

11th Iron Academy 2018

Quand y a-t-il une carence, quand y a-t-il un excès de fer?

Le 11^e symposium «Iron Academy» a eu lieu le 17 mai à Zurich sous la présidence du Pr Edouard Battegay, Zurich, et le Dr Jeroen Goede, Winterthur. Une fois de plus les présidents et les organisateurs Vifor Pharma, Novartis, B. Braun et Sysmex ont pu accueillir de nombreux auditeurs intéressés. Les attentes des participants ont été entièrement satisfaites par l'excellente sélection d'experts éprouvés et la variété des sujets captivants. Le rapport suivant donne un aperçu des présentations sélectionnées.

Fonctions non hématologiques du fer

Hippocrate (env. 460 - 370 av. J. - C.) avait déjà découvert que le fer est utile pour le traitement de la faiblesse musculaire, a déclaré le

Dr Diego Moretti, Zurich. La carence en fer est l'un des symptômes de carence en micronutriments les plus courants à l'échelle mondiale. On estime que la moitié des anémies incidentes sont causées par une carence en fer. De nouvelles découvertes dans la régulation cellulaire et systémique du métabolisme du fer au cours des 20 dernières années ont permis de mieux comprendre le métabolisme du fer chez l'homme. L'hepcidine s'est établie en tant que molécule régulatrice centrale. L'hepcidine inhibe le transporteur



Dr D. Moretti

de fer, la ferroportine, et donc l'absorption du fer dans l'intestin ainsi que la libération du fer par le système réticulo-endothélial. L'absorption du fer et l'inflammation augmentent la production d'hepcidine, tandis qu'une augmentation de l'érythropoïèse réduit la production d'hepcidine. La liaison de l'hepcidine à la ferroportine entraîne une dégradation plus rapide de la ferroportine. L'hepcidine est fortement influencée par l'hypoxie, la carence en fer, le «stress» érythropoïétique, l'inflammation (IL-6) et les facteurs hormonaux (œstrogènes, testostérone, hormones de croissance). Dans les inflammations chroniques, la sécrétion d'interleukine-6 augmente et entraîne une libération accrue d'hepcidine dans le foie. L'inhibition de l'absorption du fer entérale causée par l'hepcidine peut entraîner un trouble de la distribution du fer qui se manifeste sous forme d'anémie dans les maladies chroniques.

Comme l'hepcidine augmente le risque d'insuffisance rénale, on suppose qu'elle joue également un rôle dans l'anémie rénale.

En revanche, le métabolisme cellulaire est directement contrôlé par le fer cellulaire et la concentration d'oxygène cellulaire. Cela a un effet sur les différents types de cellules et tissus, et peut à lui seul avoir des conséquences vastes pour l'ensemble de l'équilibre en fer.

L'homéostasie du fer au niveau cellulaire est obtenue par l'expression du récepteur de la transferrine et de la ferritine, qui est adaptée aux besoins et assure une absorption adéquate du fer dans la cellule et son bon stockage. Ces deux protéines sont exprimées post-transcriptionnellement par deux protéines cytoplasmiques, IRP1 et IRP2 (Iron Regulatory Protein). Les deux systèmes, la régulation cellulaire et la régulation systémique, sont intégrés l'un dans l'autre.



Pr E Battegay



Dr J. Goede

Comme l'a expliqué l'orateur, le fer est important pour le transport de l'oxygène et l'hématogenèse, ainsi que pour un certain nombre de fonctions non hématologiques, telles que la synthèse et la réplication de l'ADN, la traduction de l'ARN dans la chaîne de transport d'électrons, l'équilibre énergétique et la fonction musculaire. Par exemple, des effets notables du fer sur la capacité vitale VO₂ ont été observés chez des femmes ayant une carence en fer et étant très sportives. Le traitement au fer a des effets positifs sur les performances physiques et cognitives.

Menstruation: Quand est-ce que la perte de sang est-elle encore normale?

