent ensuite se lier au récepteur TFR2, permettant l'activation de la transcription d'hepcidine, seuls ou de concert avec le complexe [BMP 6/HJV/récepteur BMP].

Des mutations au niveau du gène HFE, de l'hémojuvéline ou de TFR2 peuvent inhiber complètement la transcription de l'hepcidine, conduisant à une surcharge en fer. C'est le cas dans l'hémochromatose qui est une maladie provoquée par une mutation du gène HFE.

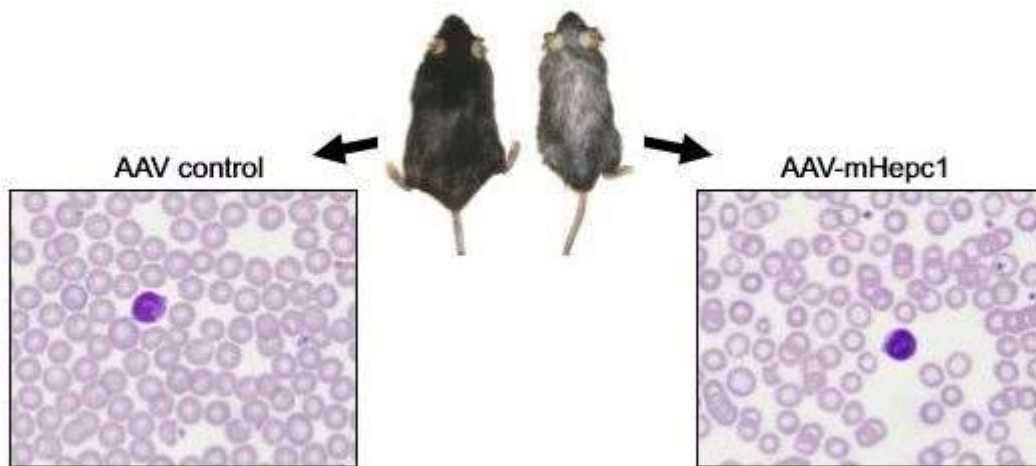
Lorsqu'il y a une carence en fer, la transcription de l'hepcidine est inhibée par la protéase TMPRSS6 qui vient cliver la liaison de l'hémojuvéline au niveau de la membrane.

La protéine HJV devient alors soluble β HJV- et altère de manière concurrentielle la signalisation du complexe du récepteur BMP [135].

Les potentielles pistes thérapeutiques autour de la régulation de l'hepcidine se basent sur ces étapes de la transcription.

1. L'administration d'anticorps anti-hepcidine

Une étude a été menée in vivo sur des modèles murins afin de déterminer l'efficacité d'un traitement par anticorps anti-hepcidine pour traiter l'anémie ferriprive ainsi que la suppression de la transcription de l'hepcidine par le biais d'une ARN à faible interférence β shRNA-.



Dans un premier temps, les chercheurs ont observé les différences entre la souris de contrôle et la souris ayant reçu une injection d'hepcidine humaine β mHepc1-. La souris pourvue d'hepcidine présente, 4 mois après l'injection, une taille inférieure à la souris de contrôle ainsi qu'une alopecie. Au niveau sanguin, elle présente une anémie hypochrome microcytaire.

Dans un second temps, un shARN a été développé afin d'inhiber l'ARNm responsable de la transcription de l'hepcidine. Ce blocage de transcription a révélé une diminution des taux sériques d'hepcidine chez des animaux présentant une inflammation pour atteindre un niveau similaire à celui des modèles sains. En parallèle, les taux de fer sérique ont

augmenté ce qui suggère que la suppression de l'hepcidine permet une mobilisation efficace du fer chez des sujets présentant un état inflammatoire.

Ensuite, un anticorps anti-hepcidine a été développé et testé sur une souris anémiée et pourvue d'hepcidine humaine -hHepc-. Les chercheurs ont constaté que cet anticorps a une activité limitée lorsqu'il est utilisé seul mais qu'il est un traitement efficace de l'anémie quand il est utilisé en même temps qu'un apport en ASE.

Il est intéressant de noter qu'une diminution plus importante de l'hepcidine a été observée lors de la suppression de l'ARNm par rapport à la neutralisation médiée par l'anticorps. Ceci peut résulter simplement des limites de l'anticorps utilisé, comme l'affinité ou la dose, ou de difficultés intrinsèques dans la neutralisation d'un peptide sérique abondant, produit à un taux élevé chez la souris [134].

2. L'utilisation de sHJV afin de bloquer concurrentiellement la transcription de l'hepcidine

L'hémojuvéline lié à la membrane est un corécepteur pour BMP qui peut alors venir se lier à son récepteur, transmettre le signal de transcription et augmenter l'expression d'hepcidine. Cependant, l'hémojuvéline peut également se lier à un récepteur transmembranaire : le récepteur de la néogénine, connu pour son rôle dans diverses fonctions y compris la survie cellulaire, l'orientation axonale et l'absorption du fer cellulaire. Le complexe est alors clivé par une protéase. Cette hémojuvéline soluble se lie compétitivement à BMP, empêchant la signalisation par le récepteur BMP et supprimant ainsi la production d'hepcidine.

