

LE TRAITEMENT PAR CHÉLATEURS DE L'HÉMOCHROMATOSE POST-TRANSFUSIONNELLE

D. DELVAUX⁽¹⁾, J. M. ANDRIEN⁽²⁾, G. FILLET⁽³⁾

La saignée est le moyen le plus simple et le plus efficace d'éliminer un excès de fer de l'organisme : chaque 1/2 litre de sang soustrait contient 250 mg de fer. Ce type de traitement ne peut s'appliquer qu'à des patients présentant une fonction érythropoïétique normale ou discrètement perturbée. C'est le cas de l'hémochromatose idiopathique, de quelques cirrhoses et de rares anémies réfractaires ou sidéroblastiques qui ne nécessitent plus de transfusions.

Le problème thérapeutique de l'hémosidrose et de l'hémochromatose post-transfusionnelles est beaucoup plus complexe. Il est établi que les transfusions sanguines répétées ont contribué à améliorer le pronostic de certaines anémies. C'est ainsi que l'enfant atteint de β -thalassémie majeure avait, dans le passé, un développement staturo-pondéral retardé, et par ailleurs une espérance de vie très courte. Le maintien d'une concentration d'hémoglobine supérieure à 10 g % par un régime « d'hypertransfusion » permet actuellement d'obtenir une croissance et un développement proches de la normale. Dans ce cas particulier, un des effets bénéfiques des transfusions répétées est de diminuer le volume d'une moelle hyperactive en réduisant le stimulus érythropoïétique.

La surcharge en fer, qui a toujours été un trait dominant de la thalassémie majeure, l'est encore plus à présent en raison du régime transfusionnel intense. La fibrose hépatique, l'insuffisance cardiaque, et l'impossibilité d'atteindre un développement sexuel normal sont attribués aux effets toxiques de la surcharge parenchymateuse en fer. Récemment, des études ont montré qu'un traitement prolongé par chélateurs du fer permettait non seulement de

retarder la surcharge en fer dans la thalassémie majeure, mais aussi d'enrayer la fibrose hépatique progressive observée dans la maladie. Cette observation a pu être extrapolée à d'autres anémies nécessitant des transfusions multiples. Une mise au point de ce type de traitement paraît donc utile.

LES CHÉLATEURS DU FER

1. *Chélateurs d'intérêt historique.* — Le premier chélateur envisagé pour traiter la surcharge en fer a été le dimercaptopropanol (BAL), composé utilisé pour les intoxications à l'arsenic et au mercure. Néanmoins, la drogue s'est révélée incapable d'accroître l'excrétion de fer, de même que d'autres analogues à groupements SH. L'acide éthylènediaminetétracétique (EDTA) a ensuite été étudié. Injecté par voie iv sous forme de sel calcique, l'EDTA induit une excrétion de fer chez les patients en état de surcharge. Cependant, le manque de spécificité de l'EDTA pour le fer et sa toxicité rénale lorsqu'il est administré de façon répétée, ont empêché son utilisation chronique pour le traitement des hémochromatoses.

2. *L'acide diéthylènetriaminepentacétique (DTPA).* — Voisin de l'EDTA, il s'est révélé un chélateur du fer plus efficace que le précédent. De nouveau, la drogue n'est pas entièrement spécifique du fer; elle induit en particulier une excrétion de magnésium. L'administration de 2 g de DTPA au moment de la transfusion, est généralement bien tolérée, mais des effets secondaires peuvent parfois s'observer comme de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, du prurit, et des crampes musculaires. Dès lors, le DTPA a été pratiquement abandonné au profit de la desferrioxamine.

3. *L'acide 2, 3-dihydroxybenzoïque (2, 3-DHB).* — Il est maintenant étudié depuis 5 ans. Il s'agit d'un analogue de l'Aspirine[®], dont la

(¹) Elève-Assistant, (²) Chercheur qualifié au FNRS, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge) et Secteur d'Hématologie (Pr. J. Hugues).