Une menstruation normale à partir de la ménarche jusqu'à la ménopause est essentielle pour le bien-être de la femme. Elle se caractérise par une fréquence d'entre 24 et 38 jours, une durée de deux à huit jours, ainsi qu'une perte de sang inférieure à 80 ml. Une anamnèse exacte sur la durée, la régularité et la quantité des saignements menstruels peut également être effectuée dans le cabinet du médecin de famille. Les saignements utérins anormaux (SUA) pendant la phase reproductive comptent parmi les raisons les plus fréquentes de consultations gynécologiques ambulatoires, comme l'a expliqué la **Dr Anne Raggi Nüssli**, Olten. Dans la procédure diagnostique et thérapeutique, une différenciation entre SUA aiguë et chronique est nécessaire à faire. Les SUA chroniques peuvent entraîner des conséquences physiques, sociales, émotionnelles et matérielles. La carence en fer et ses symptômes associés sont l'une des conséquences les plus fréquentes des SUA. Le médecin de famille doit donc compenser cette perte de fer accrue (pour les saignements menstruels > 80 ml) par des préparations à base de fer à administrer par voie orale ou intraveineuse. En outre, il doit procéder à d'autres examens face à toute déviation du cycle menstruel, ainsi qu'adresser la patiente à un spécialiste si nécessaire.



Dr A. Raggi Nüssli

Recommandations pratiques :

- ▶ Faire une anamnèse sur la perte de sang et la quantifier.
- ▶ Diagnostiquer une carence en fer avec ou sans anémie.
- ▶ Thérapie ferrique pour l'anémie ferriprive (< 12 g/dl, ferritine < (15) 30 µg/l, ferritine entre 30-50 µg/l et patiente symptomatique): thérapie ferrique par voie orale et thérapie ferrique intraveineuse, si la thérapie orale est restée inefficace ou est impraticable.

Transfusions et surcharge en fer – quels sont les dangers?

La surcharge en fer est une conséquence inévitable et potentiellement mortelle des transfusions sanguines régulières. Environ 250 mg de fer sont administrés à chaque transfusion sanguine. Si un patient atteint de thalassémie ou du syndrome myélodysplasique (SMD) a besoin de deux concentrés d'érythrocytes toutes les deux semaines, il va stocker 12 g de fer (alors que le stockage normal du fer est de 2 à 4 g) dans un délai d'un an. Selon le **Pr André Tichelli**, Bâle, l'organisme humain ne peut pas excréter activement l'excès de fer.

Le fer lié à l'hémoglobine, à la transferrine et à la ferritine est utile et inoffensif. En revanche, le fer libre est toxique pour l'organisme. Dans le cas d'une surcharge en fer, la transferrine est d'abord complètement saturée. Avec une saturation en transferrine de plus de 75%, le fer plasmatique libre augmente progressivement. Le fer libre favorise les réactions chimiques dans les cellules dans lesquelles se forment des radicaux d'oxygène.

Ces derniers peuvent endommager les organes cellulaires, ainsi qu'entraîner la mort cellulaire, l'instabilité de l'ADN et la fibrose. Chez les patients atteints de thalassémie et du SMD, la surcharge en fer ne peut être expliquée uniquement par les transfusions régulières. Ces patients présentent plutôt une anémie ferreuse (iron loading anemia) avec érythropoïèse inefficace. Cela entraîne une augmentation chronique de l'absorption intestinale du fer par la suppression de la production d'hepcidine.