Ce type de traitement ne semble pas avoir d'effets néfastes *in vivo*. En effet, la régulation de l'expression de l'hepcidine et le métabolisme du fer semblent être les rôles principaux du récepteur BMP au niveau du foie [135], [136].

Cette perspective offre plusieurs cibles potentielles pour un rétrocontrôle négatif de l'hepcidine : molécules mimant l'hémojuvéline, agents bloquant la liaison au récepteur BMP et agents augmentant le clivage de l'hémojuvéline liée à la membrane.

3. L'inhibition du récepteur BMP

La dorsomorphine est une petite molécule capable d'inhiber le récepteur BMP. Elle, ou ses dérivés, peuvent réduire l'expression de l'hepcidine chez les individus présentant un

état inflammatoire et réduire la réponse inflammatoire généralisée. Cela permettrait d'avoir des bénéfices pour le patient au-delà de la correction de l'anémie [135].

4. Le blocage de l'interleukine-6

L'interleukin-6, cytokine de l'inflammation, déclenche l'activation de l'hepcidine. Une des cibles thérapeutiques potentielles consiste à bloquer cette médiation de l'information d'un état inflammatoire en inhibant cette interleukine. Il existe actuellement un anticorps monoclonal, le Tocilizumab, capable de neutraliser l'interleukine-6 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il est également utilisé pour diminuer les niveaux d'hepcidine et pour améliorer l'anémie dans la cadre de la maladie de Castleman qui est un trouble lymphoprolifératif [135].

5. L'inhibition de STAT3

Des études menées in vitro ont démontré que l'inhibition du facteur de transcription STAT3 pouvait réduire l'expression de l'hepcidine. La curcumine ainsi que deux autres molécules inhibitrices de STAT3 sont capable de supprimer l'expression du gène de l'hepcidine même en présence d'une stimulation par l'interleukine-6.

D'autres études ont utilisé un petit ARN pouvant bloquer la production de STAT3 aboutissant au même résultat [135].

6. L'augmentation du Facteur Induit par l'Hypoxie

Le facteur de transcription HIF est composé de deux sous-unités : HIF α , sous-unité régulatrice, régulée par l'hypoxie et HIF β . Il contrôle de manière oxygène-dépendante l'expression du gène de l'EPO.

Dans des conditions d'oxygénation normales, HIF α est hydroxylé par la famille des prolyl-hydroxylase ou PHD puis dégradé par interaction avec von Hippel-Lindau, ou vHL, qui est un suppresseur de tumeurs.

En cas d'hypoxie, il se stabilise et se lie à HIF β formant ainsi un hétérodimère actif engendrant l'expression de différents gènes dont le gène de l'EPO [137].

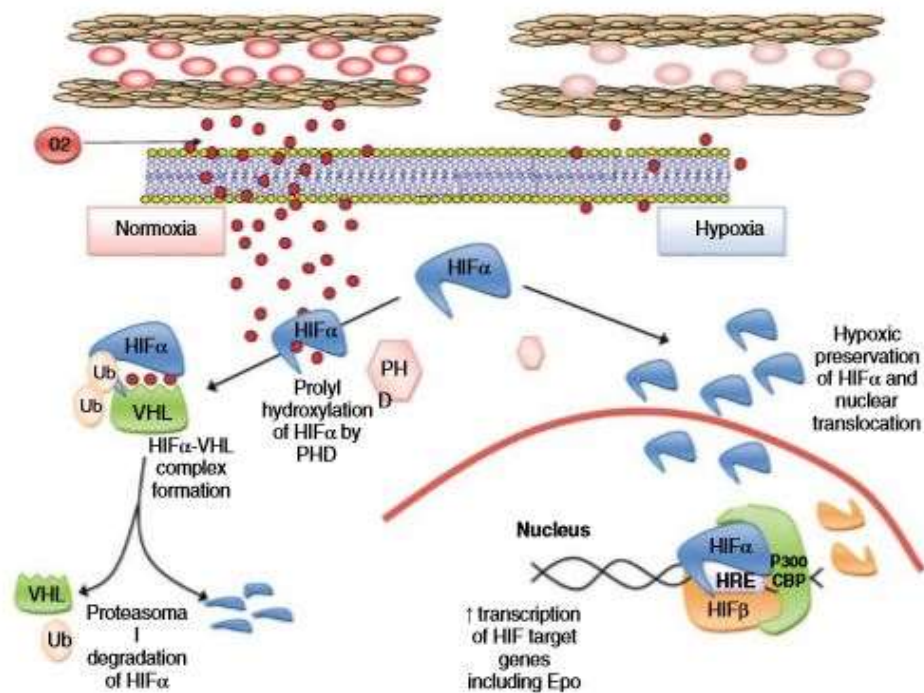


Figure 36 : Devenir de Hifa en situation de normoxie et d'hypoxie [138]

Les prolyl-hydroxylases utilisent le fer comme cofacteur pour leur activité de dégradation de HIF α . En situation d'anémie, l'organisme se retrouve en manque de fer et en hypoxie ; les PHD sont inhibées et HIF α stabilisé. Cette stabilisation entraîne l'inhibition de la transcription de l'hepcidine, parallèlement à l'augmentation de la ferroportine, de la transferrine, du récepteur de la transferrine et de la céruloplasmine [139].

