

Vers un progrès majeur dans la chélation du fer chez les sujets hypertransfusés

La mortalité des hypertransfusés était en majorité le fait de complications de surcharge cardiaque en fer. L'introduction d'une thérapeutique chélatrice dans leur prise en charge a été un progrès majeur. La desferroxamine (DF) est actuellement le seul chélateur dont on a établi de façon sûre l'efficacité et le peu de toxicité. Ce produit a cependant deux inconvénients qui en limitent l'emploi : un coût très élevé et un mode d'administration contraignant auquel de nombreux patients ne peuvent, ou ne veulent se soumettre. C'est dire la nécessité de définir en alternative des produits chélateurs actifs par voie orale. Des essais par la déféripone (L1) ont été faits dans plusieurs pays (*m/s* n° 6, vol. 11, p. 909; n° 12, vol. 11, p. 1760), démontrant une efficacité certaine, mais quelques années de recul ont aussi révélé la fréquence de complications toxiques variées, dont la possibilité d'une fibrose hépatique (*VII^e Symposium sur l'anémie de Cooley, Cambridge, MA, USA, 30 mai-2 juin 1997*). A côté des amines poly-anioniques (HBED), connues depuis plusieurs décennies, redécouvertes récemment et dont certains dérivés sont en cours d'évaluation, un nouveau chélateur synthétique, le IRC011, fait l'objet d'un travail publié par le groupe de Chaim Hershko en Israël [1].

Il s'agit d'un composé polyaza substitué, hexadenté comme la desferroxamine, interagissant donc avec le fer(III) de façon très stable dans un rapport 1:1, alors que le L1 est un composé bidenté, dont il faut trois molécules pour former avec le fer un complexe neutre; cette stœchiométrie de la chélation évite le risque de complexes intermédiaires potentiellement toxiques. De très faible toxicité chez la souris, le IRC011 a une structure chimique qui semble exclure sa biotransformation dans l'organisme. L'étude du pouvoir ché-

lateur a montré une excrétion du fer presque exclusivement urinaire, alors qu'elle est urinaire et biliaire par la DF. L'aspect le plus original du travail est, cependant, l'identification des organes à partir desquels est mobilisé ce fer. Les auteurs ont, pour cela, procédé à un double marquage par le ^{59}Fe susceptible de marquer sélectivement les deux principaux lieux de réserve de fer, le parenchyme hépatique marqué par la ferri-

tine ^{59}Fe , et le système réticulo-endothélial (SRE) marqué par des érythrocytes ^{59}Fe dénaturés par la chaleur. L'hypertransfusion, simulant au maximum des conditions cliniques, ralentit l'érythropoïèse endogène et, de ce fait, la redistribution du fer dans l'organisme. On a pu mettre ainsi en évidence une différence d'activité entre la DF et le IRC011 : alors que la DF interagit surtout avec le fer du parenchyme hépatique, et à