Comme l'a expliqué le conférencier, la surcharge en fer secondaire peut entraîner des dommages aux organes. L'excès de fer libre se dépose dans le cœur, le foie, ainsi que les organes endocriniens. Il conduit à de l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose, au diabète et à l'hypogonadisme. Les conséquences de la surcharge en fer induite par les transfusions, ainsi que les avantages du traitement par chélation du fer ont été décrits de façon impressionnante chez les patients atteints de thalassémie majeure. Sans traitement, les patients atteints de thalassémie ont été morts à l'âge de 10 à 20 ans à la suite d'une surcharge en fer. Aujourd'hui, grâce à l'introduction de la chélation du fer, le pronostic s'est considérablement amélioré. Cependant, chez les patients atteints du SMD qui souffrent d'anémie transfusionnelle, le problème de la surcharge en fer est plus complexe. En effet, en plus des dommages causés aux organes par la surcharge en fer, les radicaux oxygénés peuvent favoriser les mutations clonales et détériorer l'érythropoïèse déjà perturbée par la maladie de la moelle osseuse. En outre, le SMD se produit principalement chez les patients âgés avec d'éventuelles comorbidités. Enfin, l'espérance de vie due aux maladies de la moelle osseuse joue également un rôle décisif. Les conséquences de la surcharge en fer ne sont prévisibles que chez les patients atteints d'un SMD à faible risque et dont l'espérance de vie est de plusieurs années.

Chez les patients atteints du SMD à faible risque et qui souffrent d'une surcharge en fer, une chélation constante du fer entraîne une réduction des taux de fer et de ferritine dans le foie, une augmentation des chances de survie, une diminution de la mortalité due à l'insuffisance cardiaque, ainsi qu'une amélioration des paramètres hématologiques. Il existe actuellement trois médicaments pour la chélation du fer : la déféripone, le déférasirox dans deux formulations différentes et la déféroxamine.

Insuffisance cardiaque: Quoi de neuf en 2018?

En mai 2016, l'Association pour l'insuffisance cardiaque (Heart Failure Association, HFA) de la Société Européenne de Cardiologie a publié ses nouvelles lignes directrices. Il s'agit notamment d'innovations importantes dont la mise en œuvre adéquate peut avoir une influence décisive sur le diagnostic, ainsi que le traitement de l'insuffisance cardiaque et donc sur l'évolution et le pronostic de cette maladie. A cet égard, selon le **PD Dr Thomas Dieterle**, Bâle, il convient de mentionner notamment l'introduction de sacubitril/valsartan (Entresto®) comme nouveau traitement pronostique efficace, ainsi que la recommandation d'administrer du fer sous forme de carboxymaltose ferrique (Ferinject®) aux patients présentant une fraction d'éjection limitée (HFrEF, LV - EF < 40%).

L'étude PARADIGM a montré que la combinaison sacubitril/valsartan réduit significativement non seulement l'hospitalisation due à l'insuffisance cardiaque, mais aussi la mortalité cardiovasculaire. Dans PARADIGM, l'effet secondaire le plus courant était l'hypotension. Toutefois, les troubles électrolytiques étaient significativement moins fréquents dans sacubitril/valsartan que dans l'énalapril, un inhibiteur de l'ECA.

Plusieurs études ont montré que l'administration intraveineuse de fer chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et de carence en fer peut améliorer de façon significative les symptômes, la résilience physique et réduire le nombre d'hospitalisations, a noté le conférencier. De plus, les méta-analyses indiquent que la substitution du fer pourrait également réduire la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque. Il est intéressant de noter que ces effets n'ont pas pu être démontrés avec l'administration de fer par voie orale. C'est pourquoi la substitution parentérale de fer est recommandée comme traitement de choix chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique. La substitution intraveineuse de fer devrait être envisagée en cas de carence en fer, définie comme étant la ferritine < 100 µg/ml ou la ferritine 100 – 300 µg/ml et la saturation en transferrine < 20%, indépendamment de la présence ou non d'une anémie simultanée. L'étude CONFIRM-HF a démontré avec succès un programme de substitution de fer beaucoup plus simple que celui de l'étude FAIR-HF.

La combinaison sacubitril/valsartan, ainsi que la substitution intraveineuse de fer continuent d'être utilisés avec beaucoup de prudence. L'utilisation systématique de ces thérapies hautement efficaces peut améliorer considérablement la qualité de vie et le pronostic des patients atteints d'insuffisance cardiaque et devrait toujours être prise en considération.



Dr T. Dieterle



Pr A. Tichelli

▼ Pr Walter F. Riesen

Source: 11th Iron Academy, Zurich, le 17 mai 2018