

CARDIOLOGIE

Conférences scientifiques^{MD}

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

La cardiomyopathie par surcharge en fer associée à des affections liées à une surcharge en fer : Incidence, pathophysiologie et traitement

PAR GAVIN Y. OUDIT, M.D., PH.D., FRCPC, ET GORDON MOE, M.D., FRCPC

La prévalence de l'hémochromatose primaire (héréditaire) et de la surcharge en fer secondaire (hémossidérose) atteint un niveau épidémique dans le monde. La surcharge en fer entraîne un dépôt excessif de fer dans une grande variété de tissus, incluant le cœur et le tissu endocrinien. Une concentration en fer cardiaque chroniquement élevée altère la fonction diastolique, augmente la tendance aux arythmies et finalement, cause une cardiomyopathie dilatée terminale. La présence d'une cardiomyopathie par surcharge en fer – bien qu'étant une cause principale de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'hémochromatose primaire – est le principal déterminant de la survie chez les patients atteints de surcharge en fer secondaire. Les lésions cardiovasculaires (CV) causées par le fer jouent également un rôle dans la toxicose aiguë due au fer (intoxication par le fer), les lésions de reperfusion dans l'ischémie myocardique, la cardiomyopathie associée à l'ataxie de Friedreich, l'hypertension pulmonaire et la dysfonction vasculaire. Les principaux traitements de la surcharge en fer associée à une hémochromatose primaire et à une surcharge en fer secondaire sont la phlébotomie et le traitement de chélation du fer, respectivement. Des études récentes ont établi que les canaux Ca^{2+} de type L (CCTL) fournissent une voie de haute capacité pour la capture du fer (Fe^{2+}) dans les cardiomyocytes dans les affections liées à une surcharge en fer, et les bloqueurs des CCTL pourraient représenter un nouvel outil thérapeutique pour réduire les effets toxiques de l'excès de fer sur le système cardiovasculaire. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous fournissons un aperçu de la surcharge en fer primaire et secondaire et décrivons les nouvelles modalités de traitement de cette affection de plus en plus fréquente.

Le fer ferreux (Fe^{2+}) et le fer ferrique (Fe^{3+}) sont essentiels pour le métabolisme cellulaire et la fonction de nombreuses enzymes cellulaires. Par conséquent, les taux de fer sont précisément régulés dans des conditions physiologiques normales^{1,2}. L'importance biologique du fer est largement attribuable à ses propriétés chimiques en tant que métal de transition, où il subit des réactions d'oxydation-réduction entre ses états ferrique (Fe^{3+}) et ferreux (Fe^{2+}). Le fer est un constituant essentiel des hémoprotéines telles que l'hémoglobine, la myoglobine et le système du cytochrome p450, les protéines fer-soufre (Fe-S) et de nombreuses autres protéines essentielles pour le métabolisme cellulaire^{1,2}. Dans des conditions physiologiques, le transport du fer est hautement conservé et contrôlé par des mécanismes régulateurs de rétroaction négative faisant intervenir la transferrine et ses récepteurs, ainsi que d'autres transporteurs du fer³. Dans plusieurs affections cliniques, incluant l'hémochromatose primaire et la surcharge en fer secondaire, le métabolisme du fer est perturbé et, en association avec des facteurs environnementaux modifiés, entraîne une surcharge en fer chronique et sa morbidité et mortalité associées³⁻⁶. La prévalence des affections liées à une surcharge en fer augmente rapidement dans le monde en partie en raison de la réduction de la mortalité infantile et de l'utilisation accrue des transfusions sanguines³⁻⁶.

Dans les affections liées à une surcharge en fer, le taux de fer dans la circulation est généralement supérieur à la capacité de liaison du fer à la transferrine, entraînant l'apparition de fer non lié à la transferrine (FNLT), qui est extrêmement réactif^{7,8}. La captation du FNLT dans les cellules contourne les mécanismes régulateurs normaux de rétroaction négative qui contrôlent la captation et le métabolisme du fer cellulaire⁷. La captation excessive de FNLT, associée à l'absence d'une voie d'excrétion du fer efficace, entraînent l'expansion du pool de fer labile intracellulaire (LIP), ainsi que la formation de radicaux libres oxygénés hautement réactifs causant la peroxydation des lipides dans la membrane cellulaire et des lésions oxydatives des protéines cellulaires^{1,2}. Les lésions cellulaires causées par le fer jouent un rôle pathophysiologique clé dans des troubles multiples, incluant la tox-

Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD
Abdul Al-Hesayen, MD
Luigi Casella, MD
Thierry Charron, MD
Asim Cheema, MD
Robert J. Chisholm, MD
Chi-Ming Chow, MD
Paul Dorian, MD
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)
Michael R. Freeman, MD
Shaun Goodman, MD
Anthony F. Graham, MD
Robert J. Howard, MD
Stuart Hutchison, MD
Victoria Korley, MD
Michael Kutryk, MD
Anatoly Langer, MD
Howard Leong-Poi, MD
Iqwal Mangat, MD
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)
Thomas Parker, MD (chef)
Arnold Pinter, MD
Trevor I. Robinson, MD
Duncan J. Stewart, MD
Bradley H. Strauss, MD

Hôpital St. Michael

30 Bond St.,
Suite 7049, Queen Wing
Toronto, Ont. M5B 1W8
Télécopieur : (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Terrence Donnelly Heart Centre

UNIVERSITY
OF TORONTO



icose aiguë due au fer, la cardiomyopathie par surcharge en fer, l'ataxie de Friedreich associée à la cardiomyopathie et les lésions de reperfusion dans l'ischémie myocardique⁹.