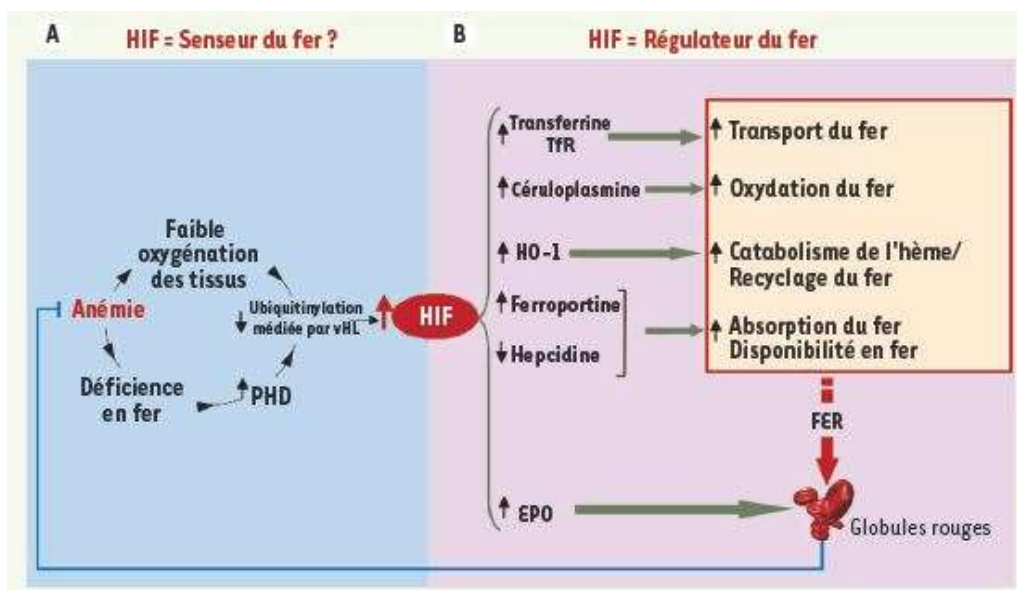


Figure 37 : Rôle du facteur de transcription HiF au sein de la régulation du métabolisme du fer [139]

Un inhibiteur de la proline hydroxylase a été synthétisé et est actuellement étudié chez l'Homme pour inhiber la dégradation de HIF α et ainsi augmenter la sécrétion d'EPO chez les individus souffrant d'anémie chronique inflammatoire, tout en permettant une mobilisation rapide du fer nécessaire à l'érythropoïèse [137].

B. Les limites de ces nouvelles stratégies

La principale barrière à l'utilisation de toutes ces cibles est l'intérêt de l'hepcidine pour l'organisme ; il n'est pas exprimé par hasard. Ce peptide a avant tout un rôle dans l'activité antimicrobienne et il a été constaté qu'un taux trop bas d'hepcidine conduisait à des risques d'infection.

L'utilisation du Tocilizumab comme inhibiteur de l'interleukine-6 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde a parfois conduit à de graves infections comme la tuberculose.

La stabilisation du taux de HIF induirait la croissance tumorale dans certains types de cancers [135].

De la même manière, des taux sériques de fer bas ont une action antimicrobienne. Le fait d'envisager le blocage de l'hepcidine doit être évalué au cas par cas en fonction de la balance bénéfice-risque du traitement.

Conclusion

Pour conclure, l'insuffisance rénale chronique est une pathologie silencieuse à ses débuts mais avec un fort retentissement sur la qualité de vie des patients à son stade terminal. Le rein n'est plus capable d'assurer ses fonctions exocrines et endocrines et il en résulte un syndrome urémique.

Les techniques d'épurations extrarénales, ou dialyses, permettent de corriger le défaut d'excrétion des déchets issus du catabolisme ainsi que les déséquilibres acido-basiques et hydro-électriques mais ne corrigent pas l'anémie engendrée par un déficit en EPO.

Des traitements de suppléments par des Agents Stimulants de l'Erythropoïèse existent afin de corriger, au moins partiellement, l'anémie engendrée.

