

Surcharge en fer secondaire aux transfusions

Le plus important en bref pour non-hématologues

Laura Infanti^a, Reto Krapf^b

Blutspendezentrum SRK Beider Basel, Basel, ^bMedizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Bruderholz, Bruderholz

Quintessence

- Grâce à l'érythropoïétine pour le traitement de l'anémie rénale, la surcharge en fer transfusionnelle est devenue rare de nos jours.
- Elle survient dans les anémies congénitales, les troubles de la synthèse de l'hémoglobine (thalassémie majeure) et les syndromes myélodysplasiques.
- Il existe une corrélation étroite entre concentration sérique de ferritine et surcharge en fer ou lésions d'organes par ladite surcharge.
- Un traitement par un chélateur du fer doit être envisagé dans le cadre de transfusions à long terme et mis en route dès que la concentration sanguine de ferritine atteint 1000 µg/l.
- Les chélateurs du fer sont très chers, mais les spécialités orales ayant succédé ou en alternative à la déféroxamine (Desféral®) ont considérablement simplifié le traitement pour les patients (défériprone [Ferriprox®], déférasirox [Exjade®]).

Introduction

Heureusement peu de patients souffrant de pathologies hématologiques telles que syndromes myélodysplasiques, thalassémies et autres, mais toujours plus avec l'augmentation de l'espérance de vie, ont besoin de transfusions régulières d'érythrocytes pour leur survie d'une part, et de l'autre pour conserver une qualité de vie acceptable. L'arrivée de l'érythropoïétine a pratiquement éliminé les transfusions pour les patients en insuffisance rénale terminale et fait régresser massivement l'ancien grand problème de la surcharge en fer secondaire aux transfusions.


L'organisme humain dispose d'un système efficace et restrictif pour prévenir une surcharge en fer diététique. Si les réserves de fer sont suffisantes, le foie synthétise l'hepcidine, une protéine inhibant la résorption duodénale de fer par internalisation de la ferroportine, protéine transportant le fer. Le fer une fois dans l'organisme ne peut cependant pas être efficacement éliminé ni surtout régulé. 1 mg de fer seulement sort de l'organisme chaque jour par les épithéliums desquamés cutanés et intestinaux.

Lors de la transfusion d'un culot érythrocytaire, 200–250 mg de fer parviennent dans l'organisme, et le même nombre de jours sera nécessaire à leur élimination. En cas de transfusions itératives et nécessaires d'érythrocytes, la surcharge en fer – en l'absence de

traitement – est une conséquence aussi obligatoire que calculable.

100 transfusions provoquent une surcharge en fer d'environ 20 g. La surcharge en fer après transfusions peut de même se développer beaucoup plus rapidement qu'avec une surcharge en fer primitive telle que dans l'hémochromatose. L'exemple suivant l'illustre bien: alors que les patients ayant des formes homozygotes d'hémochromatose résorbent 2–3 fois plus de fer que les personnes normales, la transfusion d'un culot érythrocytaire fournit très rapidement 100 fois plus de fer à l'organisme qu'une résorption intestinale normale pendant un seul jour.

Conséquences de la surcharge en fer transfusionnelle

Si les réserves de fer augmentent, il se produit tout d'abord une saturation complète de la transferrine et ensuite de la ferritine, protéine de stockage intracellulaire. Si ces mécanismes tampons sont épuisés, le fer se lie à d'autres molécules circulantes (non-transferrin-bound iron [NTBI]), ce qui provoque une accumulation de complexes ferriques réactifs à l'intérieur de cellules parenchymateuses. Lors du transfert d'électrons entre molécules de fer de valences différentes (Fe^{3+} et Fe^{2+}), il se forme des radicaux libres extrêmement réactifs tels qu'hydroxyles et oxygènes, avec lésions d'organes subséquentes. Les organes endocriniens tels que l'hypophyse, la thyroïde, les cellules des îlots pancréatiques et les gonades notamment sont atteints. Parmi les organes parenchymateux, ce sont d'abord le cœur et le foie qui sont touchés. Fait cliniquement important, de nombreux patients ayant une surcharge en fer significative peuvent rester asymptomatiques. Les symptômes initiaux sont souvent peu spécifiques: fatigue, arthralgies, intolérance au glucose, éventuelle perte de libido. La figure 1  illustre la relation entre concentrations sériques de ferritine et lésions d'organes prévisibles. Contrairement à l'hémochromatose héréditaire, dans laquelle l'atteinte parenchymateuse évolue sur des années, dans la surcharge en fer secondaire à l'apport de fer la relation temporelle n'est pas clairement établie, mais les lésions peuvent se produire en quelques années seulement. C'est pour ces raisons que le contrôle régulier des réserves de fer (de préférence par la concentration sérique de ferritine, voir plus loin) est capital pour la prévention d'une toxicité chronique du fer, parfois irréversible.