(³) Service d'Hématologie, Hôpital civil de Verviers.

bonne tolérance clinique est connue depuis 1958. Le 2, 3-DHB n'est malheureusement pas capable de maintenir une balance martiale nulle ou négative chez les patients atteints de thalassémie. On peut cependant espérer que cette drogue, qui est active par voie orale, bon marché, non toxique, mais seulement partiellement efficace, pourra un jour entrer dans la combinaison d'un traitement comprenant plusieurs chélateurs actifs par voie orale.

4. *La desferrioxamine* (DFO). — Elle appartient à la classe des acides hydroxamiques et est produite par le *Streptomyces pilosus*. Elle n'est pas résorbée par le tube digestif. Son utilisation en clinique a débuté dès 1960, mais a ensuite été pratiquement abandonnée aux Etats-Unis à partir de 1969, car son administration im ne permet pas de réaliser une balance martiale négative. Le renouveau d'intérêt pour la desferrioxamine a commencé en 1974, quand Barry et coll., Hospital for Sick Children de Londres, ont rapporté que son utilisation poursuivie pendant une période de 7 ans diminuait la vitesse d'accumulation du fer chez les patients thalassémiques. Les auteurs ont rapporté que l'injection iv de 2 g de DFO au moment des transfusions, associée à une administration im quotidienne à la dose de 500 mg, diminuait la concentration du fer hépatique et le niveau de la ferritine sérique par rapport à un groupe témoin. Les biopsies hépatiques ont en outre montré, qu'à l'opposé des patients non traités, la fibrose progressive du foie ne survenait pas. L'étude ultérieure de ces patients a montré que leur longévité était accrue. Ces résultats cliniques ont suscité un regain d'intérêt pour la drogue. Il a été montré que l'excrétion urinaire maximale de fer était obtenue en administrant la DFO sous forme d'une perfusion iv lente et continue. Alors que la demi-vie de la DFO injectée en une dose unique n'est que de 70 minutes, la perfusion de DFO lui permet d'entrer plus efficacement en compétition avec la transferrine pour un pool de fer de petit volume localisé au niveau des membranes cellulaires. Le site d'action de la DFO se situe surtout au niveau du système réticulo-endothélial, où le pool membranaire de fer est en équilibre avec un pool labile intracellulaire renouvelé 35 fois par jour, lui-même en équilibre avec le pool de réserve (ferritine intracellulaire).

La mise au point de pompes portatives de petit volume a rendu possible la perfusion sous-cutanée du médicament en ambulatoire. Cette perfusion sous-cutanée continue est pratiquement aussi efficace que la perfusion iv continue. De plus, la réponse à une perfusion de 8 à 16 heures provoque une excrétion de fer qui reste égale à 80 % de celle obtenue après perfusion de 24 h. Nous désirons illustrer l'aspect positif de ce traitement par la présentation d'un cas clinique.

Nous avons proposé la perfusion de DFO fin 1978 à R. G., âgé de 35 ans. Ce malade est atteint d'une anémie aplastique, diagnostiquée en 1971, qui a nécessité depuis des transfusions multiples (plus ou moins 2 unités de sang tous les quinze jours). La surcharge en fer se manifeste en particulier par une pigmentation intense des téguments et une hépatomégalie à 4 cm. Le dosage radio-immunologique de la ferritine plasmatique est supérieur à 20.000 ng/ml (VN : 12-300 ng/ml). Ce patient pose un problème complexe puisque à son anémie s'ajoute une leucopénie (GB de 800 à 1.000/mm³) et une thrombopénie (plaquettes de 25.000 à 50.000/mm³). Il est victime d'infections fréquentes. Les transfusions multiples excluent la possibilité d'une greffe de moelle. C'est dans ce cadre particulier que nous avons réalisé chez lui notre première perfusion continue de DFO. La pompe portative utilisée, le modèle A.S. 3B (Autosyringe, New York), semblait, à l'époque, offrir le meilleur rapport qualité/prix. Depuis lors, les données commerciales ont un peu changé. Nous avons utilisé une dose de 1 g de DFO 12 heures par jour. La solution de DFO (8 ml) est placée dans une seringue dont le piston est actionné par la pompe. Celle-ci est alimentée par des piles. Le poids du dispositif est d'environ 250 g. Il se porte à la ceinture, la perfusion se faisant par l'intermédiaire d'un « butterfly 25 », placé par le patient dans le tissu sous-cutané abdominal. Dans les jours qui ont suivi le placement de la pompe, l'excrétion urinaire de fer est passée de 0,3 mg/j sans chélateur à une valeur moyenne de 60 mg/j (valeurs extrêmes : 91 à 35 mg/j) sous perfusion. Un contrôle réalisé 110 jours plus tard montrait que l'excrétion se maintenait à 41 mg/j. Si l'on tient compte d'une excrétion urinaire d'au moins 40 mg/j,