Cette anémie est majorée par une carence en fer causée par une dénutrition, une malabsorption et un état inflammatoire chronique. Les traitements par Agents Stimulant de l'Erythropoïèse sont bien souvent insuffisants. L'ajout de spécialités médicamenteuses à base de fer est alors indispensable à la prise en charge de l'anémie.

Un apport en fer par voie orale intervient en première intention. Ce type de médicament est souvent mal toléré, au niveau digestif, par les patients, conduisant à une mauvaise observance voire un arrêt de la prise. A cela s'ajoute une mauvaise absorption digestive causée par l'expression de l'hepcidine, petit peptide clé dans la régulation du métabolisme du fer.

En cas d'échec de cette thérapeutique, un traitement par fer injectable est initié. Il nécessite des précautions d'emploi et une surveillance hospitalière stricte. Même si le fer injectable a démontré une efficacité supérieure par rapport au fer oral, il présente des risques d'effets indésirables potentiellement graves pour les patients. Les autorités de santé se montrent particulièrement vigilantes sur les risques de réactions d'hypersensibilité de type anaphylactiques. Un risque d'accumulation de fer libre dans l'organisme provoquant un stress oxydatif préoccupe également les professionnels de santé.

C'est pour cela que de nouvelles cibles thérapeutiques sont à l'étude, afin d'optimiser au mieux la prise en charge du patient en garantissant une correction efficace de l'anémie tout en assurant leur sécurité. Les recherches se focalisent principalement sur une modulation du métabolisme du fer pour réguler, à la source, les mécanismes responsables de malabsorption ou de rétention du fer. La cible principale est l'hepcidine qui semble être au cœur de cette régulation. Ces potentiels futurs médicaments doivent être considérés avec

précautions car ils peuvent engendrer le développement de cellules cancéreuses en bloquant les médiateurs de l'inflammation ou inhiber l'action antimicrobienne de l'hepcidine.

Bibliographie

- [1] S. Hercberg, *La carence en fer en nutrition humaine*. EM inter Ed, 1988.
- [2] ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail), « Anses Table Ciqua 2013 Composition nutritionnelle des aliments ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqua/index.htm>. [Consulté le: 08-sept-2015].
- [3] « Qu'est-ce que l'anémie ? - ameli-santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/anemie/quest-ce-que-lanemie.html>. [Consulté le: 08-sept-2015].
- [4] « Les symptômes et le diagnostic de l'anémie - ameli-santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/anemie/les-symptomes-et-le-diagnostic-de-lanemie.html>. [Consulté le: 08-sept-2015].
- [5] P. Jungers, D. Joly, N. K. Man, et C. Legendre, *L'insuffisance rénale chronique. Prévention et traitement*, 4^e édition. Lavoisier, 2011.
- [6] R. Tremblay, « Anémie et insuffisance rénale chronique », *Le médecin du Québec*, vol. 37, n° 6, p. 25,26,27, juin-2002.
- [7] *Système urinaire humain*. .
- [8] F. Schmitt, « Physiologie rénale », in *Biochimie, hématologie*, Wolters Kluwer., vol. 2, 4 vol., 2007, p. 262-284.
- [9] F. Netter, *Topographie des poumons : vue postérieure*. .
- [10] *Vue externe d'un rein*. .
- [11] *Vue en coupe d'un rein*. .
- [12] *reintubcontournimag.jpg (Image JPEG, 1074 × 1218 pixels) - Redimensionnée (0%)*. .
- [13] P. Fievet et S. Mercier, *Guide pratique du dialysé*, Soekami Lefrancq. .
- [14] J. F. Heron, « Erythropoïétine : physiologie », *Oncoprof*, aout-2010. [En ligne]. Disponible sur: http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp58.php. [Consulté le: 03-nov-2015].
- [15] « EPO et dopage », *Planet-Vie*. [En ligne]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/content/epo-et-dopage>. [Consulté le: 29-oct-2017].
- [16] B. Longpré, « Glossaire des termes utilisés », in *Les anémies*, 2^e éd., Masson, p. 259-272.
- [17] J. Dufresne, « Hématopoïèse, membrane globulaire, hémoglobines normales, enzymes erythrocytaires, dégradation de l'hémoglobine, vieillissement du globule rouge », in *Les anémies*, 2^e éd., Masson, 1994, p. 10.
- [18] A. Ribeil, Y. Zermati, J. Vanderkerckhove, et S. Cathelin, « Hsp70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1 », *Nature*, n° 445, p. 102-105, Avril 2007.
- [19] *Le destin des progéniteurs médullaires des globules rouges sous la dépendance de l'EPO*. .
- [20] Biomnis, « Rénine », *Précis Biopathol. Anal. Médicales Spéc.*, p. 1-4, 2012.
- [21] P. Corvol et J. Ménard, « De la structure de la rénine à la conception d'inhibiteurs. », *Médecine/Sciences*, vol. 2, n° 7, 1986.
- [22] P. Housset, A. Levy, et C. Estournet, « Rein normal - rein du sujet âgé », in *Néphrologie*, Elsevier Masson., 2010, p. 1-15.
- [23] actmedecine.wodpress.com, *Voies de régulation de la pression artérielle*. 2015.
- [24] H. DeLuca, « Overview of general physiologic features and functions of vitamin D1-4 », *The American Journal of Clinical Nutrition*, p. 1689-1696, 2004.
- [25] C. combe et O. Kourilski, « Maladie rénale chronique », in *Néphrologie et troubles électrolytiques*, 3^e éd., Elsevier Masson, 2014, p. 279-334.
- [26] T. Hernandez et C. Stoermann-chopard, « Vitamine D et insuffisance rénale chronique : regain d'intérêt pour une vitamine oubliée. », *Rev Med Suisse*, vol. 8, n° 2, p. 2140-2145, 2012.