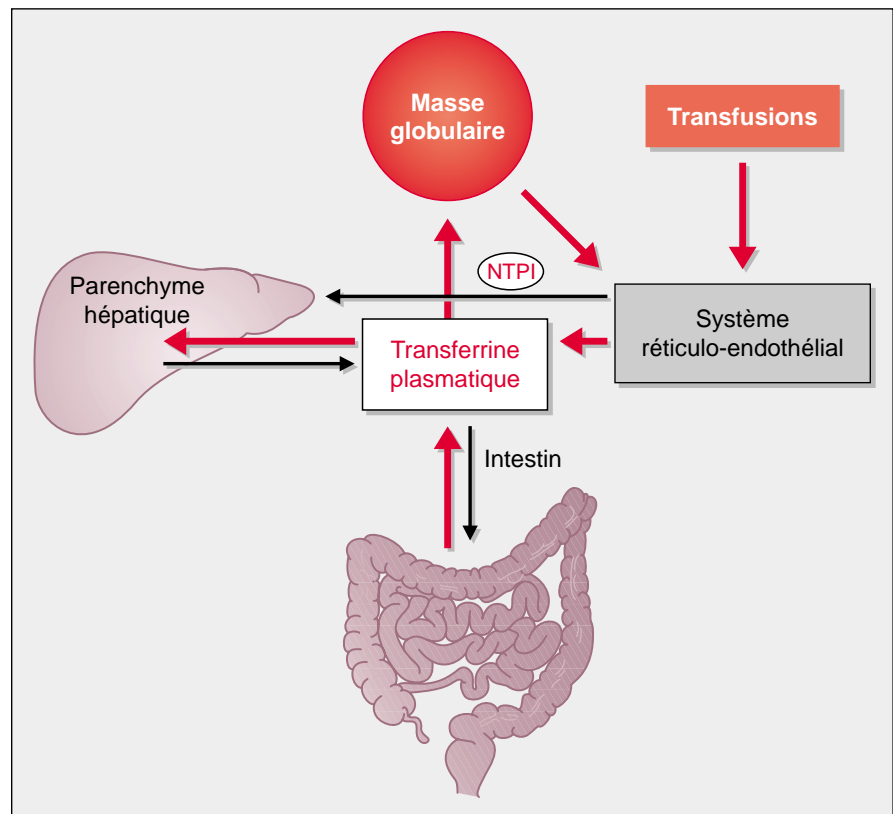


Figure 1. **Le fer dans les anémies hémolytiques.** La quantité de fer est élevée par augmentation de l'absorption intestinale et hémolyse. Les globules rouges sont détruits dans le système réticulo-endothélial dans lequel le fer sature la transferrine qui se dirige vers le parenchyme hépatique. Une partie du fer n'est pas liée (NTPI, non-transferrin plasmatic iron) et se dépose dans le foie. Le chélateur IRC011 mobilise essentiellement le fer du système réticulo-endothélial, alors que la desferroxamine mobilise en majorité le fer du parenchyme hépatique.

un moindre degré avec le fer du catabolisme érythrocytaire, le IRC011 mobilise en majorité ce dernier compartiment (quatre fois plus, environ, que la DF), mais est peu efficace sur le fer hépatique. Dans la pathogénie des surcharges martiales post-transfusionnelles, on sait que la localisation dans le parenchyme hépatique est le fait d'une redistribution secondaire, et que l'accumulation se fait avant tout dans le SRE, en ce qui concerne la dégradation des produits transfusionnels aussi bien que celle d'une érythropoïèse inefficace [2] (figure 1). C'est aussi le catabolisme des globules rouges qui est la source du compartiment très toxique de fer non lié à la transferrine. Le IRC011 aurait dans ces cas une spécificité d'action à des doses plus faibles que tous les chélateurs connus.

La complication la plus dramatique de la surcharge martiale chez les hypertransfusés reste la défaillance cardiaque. Des expériences menées sur des cellules cardiaques en culture ont montré un pouvoir de mobilisation du fer égal pour la DF et le IRC011. L'utilisation de l'un comme l'autre de ces produits est donc concevable à haute dose en situation d'urgence.

Il reste évidemment des inconnues, dont l'extrapolation à l'homme d'expériences faites chez l'animal. Mais surtout, dans ces expériences, le chélateur n'a pas été donné *per os*, mais par voie intrapéritonéale. L'efficacité orale dépend de l'absorption intestinale, limitée dans le cas présent par le fait que le IRC011 est un produit hydrophile. Pour une application clinique, il faudra sans doute que les bras synthétiques aient été substitués par des ligands lipophiles. Cette perspective devrait être celle d'un avenir proche.

D.L.

1. Rivkin G, Link G, Simhon E, Cyjon RL, Klein JY, Hershko C. IRC011, a new synthetic chelator with selective interaction with catabolic red blood cell iron: evaluation in hypertransfused rats with hepatocellular and reticuloendothelial radioiron probes and iron-loaded rat heart cells in culture. *Blood* 1997; 90: 4180-7.

