

Allergologie et immunologie

Le roi Grenouille ou Henri de fer – une parabole

Prof. Dr méd. Andreas J. Bircher

Allergologie, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel

*«Henri, est-ce l'attelage qui brise ses chaînes?»
«Eh! non, Seigneur, ce n'est pas la voiture,
Mais de mon cœur l'une des ceintures.
Car j'ai eu tant de peine
Quand vous étiez dans la fontaine,
Transformé en grenouille vilaine!»*

(Extrait de «Le roi Grenouille ou Henri de fer», conte des frères Grimm, édition de 1857 [1])

Prologue

L'interprétation de ce conte en deux parties est multiple, allant de l'initiation sexuelle à des approches psychologiques, voire même psychanalytiques [2]. Il sert ici à illustrer les réactions aiguës d'hypersensibilité en cas de substitution de fer par voie intraveineuse.

La princesse anémique perd sa balle en or, qui représente le «remède magique», c'est-à-dire la substitution de fer par voie intraveineuse. Lorsqu'elle recouvre la balle, elle semble avoir en quelque sorte avalé un crapaud – ou présente plus précisément une réaction allergique – un problème qui n'est certes pas résolu par l'élégant baiser refusé mais par un lancer ciblé. Les symptômes de la carence en fer sont symbolisés par les trois cercles de fer cinglant la poitrine du fidèle valet, Henri de fer: *«Il avait eu tant de chagrin quand il avait vu son seigneur transformé en grenouille qu'il s'était fait bander la poitrine de trois cercles de fer pour que son cœur n'éclatât pas de douleur.»* [1].

Un procédé différencié peut ainsi conduire au succès thérapeutique, ce qui est symbolisé par la rupture des trois cercles de fer. Les lancers directs contre le mur comme au temps des contes ne sont toutefois plus d'actualité, d'où la nécessité d'une approche plus différenciée.

Traitement ferrique par voie intraveineuse

L'anémie ferriprive est un problème largement répandu dont l'administration orale de fer constitue le traitement de première intention. La substitution par voie orale peut s'accompagner de troubles gastro-intestinaux prononcés l'absorption de fer qui en résulte est souvent insuffisante. C'est la raison pour laquelle le



traitement ferrique par voie intraveineuse fait actuellement partie de l'arsenal médical et est habituellement employé en cas de carences en fer sévères, par exemple dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique. De ce fait, de plus en plus de réactions d'hypersensibilité ont été signalées au cours des dernières années. Celles-ci sont relativement rares (0,5% de réactions légères, anaphylaxie chez 24 à 68/100 000) [3] – dans des cas isolés, une issue fatale a néanmoins été décrite [4]. Nous connaissons nous-mêmes le cas d'une telle issue lors de la première perfusion de fer chez une patiente à risque. En raison de tels effets indésirables graves, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a décrété en 2013 que les patients ayant déjà subi une réaction d'hypersensibilité grave ne devaient plus recevoir de préparation ferrique par voie intraveineuse [5].

Etant donné qu'administré par voie intraveineuse, le fer dit libre et instable peut déclencher des réactions toxiques telles que flush, céphalées, oppression thoracique, nausées et diarrhées, arthralgies ainsi que douleurs lombaires et rarement fièvre, des préparations à base de fer enrobées d'une enveloppe glucidique ont été introduites sur le marché en raison d'une meilleure to-



Andreas J. Bircher

lérance. Autrefois utilisés de manière fréquente, les complexes fer-dextran de poids moléculaire élevé et faible ont toutefois entraîné, par le biais d'un mécanisme immunologique dû à des anticorps IgG préexistants, des anaphylaxies par complexes immuns graves voire létales et ne sont désormais employés que dans de rares cas [6]. De nos jours, les enveloppes font appel au sucrose (saccharose), gluconate, isomaltose et à d'autres hydrates de carbone. En Suisse, deux produits intraveineux sont actuellement sur le marché: le fer-saccharose (Venofer®) et le carboxymaltose ferrique (Ferinject®). Ces nouvelles préparations déclenchent également des réactions d'hypersensibilité, bien que nettement plus rarement, pouvant présenter les caractéristiques cliniques d'une anaphylaxie. Les symptômes incluent prurit, flush étendu, urticaire et angioedème au niveau cutané, dyspnée et bronchospasme au niveau des voies respiratoires ainsi qu'hypertension ou hypotension pouvant aller jusqu'au choc cardiovasculaire.