- [27] J. Fourcade, « Néphrologie INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE », *Module Intégré C Nephrol.*, p. 2-3, Mai 2006.
- [28] P. Jungers, D. Joly, N. K. Man, et C. Legendre, « Définition, classification, dépistage et épidémiologie », in *L'insuffisance rénale chronique - prévention et traitement*, 4e éd., Lavoisier, 2011, p. 1-24.
- [29] Agence française de la biomédecine, « Rapport annuel 2015 », 14*, 2015.
- [30] J. Coresh, E. Selvin, et L. Stevens, « Prevalence of chronic kidney disease in the United States », *JAMA*, vol. 298, p. 2038-2047, 2007.
- [31] HAS, « Rapport d'évaluation technologique. Evaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte », Décembre 2011.
- [32] G. Schwartz et D. Work, « Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. », *Clinical Journal of American society of nephrology*, p. 1832-1843, 2009.
- [33] HAS, « Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique ». Juillet-2012.
- [34] « Soc Néphrologie :: calculateur CKD-EPI MDRD Cockcroft ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>. [Consulté le: 17-nov-2015].
- [35] J. M. willems *et al.*, « Performance of Cockcroft-Gault, MDRD, and CDK-EPI in estimating prevalence of renal function and predicting survival in the oldest old », *BMC Geriatrics*, p. 113-120, 2013.
- [36] « VIDAL - Analyses de biologie médicale : valeurs usuelles ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id10442.htm>. [Consulté le: 22-oct-2017].
- [37] HAS, « Dosage de la créatinémie, évaluation du débit de filtration glomérulaire et rapport albuminurie.créatinurie dans le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique », Mai 2011.
- [38] A. Levey, P. de Jong, et J. Coresh, « The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease : a KDIGO controversies conference report », 80, décembre 2010.
- [39] P. Jungers, D. Joly, N. K. Man, et C. Legendre, « Physiopathologie et prévention de l'insuffisance rénale chronique », in *L'insuffisance rénale chronique - prévention et traitement*, 4e éd., Lavoisier, 2011, p. 25-40.
- [40] R. Vanholder, « Les toxines urémiques », vol. 24, n° 7, p. 373-376, 2003.
- [41] O. Devuyt, « Acidose métabolique et insuffisance rénale en réanimation », in *Réanimation*, Elsevier, 2003, p. 274-279.
- [42] B. Moulin et M. N. Peraldi, « Désordre de l'équilibre acide-base », in *Néphrologie - Collège universitaire des Enseignants de Néphrologie*, 7^e éd., Ellipses, 2016, p. 69-86.
- [43] J. Barro, A. Casini, et K. Samii, « Anémie ». Hopitaux universitaires de Genève, 2013.
- [44] M. Kessler, « Traitement martial du patient en insuffisance rénale chronique terminale », in *Actualités néphrologiques 2004*, Flammarion., p. 215-226.
- [45] B. Longpré, « Les anémies : généralités », in *Les anémies*, 2e éd., Masson, 1994, p. 41-52.
- [46] « Les symptômes et le diagnostic de l'anémie - ameli-santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/anemie/les-symptomes-et-le-diagnostic-de-lanemie.html>. [Consulté le: 24-janv-2016].
- [47] P. Chauvau et E. Grigaut, « Prise en charge nutritionnelle du patient dialysé », n° 70, p. 9-11, Juillet 2004.
- [48] Y. Le Meur, C. Lagarde, J. Charmes, D. Benevent, et C. Leroux-Robert, « Principales complications des patients dialysés », in *L'insuffisance rénale chronique du diagnostic à la dialysé*, 1998, p. 131-151.
- [49] C. Pépion, « Troubles de l'hémostase et insuffisance rénale », in *L'insuffisance rénale aigue*, Springer., 2007, p. 265-270.
- [50] G. . Kaysen, « Inflammation et stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique », in *Actualités Néphrologiques 2000*, Flammarion, 2000, p. 35-46.
- [51] S. Vaulont, « L'hepcidine, la grande dame du fer », in *Actualités nephrologiques 2006*, Flammarion médecine-Sciences., 2006, p. 223-227.