et compte tenu d'un chiffre transfusionnel d'un litre par quinze jours (soit 500 mg de fer par quinze jours), le patient a été en balance martiale négative d'au moins 100 mg de fer tous les 15 jours (500 — 40 × 15). Malgré le taux très bas de granulocytes, il n'a pas présenté de problème local pendant les 11 premiers mois de la perfusion, si ce n'est rarement un peu de prurit et d'érythème. En novembre 1979, il a présenté un placard infectieux qui a entraîné l'arrêt des perfusions. A ce moment, on peut estimer que l'excrétion nette de fer a été de 2,2 g.

Bien que la dose de DFO ait été relativement faible, cet exemple montre l'efficacité de la méthode. Il démontre également que ce traitement peut être toléré chez des patients granulocytopéniques et/ou thrombocytopéniques. Actuellement, les doses de DFO sont adaptées chez chaque patient, par l'établissement préalable d'une courbe dose-réponse. La quantité de DFO perfusée se situe ainsi entre 15 et 70 mg/kg/j. L'acide ascorbique accroît la réponse à la DFO, mais son administration simultanée est discutée. Il semble bien que de fortes doses de vitamine C, en augmentant la taille du pool labile intracellulaire, peuvent provoquer dans les états de surcharge en fer, des dommages tissulaires, en particulier par peroxydation des lipides membranaires. Plusieurs décès rapportés sembleraient en rapport avec son administration. On admet actuellement que la prescription d'acide ascorbique ne doit pas dépasser 100 mg/j et ne peut être envisagée que chez les patients traités simultanément par chélateurs du fer.

La perfusion continue de DFO par voie sous-cutanée est le premier moyen réellement efficace de traiter la surcharge en fer de patients anémiques nécessitant des transfusions répétées. Elle pourrait prévenir l'hémossidérose cardiaque, responsable de la majorité des décès. Elle présente deux inconvénients significatifs : son coût élevé et sa complexité relative. On doit donc considérer cette technique comme une solution provisoire aux problèmes de la surcharge post-transfusionnelle. A l'avenir, on peut espérer la mise au point d'une préparation de DFO retard, et surtout de nouveaux chélateurs efficaces par voie orale et peu onéreux. Ce ne sera qu'à ces conditions que l'utilisation

de ce traitement sur une large échelle sera possible dans de nombreux pays.

5. *Acide rhodotorulique*. — Cette substance, active par voie parentérale, s'est révélée extrêmement efficace chez l'animal d'expérience. Une étude restreinte chez des patients thalassémiques a montré une efficacité légèrement supérieure à celle de la DFO. Un avantage potentiel de l'acide rhodotorulique est son insolubilité relative dans l'eau. L'injection im d'une suspension qui se dissoudrait lentement pourrait fournir la possibilité d'une préparation retard, rendant ainsi inutile l'emploi d'une pompe à perfusion. Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour établir l'innocuité de cette nouvelle drogue prometteuse.

6. *Développement de nouveaux chélateurs*. — Un grand nombre de nouveaux chélateurs du fer ont été synthétisés et font actuellement l'objet d'études. Plusieurs composés ont été identifiés qui présentent chez l'animal une activité par voie orale. C'est le cas de l'EDBHPA, apparenté à l'EDTA, et de l'acide cholyldihydroxamique, un nouveau dérivé du 2, 3-DHB.