Laura Infanti

Les auteurs certifient qu'aucun conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

Diagnostic de la surcharge en fer

Le tableau 1 [↩](#) présente les instruments diagnostiques d'une surcharge en fer. Le standard est toujours la biopsie hépatique, mais les techniques d'imagerie telles que la résonance magnétique et le SQUID (Superconducting Quantum Interference Device), dont ne disposent pas tous les hôpitaux, donnent une bonne corrélation entre les concentrations tissulaires de fer et les atteintes organiques potentielles. En règle générale, il suffit de doser la concentration sérique de ferritine. Dans l'interprétation, il faut tenir compte du fait que la ferritine peut être augmentée pour d'autres

raisons, du fait qu'elle est un «marqueur» de l'inflammation en phase aiguë lors de maladies intercur-

Le fer une fois dans l'organisme ne peut pas être efficacement éliminé ni surtout régulé

rentes. Compte tenu de ces limitations, la concentration de ferritine est non seulement le test diagnostique le plus important, mais aussi le meilleur paramètre de l'évolution

sous traitement, et elle est toujours le meilleur témoin de l'importance des réserves de fer.

Prévention et traitement de la surcharge en fer

Le tableau 2 [↩](#) présente les aspects les plus importants d'une stratégie de prévention de la surcharge en fer, et le tableau 3 [↩](#) le cas particulier de la thalassémie homozygote – qui ne sera pas discuté plus en détail ici.

La mesure de prévention la plus importante – compte tenu de la situation clinique globale du patient – est une stratégie de transfusion avec retenue: «Le moins possible, mais autant qu'il faut». Rappelons à ce propos qu'une stratégie de transfusion restrictive est beaucoup plus facilement réalisable chez des patients ayant un syndrome myélodysplasique sans autre comorbidité notable que chez des enfants thalassémiques par exemple.

Alors que le traitement par érythropoïétine a pratiquement réduit à zéro le besoin de transfusions dans l'anémie rénale, son intérêt dans les indications classiques actuelles des transfusions d'érythrocytes est naturellement limité, puisqu'il qu'il s'agit d'anomalies de l'érythropoïèse même. Mais une substitution concomitante d'érythropoïétine peut dans certains cas permettre de diminuer le besoin de transfusions ou d'augmenter l'intervalle entre les transfusion indispensables. Notamment chez les patients âgés ayant un syndrome myélodysplasique ou en insuffisance rénale, il vaut la peine de doser l'érythropoïétine. Si elle est inférieure à 200 U/l, une tentative de substitution a tout son sens.

L'effet d'une interférence diététique sur la résorption du fer par aliments riches en phytates, tels que céréales, ou par tannins captant le fer sous forme de thé, est limitée, voire négligeable pour des raisons quantitatives. Si l'érythropoïèse est diminuée et les réserves de fer pleines, l'hepcidine est augmentée et une nouvelle inhibition de la résorption duodénale de fer est à prévoir. La situation dans la thalassémie est quelque peu différente, car l'érythropoïèse est augmentée, l'hepcidine encore basse (en l'absence tout au moins d'une surcharge en fer significative) et la résorption duodénale de fer stimulée.

Traitement par chélateurs du fer

Trois chélateurs du fer sont admis en Suisse, dont les caractéristiques majeures sont présentées au tableau 4 [↩](#). Tout traitement par chélateur du fer est

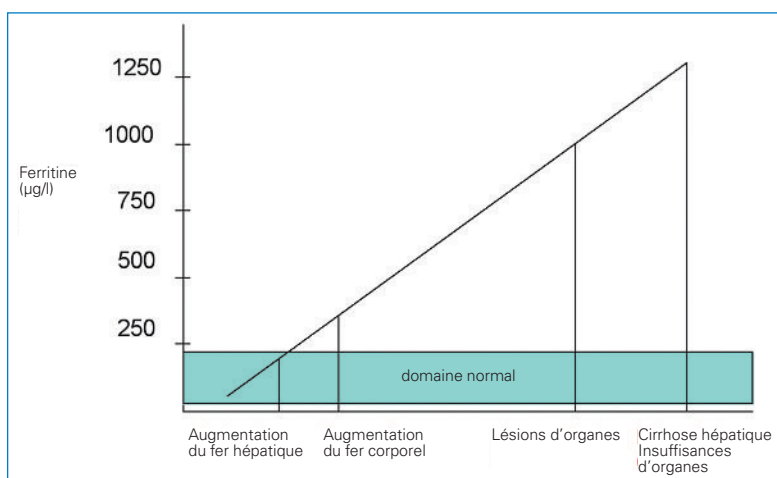


Figure 1
Relation entre concentration sérique de ferritine et importance et conséquences de la surcharge en fer.