- [52] HAS, « Synthèse de la recommandation de bonne pratique. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. », nov. 2014.
- [53] Afssaps, « Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte », Recommandations, Mai 2005.
- [54] « EPREX 10 000 UI/ml sol inj en seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/eprex-6199.htm>. [Consulté le: 20-mars-2016].
- [55] « BINOCRIT 40 000 UI/1 ml sol inj en seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/binocrit-95889.htm>. [Consulté le: 14-nov-2016].
- [56] HAS, « Haute Autorité de Santé - ABSEAMED ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_697209/fr/abseamed. [Consulté le: 14-nov-2016].
- [57] « NEORECORMON 30 000 UI sol inj en seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/neorecormon-65430.htm>. [Consulté le: 14-nov-2016].
- [58] « MIRCERA 100 µg/0,3 ml sol inj en seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/mircera-81859.htm>. [Consulté le: 20-mars-2016].
- [59] « ARANESP 100 µg sol inj en seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/aranesp-18628.htm>. [Consulté le: 20-mars-2016].
- [60] « RETACRIT 3000 UI/0,9 ml sol inj en seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/retacrit-84298.htm>. [Consulté le: 20-mars-2016].
- [61] « EPORATIO 20 000 UI/1 ml sol inj seringue préremplie - Vidal.fr ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/eporatio-96520.htm>. [Consulté le: 14-nov-2016].
- [62] ANSM, « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires », Mai 2016.
- [63] HAS, « Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les Agents Stimulants de l'Erythropoïèse. », Bon usage du médicament, 2013.
- [64] HAS, « Commission de transparence. Avis. 27 Avril 2011 - RETACRIT », avril 2011.
- [65] Y. Crabol, A. Berezné, et L. Mouthon, « Erythroblastopénies. Pure red cell aplasia », in *Hématologie*, Elsevier Masson., 2007.
- [66] H. Frost, B. von Graffenried, et R. Stoller, « Erythroblastopénie (Pure Red-Cell Aplasia, PRCA) causée par les anticorps induits », *Bull. Médecins Suisses*, vol. 83, n° 49, p. 2694-2695, 2002.
- [67] « KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease », *Off. J. Int. Soc. Nephrol.*, vol. 2, n° 4, p. 292-298, 2012.
- [68] *Prise en charge de l'anémie.* .
- [69] International Union of Pure and Applied Chemistry, *Compendium of Chemical Terminology Gold Book*, vol. V. 2.3.3. 2014.
- [70] McQuarrie, Rock, et Gallogly, « Tableau périodique et périodicité chimique », in *Chimie générale*, 3^e éd., de Boeck, 2011, p. 79-103.
- [71] *tableau périodique.png (Image PNG, 1510 × 1100 pixels) - Redimensionnée (0%).* .
- [72] S. Callender, S. Marney, et G. Warner, « Eggs and iron absorption », *Br. J. Haematol.*, n° 19, p. 657-665, déc. 1970.
- [73] E. Monsen *et al.*, « Estimation of available dietary iron », *Am. J. Clin. Nutr.*, n° 31, p. 134-141, janv. 1978.
- [74] A. Zhang et C. Enns, « Molecular mechanisms of normal iron homeostasis », in *Hematology 2009, ASH Education Program*, 2009, p. 207-214.
- [75] A. Goncalves et C. BEAUMONT, « La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer. », vol. 10, n° 6, p. 453-463, 2005.
- [76] L. Viatte et S. Vaulont, « L'hepcidine : un nouveau regard sur le métabolisme du fer », vol. 12, n° 3, p. 199-210, mai 2005.
- [77] D. Lawson *et al.*, « Identification of the ferroxidase centre of ferritin », *Febs Lett.*, vol. 254, p. 207-210, aout 1989.