2. Hershko C, Link G. Physiopathologie et prise en charge de la surcharge en fer transfusionnelle: état actuel de la thérapeutique chélatrice du fer. *Hématologie* 1998 (sous presse).



TENTH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CHOLINERGIC MECHANISMS DIXIÈME SYMPOSIUM INTERNATIONAL SUR LES MÉCANISMES CHOLINÉRGIQUES

Arcachon, France, 1^{er}-5 septembre 1998

• Les Symposiums Internationaux sur les Mécanismes Cholinergiques (ISCMA) permettent de faire le point tous les trois ans sur les avancées de la recherche fondamentale, du niveau moléculaire au niveau intégré, et sur leurs implications, notamment en pharmacologie et médecine. Le Dixième Symposium de cette série aura lieu pour la première fois en France, au Palais des Congrès d'Arcachon, du 1^{er} au 5 septembre 1998. C'est à la station marine d'Arcachon que David Nachmansohn découvrit, en 1938, l'utilité des organes électriques de torpille pour l'analyse des synapses cholinergiques. Les sujets principaux concerneront l'organisation moléculaire, la régulation et la pharmacologie des récepteurs nicotiniques et muscariniques ; les mécanismes de la dépendance nicotinique ; la structure et l'ancrage de l'acétylcholinestérase ; le locus cholinergique des gènes de la choline acétyltransférase et du transporteur vésiculaire d'acétylcholine ; le mécanisme de libération de l'acétylcholine ; les facteurs trophiques des neurones cholinergiques ; le rôle des neurones cholinergiques dans l'apprentissage et la mémoire ; la maladie d'Alzheimer, les syndromes myasthéniques et autres pathologies cholinergiques ; la toxicologie cholinergique (pesticides et agents neurotoxiques). Des tables rondes seront organisées sur différents thèmes (thérapies cholinergiques de la maladie d'Alzheimer, régulation du système cholinergique par d'autres transmetteurs, etc.).

Les auteurs suivants donneront des conférences plénières : Edson X. Albuquerque ; Stephen Arneric ; Marc Ballivet ; Daniel Bertrand ; Heinrich Betz ; Anders Björklund ; Steven J. Burden ; Jean Cartaud ; Jean-Pierre Changeux ; John A. Dani ; Pietro De Camilli ; Laurent Descarries ; Andrew G. Engel ; Jeffrey D. Erickson ; Alon Friedman ; Ezio Giacobini ; Stephen H. Heinemann ; Christopher Henderson ; Louis B. Hersch ; Ferdinand Hucho ; Ed C. Hulme ; Carlos Ibañez-Moliner ; Maurice Israel ; Jacques Mallet ; Jean Massoulié ; U. Jack McMahan ; André Ménez ; Emilio Merlo-Pich ; M.-Marsel Mesulam ; Danny Michaelson ; Cesare Montecucco ; David H. Moore ; Neil M. Nathanson ; Roger M. Nitsch ; Richard L. Rotundo ; Joshua R. Sanes ; Mohammed Shoab ; Israel Silman ; Steven M. Sine ; Hermona Soreq ; Peter S. Spencer ; Palmer Taylor ; Jürgen Wess ; Victor P. Whittaker ; Kazuhito Yokoyama ; Steven Younkin.

La date limite de soumission des contributions affichées est le 15 mai 1998. Elles pourront être incluses dans un numéro spécial du *Journal of Physiology Paris*.

INFORMATIONS

Dr Jean Massoulié, Laboratoire de Neurobiologie Moléculaire et Cellulaire, Cnrs URA 1857,

École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France

Téléphone : (33) 1 44 32 38 91 – Fax : (33) 1 44 32 38 87

e-mail: jean.massoulie@biologie.ens.fr

<http://www.ensam.inra.fr/ISCMA.Arcachon>