Tableau 1. Diagnostic de la surcharge en fer.

- 1 Taux sérique de ferritine
- 2 Biopsie hépatique
- 3 Résonance magnétique du foie
- 4 SQUID (Superconducting Quantum Interference Device)

Tableau 2. Prévention de la surcharge en fer secondaire aux transfusions.

- 1 Tenir compte des taux d'hémoglobine dans les recommandations de transfusions*:
 - a Transfusions si hémoglobine <7 g/dl
 - b Pas de transfusion si hémoglobine >10 g/dl
 - c Décision individuelle (comorbidités) si hémoglobine entre 7 et 10 g/dl
- 2 Traitement par érythropoïétine s'il est possible et efficace
- 3 Traitement par chélateur du fer si ferritine >1000 µg/l

* adapté de [3]

Tableau 3. Thalassémies: cas particulier pour transfusions et chélateurs du fer.

- 1 Début des transfusions si hémoglobine à env. 8 g/dl ou même avant (par ex. si arrêt de croissance).
- 2 Concept de l'hypertransfusion (hémoglobine cible 10 g/dl) pour diminuer l'érythropoïèse augmentée mais inefficace.
- 3 Stimuler à consommer plus de thé et de céréales (les tannins et phytates lient le fer alimentaire).
- 4 Splénectomie si besoin accru de transfusions.
- 5 Commencer le traitement par chélateurs du fer dès décision de transfusions à long terme, en général entre la 5^e et la 8^e année.

Tableau 4. Caractéristiques des chélateurs du fer admis en Suisse*.

	Déféroxamine (Desféral®)	Défériprone (Ferriprox®)	Déférasirox (Exjade®)
Dose journalière usuelle (mg/kg/jour)	25–60	75	20–30
Mode d'administration	Sous-cutanée / intraveineuse 8–12 (24) heures, 5 jours/semaine	Orale, 3 fois par jour	Orale, 1 fois par jour
Demi-vie	20–30 minutes	3–4 heures	8–16 heures
Élimination	Urine, selles	Urine	Selles
Principaux effets indésirables	Réactions cutanées y c. urticaire, rares: cataracte, cécité, mucormycose, infections à yersinies	Neutropénie/agranulocytose, ascension des enzymes hépatiques, arthralgies, troubles gastro-intestinaux	Troubles gastro-intestinaux (env. 20%), exanthèmes (env. 10%), cytopénies, pertes d'audition, cataracte, discrète insuffisance rénale
Coûts mensuels (individu de 75 kg)	1100–2150 CHF (plus frais de personnel, de perfusion, etc.)	1520 CHF	2846–4270 CHF
Nombre de comprimés journaliers (individu de 75 kg)		11	3–5

* adapté de [1]

Tableau 5. Contrôles du traitement de déférasirox (Exjade®)*.

Paramètre	Fréquence des contrôles
Nombre de transfusions	En permanence
Ferritine sérique	Chaque mois, adaptation de la dose tous les 3–6 mois sur la base des variations de la ferritine
Créatininémie	Deux dosages au départ, puis mensuels
Protéinurie/albuminurie	Mensuels
Tests hépatiques	Mensuels
Hématologie	Hématocrite, leucocytes et thrombocytes mensuels
Examens ORL et ophtalmologiques	Un examen au départ, puis annuels

* adapté de [1]

compliqué et onéreux. Une seule spécialité de déféroxamine administrable uniquement par voie parentérale a fait la preuve dans la prévention efficace des conséquences biologiquement significatives de la surcharge en fer («paramètres durs») telles que lésions cardiaques et hépatiques. Sur la base de considérations physiopathologiques et des données sur l'évolution des réserves de fer, cela est également à prévoir pour les autres médicaments par voie orale, même si ce n'est pas encore prouvé. En ce qui concerne la stabilisation ou la diminution des réserves de fer, selon les études comparatives, les nouvelles spécialités orales du «gold standard thérapeutique» déféroxamine sont apparemment équivalentes.