- [78] E. Theil, « Ferritin : structure, gene regulation, and cellular function in animals, plants and microorganisms », *Annu. Rev. Biochemy*, n° 56, p. 289-315, 1987.
- [79] G. H. Reference, « What are proteins and what do they do? », *Genetics Home Reference*. [En ligne]. Disponible sur: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/howgeneswork/protein>. [Consulté le: 16-nov-2016].
- [80] I. Réach, M. Kessler, D. Tolédano, et G. Deray, *Fer et insuffisance rénale chronique*, 2è édition. Méditations international, 2004.
- [81] *hémosidérine.jpg (Image JPEG, 700 × 462 pixels) - Redimensionnée (0%)*. .
- [82] P. Terynessie, « Schéma de l'hémoglobine », *La Thérapie génique et la bêta-thalassémie*, 01-mars-2012. .
- [83] B. Longpré, « Les anémies sidéropéniques (ferriprives) », in *Les anémies*, 2e éd., Masson, p. 55-67.
- [84] C. BEAUMONT et E. Universalis, « FER - Rôle biologique du fer », *Encyclopædia Universalis*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/fer-role-biologique-du-fer/>. [Consulté le: 16-nov-2016].
- [85] Y. Yu, Z. Kovacevic, et D. Richardson, « Tuning cell cycle regulation with an iron key », *Cell Cycle*, n° 6, p. 1982-1994, Juin 2007.
- [86] R. Green *et al.*, « Body iron excretion in man : a collaborative study », *Am J Med*, n° 45, p. 336-53, sept. 1968.
- [87] J. Hunt, C. Zito, et L. Johnson, « Body iron excretion by healthy men and women », *Am. Soc. Nutr.*, p. 1792-1798, 2009.
- [88] A. Townsend et H. Drakesmith, « Role of HFE in iron metabolism, hereditary haemochromatosis, anaemia of chronic disease, and secondary iron overload », *The lancet*, vol. 359, p. 786-790, mars 2002.
- [89] E. Nemeth *et al.*, « Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and induces its internalization », *Science*, vol. 306, n° 5704, déc. 2004.
- [90] H. Kulaksiz *et al.*, « Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia », *Gut*, vol. 53, n° 5, p. 735-743, mai 2004.
- [91] K. Pantopoulos, S. Porwal, A. Tartakoff, et L. Devireddy, « Mechanism of mammalian iron homeostasis », in *Biochemistry*, 2012, p. 5705-5724.
- [92] S. Omar, M. Feki, et N. Kaabachi, « Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 64, n° 6, p. 523-534, 2006.
- [93] HAS, « Haute Autorité de Santé - Suspicion de carence en fer : quels examens prescrire ? » [En ligne]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1062859/fr/suspicion-de-carence-en-fer-quels-examens-prescrire. [Consulté le: 19-oct-2015].
- [94] P. Gianella, P. Martin, et F. Stucker, « Prise en charge de l'anémie rénale en 2013 », *Rev Med Suisse*, n° 375, p. 462-467, 2013.
- [95] O. Beyne-Rauzy, *Mécanismes physiopathologiques des anémies liées aux états inflammatoires*. .
- [96] Vidal, « Anémie ferriprive de l'adulte », in *VidalRecos 2012*, Flammarion., vol. 4, 2011, p. 104-109.
- [97] Vidal, *Vidal 2012 - le dictionnaire*, vol. 88. 2012.
- [98] Vidal, *Vidal 2016 - Le dictionnaire*. 2016.
- [99] « Thériaque ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>. [Consulté le: 17-avr-2017].
- [100] V. Launay-Vacher, « Actualités sur la prise en charge de la carence martiale en néphrologie - Complexité de fabrication d'un Fer injectable », Palais Beongniart Paris, février-2010.
- [101] P. Fievet, « Les fers injectables », présenté à Plénière sur le fer, Paris, 04-janv-2011.
- [102] D. S. Larson et D. W. Coyne, « Update on intravenous iron choice », *Current opinion in nephrology and hypertension*, p. 186-191, janv-2014.
- [103] ANSM, « Lettre aux professionnels de santé », 06-nov-2013.

- [104]D. de l'Evaluation M. HAS Economique et de Santé Publique, « Commission de la transparence. Fer (III) isomaltoside 1000 », décembre 2016.
- [105]« VIDAL - FERRISAT 50 mg/ml sol inj p perf ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/ferrisat-83205.htm>. [Consulté le: 19-févr-2017].
- [106]ANSM, « Résumé des Caractéristiques du Produit : FERINJECT 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ». juillet-2017.
- [107]« Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0). [Consulté le: 22-oct-2017].
- [108]D. de l'Evaluation M. HAS Economique et de Santé Publique, « Commission de la transparence : Fer (III) isomaltoside 1000 », Avis 2, mars 2017.
- [109]ANSM, « Monover 100 mg/mL, solution injectable/pour perfusion ». [En ligne]. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/60717355/\(limit\)/370](http://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/60717355/(limit)/370). [Consulté le: 02-nov-2017].
- [110]« Terms of Use - Luitpold Pharmaceuticals ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.luitpold.com/TermsOfUse.aspx>. [Consulté le: 22-oct-2017].
- [111]« Sterop Group : Pharmacobel, Biogam, Sterop, Sterop Overseas ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sterop.be/f.htm>. [Consulté le: 21-oct-2017].
- [112]« Treatment for Iron Deficiency Anemia | FERRLECIT ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ferrlecit.com/>. [Consulté le: 17-avr-2017].
- [113]Sanofi-aventis Canada Inc, « Monographie de produit : FERRLECIT(r) ». décembre-2016.
- [114]J. Yee et A. Besarab, « Iron sucrose : the oldest iron therapy becomes new », *American Journal of Kidney Diseases*, p. 1111-1121, déc-2002.
- [115]« Lek, a Sandoz company - Lek ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.lek.si/en/>. [Consulté le: 21-oct-2017].
- [116]« Feraheme.com », *Feraheme*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.feraheme.com/>. [Consulté le: 23-août-2017].
- [117]« AMAG Pharmaceuticals RAMAG Pharmaceuticals ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.amagpharma.com/>. [Consulté le: 21-oct-2017].
- [118]« Key Products - Allergan - Allergan ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.allergan.com/products/key-products/product-prescribing>. [Consulté le: 22-oct-2017].
- [119]A. Hummel, P. Fievet, et D. Joly, « Carence martiale : quoi de neuf en 2012 ? », in *Néphrologie & Thérapeutique*, 2012, p. 15-19.
- [120]I. macdougall et P. Geisser, « Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease », *Iranian Journal of Kidney Diseases*, p. 9-22, janv-2013.
- [121]Afssaps, « Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 5 juillet 2011. », sept. 2011.
- [122]S. Fishbane, A. Mathew, et N. D. Vaziri, « Iron toxicity : relevance for dialysis patients », in *Nephrol dial transplant*, oxford, 2013, p. 255-259.
- [123]« L'hémochromatose », *orpha.net*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/hemochromatose-FRfrPub92.pdf>. [Consulté le: 15-août-2017].
- [124]P. Ferrari *et al.*, « Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. », *Clinical Journal of American society of nephrology*, p. 77-83, janv-2011.
- [125]G. Rostocker *et al.*, « Hemodialysis associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis stimulating agent : a MRI study », *The American Journal of Medecin*, p. 992-999, oct-2012.
- [126]KDIGO, « Controversies conference on iron management in chronic kidney disease », San Francisco, mars 2014.