CONCLUSIONS

La surcharge en fer est la cause principale de mort de la thalassémie majeure et d'autres hémochromatoses post-transfusionnelles. La desferrioxamine, un agent chélateur spécifique du fer, est incapable d'induire une balance martiale négative lorsqu'elle est administrée quotidiennement par voie im. La perfusion continue de DFO par voie sous-cutanée à l'aide d'une pompe portative permet d'atteindre ce but et est le premier moyen réellement efficace de traiter la surcharge en fer des patients anémiques nécessitant des transfusions répétées. L'identification de nouveaux chélateurs permet d'espérer, dans un avenir pas trop éloigné, un traitement actif par voie orale, associant éventuellement plusieurs drogues dont les mécanismes d'action sont différents.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARRY, M., FLYNN, D. M., LETSKY, E. A., RISDON, R. A. — Long term chelation therapy in thalassemia ma-

- for : effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. *Brit. med. J.*, 1974, II, 16-20.
2. BOTHWELL, T. H., CHARLTON, R. W., COOK, J. D., FINCH, C. A. — Iron loading anaemias, in *Iron metabolism in man*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, 1979, 175-189.
 3. COHEN, A., SCHWARTZ, E. — Iron chelation therapy with deferoxamine in Cooley anemia. *J. Pediat.*, 1978, **92**, 643-647.
 4. FILLET, G., COOK, J. D., FINCH, C. A. — Storage iron kinetics. VII. A Biologic model for reticulo-endothelial iron transport. *J. clin. Invest.*, 1974, **53**, 1527-1533.
 5. GRAZIANO, J. H. — Iron metabolism and chelation therapy in hemosiderosis, in *Current topics in hematology*. Ed. A. R. Liss, Inc., S. PIONELLI, S. YACHNIN. New York, 1978, Vol. I, 127-150.
 6. HUSSAIN, M. A. M., FLYNN, D. M., GREEN, N., HUSSEIN, S., HOFFBRAND, A. V. — Subcutaneous infusion and intramuscular injections of desferrioxamine in patients with transfusional iron overload. *Lancet*, 1976, II, 1278-1280.
 7. HUSSAIN, M. A. M., FLYNN, D. M., GREEN, N., HOFFBRAND, A. V. — Effect of dose, time and ascorbate on iron excretion after subcutaneous desferrioxamine. *Lancet*, 1977, I, 977-979.
 8. MODELL, B. — Advances in the use of iron-chelating agents for the treatment of iron overload, in *Progress in hematology*, Ed. E. B. BROWN. Grune and Stratton, Publishers, 1979, vol. XI, 267-312.
 9. NIENHUIS, A. W. — Vitamin C and iron. *New Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 170-171.
 10. NIENHUIS, A. W., DELEA, C., AAMODT, R., BARTTER, F., ANDERSON, W. F. — Evaluation of desferrioxamine and ascorbic acid for the treatment of chronic iron overload, in *Iron metabolism and Thalassemia, The National Foundation March of Dimes, Birth Defects : Original Articles Series*, Ed. D. BERGSMAN, A. CERAMI, C. M. PETERSON, J. H. GRAZIANO. A. R. Liss, Inc., New York, 1976, Vol. XII, Number 8, 177-185.
 11. PIPPARD, M. J., CALLENDER, S. T., WEATHERALL, D. J. — Chelation regimens with desferrioxamine. *Lancet*, 1977, I, 1101.
 12. PROPPER, R. D., SHURIN, S. B., NATHAN, D. G. — Reassessment of the use of desferrioxamine B in iron overload. *New Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 1421-1423.
 13. PROPPER, R. D., NATHAN, D. G., COOPER, B., RUFO, R. R., NIENHUIS, A. W., ANDERSON, W. F. — Continuous subcutaneous (infusion of desferrioxamine (DF) in patients with iron overload. *Blood*, 1976, **48**, 6, 964.
 14. PROPPER, R. D., COOPER, B., RUFO, R. R., NIENHUIS, A. W., ANDERSON, W. F., BUNN, H. F., ROSENTHAL, A., NATHAN, D. G. — Continuous subcutaneous administration of deferoxamine in patients with iron overload. *New Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 418-422.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r G. Fillet, Institut de Médecine, Secteur d'Hématologie, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.