

Fer et cœur: Dr Jekyll ou Mr Hyde?



Un essai clinique multicentrique publié fin 2009 et intitulé FAIR-HF visait à évaluer l'efficacité d'une substitution martiale par voie intraveineuse sur les symptômes et la capacité d'effort de patients souffrant d'une insuffisance cardiaque modérée [1]. La stratégie thérapeutique fut assurée par l'administration de fer-carboxymaltose chez des patients qui présentaient un déficit en fer mesuré sur la base d'un taux de ferritine inférieur à 100 µg/l ou d'un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 20% en présence d'un taux de ferritine compris entre 100 et 299. Plus de la moitié des patients inclus ne souffraient d'aucune anémie. Comparé au traitement de placebo, l'administration de fer par voie intraveineuse a montré une amélioration modérée à importante de l'état général chez près de 50% des patients substitués contre 26% dans le groupe placebo. Une augmentation du périmètre de marche évaluée à 6 minutes fut également objectivée sous traitement de fer. Cette étude remarquable, menée dans 75 centres en Europe, a dévoilé des résultats impressionnants avec un bon profil de sécurité. Il reste que l'étude reposait sur des critères partiellement objectifs, sans mesure par exemple des fonctions cardiaques par échographie, ou réduction de la morbidité ou mortalité. Les mécanismes responsables de cette amélioration liée à l'administration de fer-carboxymaltose sont peu clairs. Différentes études avaient déjà suggéré que l'apport de fer peut améliorer les performances à l'exercice, les symptômes de fatigue et d'éventuels troubles cognitifs. L'étude FAIR-HF n'a pas dévoilé d'effets secondaires très significatifs et on peut certainement regretter l'absence d'un groupe de patients où la correction aurait été prévue par administration orale de fer.

En principe, l'administration de fer par voie intraveineuse devrait être limitée à des indications strictes, tels que l'anémie d'origine rénale, un déficit en fer associé à des troubles de l'absorption digestive et une intolérance au traitement de fer par voie orale. L'anémie du *postpartum* est un sujet d'investigation délicat. Si l'administration de fer par voie intraveineuse est associée à une correction plus rapide de la carence martiale et de l'anémie, un comité consultatif sur la sécurité des médicaments et la gestion des risques («*Drug Safety and Risk Management Advisory Committee*») a émis un doute quant à la sécurité de l'emploi du fer-carboxymaltose dans ces carences martiales du *post partum*. Suite aux commentaires du Comité consultatif en 2008, la «*Food and Drug Administration*» (FDA) n'a toujours pas approuvé la mise sur le marché américain du fer-carboxymaltose. Parmi les critères objectifs retenus dans cette décision, une dizaine de décès fut constatée

parmi les patients qui ont reçu du fer-carboxymaltose et des effets indésirables graves cardiaques constatés de l'ordre de 1,1% (13 sur 1206) chez les patients traités par fer-carboxymaltose par rapport à 0,4% (3 sur 834) chez les patients traités par du fer par voie orale. Une hypophosphatémie jugée cliniquement significative fut observée sous traitement intraveineux dont l'étiologie est éventuellement d'origine rénale [2]. Les doses de fer pour ces corrections martiales du *postpartum* étaient non comparables à l'étude FAIR-HF et les mécanismes physiopathologiques qui ont conduit à ces cas rares de dysfonction cardiaque ne sont pas compris.

Ces données rendent compte de l'importance de la recherche pour mieux comprendre ces mécanismes physiologiques et moléculaires qui contrôlent l'homéostasie du fer en particulier au niveau du cœur. A titre d'exemple, le fer est absorbé en partie par un transporteur du métal divalent (DMT-1) exprimé de manière ubiquitaire. Les modèles murins de surcharge en fer ont été étudiés en détail pour comprendre l'homéostasie du fer et en particulier de ce transporteur [3, 4]. Deux articles parus dans *Nature Medicine* ont montré que l'expression et le transport du fer via ce DMT-1 pouvaient être stimulés très activement par un blocage des canaux calciques (nifédipine, vérapamil ou amlodipine). Grâce à cette induction de l'expression de DMT-1, l'excrétion et la clearance du fer sont largement améliorées chez ces modèles murins. Cette compréhension physiopathologique a peut-être un impact thérapeutique chez l'homme, puisque ces mécanismes pourraient être une manière élégante de réduire la surcharge en fer en cas d'hémochromatose associée aux traditionnelles phlébotomies.

En résumé, l'histoire du fer et du cœur est encore énigmatique. Un peu de fer semble très positif mais l'excès d'apport est certainement à éviter. Dr Jekyll ou Mr Hyde? A vous de décider!

Gérard Waeber

Références

- 1 Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R., Dickstein K, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Eng J Med*. 2009;361(25):2436-48.
- 2 Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2332-7.
- 3 Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, et al. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nature Medicine*. 2003;9:1187-94.
- 4 Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU, Jakab M, Mair SM, et al. Ca²⁺ channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. *Nature Medicine*. 2007;13:448-54.