- [127]W. Qunibi, C. Martinez, M. Smith, B. Joseph, A. Mangione, et S. Roger, « A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic disease patients. », *Nephrol. Dial. Transplant.*, n° 26, p. 1599-1607, 2011.
- [128]B. Rozen, A. Gafter-Gvili, M. Paul, L. Leibovici, O. Shpilberg, et U. Gafter, « Intravenous versus oral iron supplementation for treatment of anemia in CKD : systematic review and meta-analysis », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 52, p. 897-906, nov. 2008.
- [129]« Injectafer (ferric carboxymaltose) FDA Approval History », *Drugs.com*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/injectafer.html>. [Consulté le: 05-nov-2017].
- [130]G. Aronoff, W. Bennet, S. blumenthal, C. Charytan, et J. Pennel, « Iron sucrose in hemodialysis patients : safety of replacement and maintenance regimens », *Kidney International*, vol. 66. p. 1193-1198, 2004.
- [131]C. Charytan, M. Schwenk, M. Al-saloum, et B. Sponowitz, « Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to the other iron products. », *Nephron Clin. Pract.*, n° 96, p. c63-c66, 2004.
- [132]J. Onken, D. Bregman, R. Harrington, D. Morris, et J. Buekert, « Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function », *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 29, p. 833-842, 2014.
- [133]J. Toblli, G. Cao, L. Oliveri, et M. Angerosa, « Differences between original intravenous iron sucrose and iron sucrose similar preparations. », *Arzneimittel forschung*, p. 176-190, 2009.
- [134]B. Sasu, K. Cooke, et T. Arvedson, « Antihepcidin zntibody treatent modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia », *Blood J.*, vol. 115, n° 17, p. 3616-3624, avril 2010.
- [135]D. W. Coyne, « Hpcidin : clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. », *Kidney Int.*, vol. 80, p. 240-244, 2011.
- [136]J. Babitt, F. Huang, et Y. Xia, « Modulation of bone morphogenetic protein signaling in vivo regulates systemic iron balance. », *J. Clin. Invest.*, vol. 117, n° 7, p. 1933-1939, juillet 2007.
- [137]N. Casadevall et J. Rossert, « Nouveaux agents stimulants de l'érythropoïèse », vol. 12, n° 3, p. 44-48, 2006.
- [138]M. Patnaik et A. Tefferi, « The complete evaluation of erythrocytosis : congenital and acquired », *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America*, p. 1-11, 2009.
- [139]C. Peyssonnaud, « Les facteurs de transcription HiF : régulateurs clés du métabolisme du fer ? », *Médecine/Sciences*, vol. 24, n° 2, p. 137-138, 2009.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 15 décembre 2017

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Melody BINDA</p> <p><u>Sujet</u> : Le fer dans l'insuffisance rénale chronique terminale</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Pr Philippe Maincent, Professeur Directeur : Dr Emmanuel Ranfaing, Pharmacien Juges : M. Christian Roux, Consultant stratégie santé Dr Alexandre Martin, Néphrologue</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 9 Novembre 2017</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p align="center">  M. <i>MAINCENT</i> </p> <p align="center">  M. <i>EMMANUEL RANFAING Em.</i> </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 16.11.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Francine PAULUS </p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 22 NOV. 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p>N° d'enregistrement : 10132</p>