L'administration de déféroxamine est compliquée, elle impose une injection sous-cutanée ou intraveineuse sur plusieurs heures (par ex. la nuit). Ceci explique la mauvaise observance fréquente des patients et du même fait les échecs thérapeutiques. Mais cela mis à part, la déféroxamine est généralement très bien tolérée. La mobilisation du fer peut être augmentée par l'acide ascorbique (vitamine C). Les baisses de vision et d'audition doivent être prévenues par des doses limitées à moins de 2500 mg par perfusion. Un effet indésirable rare et curieux, non spécifique des spécialités orales, est la susceptibilité aux mucormycoses et

yersinioses. Le complexe déféroxamine-fer (féroxamine) est un dit sidérophore pour ces deux agents infectieux, qui stimule à la fois la résorption du fer et la multiplication microbienne ou fongique.

Le premier chélateur du fer oral, la défériprone (Ferriprox®) a comme effet indésirable, même s'il est rare, de provoquer une neutropénie en principe réversible, mais pouvant aller jusqu'à l'agranulocytose (env. 0,5 cas pour 100 années de traitement), et quelque décès ont été signalés. Il est en outre toujours suspecté que ce médicament stimule la fibrose hépatique et cardiaque. Bien qu'il soit relativement meilleur marché que ses concurrents, le nombre de comprimés à prendre jour après jour est un stress non négligeable pour les patients.

Quelques petites études montrent que l'association déféroxamine-défériprone peut mobiliser davantage de fer que les doses maximales de chacun de ces médicaments seul, mais l'inconvénient est que leurs effets indésirables s'additionnent.

La spécialité la plus pratique pour les patients est actuellement le déférasirox (Exjade®), dont la dose journalière est de 3–5 comprimés, mais c'est également la plus chère du marché pour cette indication. Il a été démontré qu'à une dose de 20 mg/kg /jour il parvenait à stabiliser les réserves de fer, en fonction de la fréquence des transfusions (bilan nul, apport = mobilisation), et qu'à une dose de 30 mg/kg /jour il permettait d'atteindre une mobilisation nette du fer.

La mesure de prévention la plus importante est une stratégie de transfusion avec retenue: «Le moins possible, autant qu'il faut»

Des études à long terme sur plus de 3,5 ans de suivi montrent que la dose journalière doit être titrée tous les 3–6 mois en fonction des variations du taux de ferritine. Malgré cette très

longue période de suivi, des recommandations ont été émises sur le contrôle adéquat d'effets indésirables potentiels néphrotoxiques, hématotoxiques, ototoxiques et ophtalmotoxiques apparemment non progressifs (tab. 5 ◀). Au début du traitement tout au moins, les effets

indésirables gastro-intestinaux tels que nausée, vomissement et douleurs abdominales sont relativement fréquents, avec 20%, et 10% pour les réactions cutanées pouvant aller jusqu'à la vasculite leucocytoclastique.

En résumé, la surcharge en fer est un problème rare des transfusions à long terme, mais important pour les patients et leurs médecins, exigeant un traitement et des contrôles permanents. Tous les traitements sont chers. Pour la déféroxamine parentérale le mode d'administration est compliqué, mais ce médicament est bien toléré pour ce qui est de ses effets indésirables. La déféripone orale provoque malheureusement des agranulocytoses. Le déférasirox est le médicament le plus facile à utiliser, mais son prix est très élevé, ses effets indésirables gastro-intestinaux et cutanés sont

fréquents en début de traitement et il requiert un contrôle de plusieurs lésions potentielles à long terme.

Correspondance:

Dr Laura Infanti
Blutspendezentrum SRK Beider Basel
Hebelstrasse 10
CH-4031 Basel
infantil@uhbs.ch

et

Prof. Reto Krapf
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Bruderholz
CH-4101 Bruderholz
reto.krapf@ksbh.ch

Références recommandées

- Masche UP. Deferasirox. *Pharma-Kritik*. 2006;2:6.
- Cohen AR, et al. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in thalassemia major. *Blood*. 2008;111:583-94.
- Matmani M, et al. Influence of iron chelators on myocardial iron and cardiac function in transfusion-dependent thalassaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2008;141:882-90.

Les références complètes et numérotées sont disponibles dans la version en ligne de cet article à l'adresse www.medicalforum.ch.