Diagnostic allergologique

Contrairement aux préparations contenant du dextrane, le mécanisme sous-jacent responsable des réactions d'intolérance des préparations ferriques modernes n'a pas encore été élucidé. Aucun mécanisme transmis par IgE ou IgG n'a jusqu'à présent été documenté, tandis qu'une activation directe de la cascade du complément et la formation des anaphylatoxines C3a et C5a ont été postulées [7]. Ces réactions échappent ainsi au diagnostic allergologique avec tests cutanés (prick-test) et intradermiques, à la mise en évidence d'anticorps spécifiques IgG ou IgE ou au test d'activation des basophiles [8]. Les tests cutanés sont par ailleurs déconseillés en raison du dépôt pigmentaire souvent persistant et par suite de leurs coûts élevés [7].

Nous avons récemment dressé un aperçu portant sur la prise en charge de 31 patients (30 F, 1 M; âge 17–77 ans, âge moyen 37) présentant des réactions d'hypersensibilité avec symptômes cutanés tels qu'urticaire et angioedème dans 68% des cas (de degrés I et II), symptômes respiratoires ou cardiovasculaires dans 32% des cas (degrés III et IV). Des tests cutanés et des tests d'activation des basophiles avaient été préalablement effectués chez 10 patients avec des résultats systématiquement négatifs. En tout, 15 patients présentaient une indication absolue de substitution ferrique par voie intraveineuse, d'où la pratique de 18 réexpositions contrôlées. Celles-ci ont été réalisées sous surveillance intensive par perfusion lente sur plus de trois heures. Douze patients ont toléré la procédure sans problème, 3 patients ont manifesté une urticaire, avec en plus une dyspnée chez l'un d'entre eux. Une réexposition ultérieure a pu être effec-

tuée avec succès chez 2 patients atteints d'urticaire. La même préparation à base de fer a été utilisée chez 11 patients, alors que 4 patients ont reçu l'autre préparation disponible sur le marché suisse [8]. Aucune prémédication n'a été administrée, puisqu'il n'existe aucune preuve que de graves réactions d'intolérance puissent ainsi être évitées [7]. Cela montre sur l'exemple d'une petite série de cas qu'en présence d'une indication urgente, un traitement ferrique intraveineux peut encore être effectué, toutefois au prix d'efforts importants et avec les mesures de sécurité correspondantes.

Conclusions

- De nos jours, les réactions d'hypersensibilité de type immédiat faisant suite à l'administration de préparations ferriques par voie intraveineuse sont globalement rares.
- Des symptômes allant d'une urticaire isolée à des réactions de choc anaphylactique peuvent survenir, avec issue fatale décrite dans de très rares cas.
- Le mécanisme pathogénique étant indéterminé, le diagnostic allergologique basé sur des tests cutanés et des tests in vitro n'est pas efficace.
- En cas d'indication correspondante, une réexposition avec durée de perfusion prolongée et éventuellement une autre préparation ferrique peut être effectuée.
- Cette réexposition doit être pratiquée par des spécialistes expérimentés et sous surveillance adéquate.

Epilogue

Le conte s'achève ainsi sur une note amoureuse pour toutes les personnes concernées. La patiente anémique récupère sa balle en or perdue – le traitement ferrique intraveineux. La réaction d'hypersensibilité, c'est-à-dire l'«adverse reaction» contre le porteur, peut être surmontée, bien qu'au prix d'efforts importants – toutefois, un simple lancé contre le mur ou un baiser forcé ne suffisent pas. La réexposition contrôlée permet de briser les symptômes restrictifs de l'anémie – les cercles de fer autour de la poitrine du fidèle valet Henri – et la princesse peut épouser son prince. Et s'ils ne sont pas morts, ils ne sont du moins plus anémiques.

Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Crédit photo

Illustration: © Kubangirl | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Prof. Dr méd.
Andreas J. Bircher
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[andreas.bircher\[at\]usb.ch](mailto:andreas.bircher[at]usb.ch)

Références

- 1 <http://www.pitt.edu/~dash/froschkoenig.html>
- 2 https://fr.wikipedia.org/wiki/Le_Roi_Grenouille_ou_Henri_de_Fer
- 3 Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *J Am Med Assoc.* 2015;314:2062–8.
- 4 Bailie G, Clark J, Lane C, Lane P. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1443–9.
- 5 EMA-CHMP. New recommendations to manage risk of allergic reactions with intravenous iron-containing medicines. EMA Report. 2013;EMA/579491/2013:2–3.
- 6 Macdougall IC. Evolution of IV iron compounds over the last century. *J Ren Care.* 2009;35:8–13.
- 7 Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from Intravenous Iron Products. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2014;34:707–23.
- 8 Morales Mateluna CA, Scherer Hofmeier K, Bircher AJ. Approach to hypersensitivity reactions from intravenous iron preparations. *Eur J Allergy.* 2016 (accepted).