

Résumé

Chélateurs du fer et hémossidérose post-transfusionnelle

Marie-Caroline Husson
Rédactrice en chef

Le fer, élément indispensable aux organismes vivants, intervient comme catalyseur dans de nombreuses réactions, dans le transport de l'oxygène et le fonctionnement de molécules telles les cytochromes.

La forme hémique (2/3 du pool ferrugineux) est présente dans l'hémoglobine, la myoglobine et certaines hèmes cellulaires (catalases, oxydases, cytochromes...). La forme non hémique (1/3) constitue les réserves cellulaires, principalement dans le foie, la moelle osseuse, la rate et les muscles.

Le fer intracellulaire est stocké sous forme de ferritine. Ce fer est difficilement accessible aux chélateurs.

Le transport plasmatique du fer est fait par la transferrine, protéine non hémique. Lors de surcharges en fer, les capacités de fixation de la transferrine sont dépassées. Le fer peut alors circuler librement et pénétrer de façon passive dans les cellules du système réticulo-endothélial puis dans les cellules parenchymateuses, et y provoquer des dommages cellulaires irréversibles (atteintes cardiaque, hépatique, endocriniennes diverses, osseuses et articulaires...).

Deux mécanismes peuvent être à l'origine d'une surcharge en fer :

- surcharge héréditaire ou lors d'hémochromatose génétiques;
- surcharge en fer lors d'anémie chronique. Les malades nécessitent des transfusions sanguines répétées de concentrés érythrocytaires, d'où un apport de fer excessif. Il s'agit principalement de 4 maladies rares : β -thalassémie majeure, anémie de Blackfan-Diamond, drépanocytose et syndromes myélodysplasiques.

Le traitement chélateur doit débuter de façon précoce.

Le but du traitement est d'obtenir des concentrations en fer non toxiques dans les tissus, particulièrement dans les myocytes cardiaques, et de maintenir une ferritinémie inférieure ou égale à 1000 $\mu\text{g/L}$.

Trois chélateurs du fer sont disponibles actuellement en France :

La **déféroxamine** (DEFERAL®) en perfusion sous-cutanée ou intraveineuse, est le médicament de référence et de première intention dans le traitement de la surcharge post-transfusionnelle.

La **défériprone** (FERRIPROX®) par voie orale est indiquée chez les malades âgés de plus de 6 ans qui présentent une thalassémie majeure et pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

Le **déférasirox** (EXJADE®) par voie orale est indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes chez les malades de 6 ans et plus qui présentent une β -thalassémie majeure. Il est aussi indiqué dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

En cas de besoin d'intensifier le traitement chélateur plusieurs modalités sont possibles : augmenter les doses ou proposer une administration parentérale continue, associer plusieurs chélateurs, notamment la bithérapie déféroxamine- défériprone (hors AMM).

Dans tous les cas le suivi de ces traitements doit être rigoureux et très régulier. Il comporte au minimum un suivi des fonctions rénale et hépatique, et des dosages de la ferritinémie ; selon les cas, l'âge du malade, sa pathologie, le chélateur choisi, d'autres examens devront être pratiqués.

Mots-clés : anémie de Blackfan-Diamond, chélateur, défériprone, déférasirox, déféroxamine, drépanocytose, fer, ferritine, hémossidérose, thalassémie.

Abstract. Iron chelators in post-transfusional hemosiderosis

Iron, essential to living organisms, acts as a catalyst in many reactions, in the transport of oxygen and in the functioning of molecules such as cytochromes.

Haem form (2 / 3 of the iron pool) is present in hemoglobin, myoglobin and several cellular hemin (catalases, oxidases, cytochromes ...). The non-haem form (1 / 3) is the cellular reserves, mainly in the liver, bone marrow, spleen and muscles.

Intracellular iron is stored as ferritin. This iron is not easily accessible to chelators.

The transport of plasma iron is realised by transferrin, a protein non-haem. In iron overload, the capacity

of fixation of transferrin is exceeded. The iron can then move freely and penetrate passively into the cells of the reticulo-endothelial system and in the parenchymal cells, and cause irreversible cell damage (cardiac, hepatic, endocrine, bones and joints...).

Two mechanisms may be responsible for iron overload:

- hereditary overload or in genetic haemochromatosis;
- iron overload in chronic anemia. The patients require repeated transfusions of blood red cells, resulting in an excessive intake of iron. They are mostly 4 rare diseases: major β -thalassemia, Diamond-Blackfan anemia, and sickle cell anemia and myelodysplastic syndromes.

Chelation treatment should begin as early.

The goal of treatment is to obtain concentrations of non-toxic iron in the tissues, particularly in cardiac myocytes, and maintain a plasmatic ferritin less than or equal to 1000 microg / L.

Three iron chelators are currently available in France:

Deferoxamine (DESFERAL®) in subcutaneous infusion or intravenous is the reference and first in the treatment of post-transfusion overload.

Deferiprone (FERRIPROX®) orally is indicated in patients older than 6 years who have major thalassemia and for which treatment with deferoxamine is against inappropriate or unsuitable.

Deferasirox (EXJADE®) orally indicated for the treatment of chronic iron overload secondary to frequent blood transfusions

in patients 6 years and older who have a β -thalassemia major. It is also indicated for the treatment of chronic iron overload secondary to blood transfusions when deferoxamine treatment is inappropriate or unsuitable.

If necessary to intensify chelator treatment several ways are possible: to increase doses or to propose a parenteral administration, or to **combine several chelators** i.e. **deferoxamine-deferiprone (off-label)**.

In all cases, the monitoring of these treatments must be very rigorous and regular. It includes at least the follow-up of renal and hepatic functions, and the dosages of ferritin; according to different parameters – i.e. the age of the patient, the pathology, the chelator chosen - other tests should be monitored.

Key words: chelator, deferiprone, deferaxirox, deferoxamine, Diamond-Blackfan anemia, sickle cell anemia, iron, thalassemia.