Affections associées à une surcharge en fer

L'hémochromatose primaire (héréditaire ou idiopathique) est une affection héréditaire fréquente qui présente 4 sous-types distincts^{1,6}. Dans cette affection, l'accumulation excessive de fer est due principalement à l'absorption gastro-intestinale (GI) accrue de fer, associée à une anomalie du métabolisme du fer dans d'autres types de tissus et de cellules^{1,2,6}.

- L'hémochromatose primaire de type 1 (hémochromatose héréditaire classique) est une maladie à caractère récessif autosomique liée aux mutations dans le gène *HFE*, qui intervient dans le contrôle de l'absorption GI du fer. Les mutations dans le gène *HFE* impliquent un changement au niveau d'une seule base, entraînant une substitution de la tyrosine par la cystéine à la position 282 (C282Y)^{1,6}, ou une substitution de l'aspartate par l'histidine à la position 63 (H63D)^{1,6}. La distribution des 2 mutations diffère, la mutation C282Y étant limitée aux personnes d'origine d'Europe du Nord et à une fréquence des allèles d'environ 10 %, alors que la mutation H63D survient à une fréquence des allèles de plus de 5 % dans les régions méditerranéennes et du Moyen-Orient ainsi que dans le sous-continent indien¹⁰.

- En plus de l'hémochromatose classique (type 1), il existe plusieurs autres types d'hémochromatose primaire (types 2, 3 et 4) qui ont été associées aux mutations dans diverses protéines intervenant dans le métabolisme du fer^{6,11}.

Contrairement à l'hémochromatose primaire, la surcharge en fer secondaire survient principalement chez les patients présentant des anémies héréditaires, incluant l'alpha-thalassémie¹², la bêta-thalassémie⁴ et l'anémie falciforme¹³. Chez ces patients, il en résulte une exposition excessive au fer et une surcharge en fer secondaire en raison principalement des transfusions sanguines répétées, ainsi que de l'absorption GI accrue du fer dans le contexte d'une érythropoïèse inefficace^{1,2,4}. Une réduction de la mortalité infantile due aux infections et à la dénutrition, ainsi que l'utilisation accrue de transfusions sanguines chroniques, ont entraîné une incidence croissante de surcharge en fer chez les patients atteints de thalassémie et de drépanocytose^{3,5,13,14}.

La thalassémie provient principalement des régions méditerranéennes, d'Afrique, du Moyen-Orient, du sous-continent indien et de l'Asie du Sud-est, où les estimations de la fréquence des gènes varient de 3 à 10 % dans certaines régions, mais peuvent atteindre des taux aussi élevés que 30 à 40 % dans certaines sous-populations^{4,5,12}. L'anémie falciforme est la forme de drépanocytose la plus fréquente et la plus sévère causée par la présence homozygote d'hémoglobine falciforme (Hgb S) et survient le plus souvent chez des sujets d'origine africaine. Aux États-Unis, 9 % d'Afro-Américains sont porteurs du trait drépanocytaire et 1 sur 600 est atteint d'anémie falciforme^{15,16}. En plus de la thalassémie et de la drépanocytose, plusieurs autres affections cliniques sont associées à une surcharge en fer secondaire, incluant l'anémie sidéroblastique, le syndrome myélodysplasique, la leucémie myéloïde aiguë, l'anémie dysérythropoïétique congénitale et l'insuffisance rénale chronique⁹.

Maladie cardiaque causée par une surcharge en fer *Cardiomyopathie par surcharge en fer*

La cardiomyopathie par surcharge en fer est une cause fréquente de mort CV dans le monde chez les sujets dans la vingtaine et la trentaine^{3-5, 9,17,18}. De fait, la cardiomyopathie par surcharge en fer est le déterminant le plus important de la survie chez les patients européens¹⁹, nord-américains^{17,18} et chinois²⁰ atteints de thalassémie majeure. Bien que le traitement de chélation du fer soit utilisé largement pour traiter la surcharge en fer, des données récentes ont démontré que la cardiomyopathie par surcharge en fer et la mortalité élevée qui y est associée sont encore fréquentes chez ces patients^{20,21}. Des études de suivi à long terme chez des patients atteints de bêta-thalassémie ont établi que le taux d'accumulation de fer cardiaque est directement corrélé à la prévalence des maladies cardiaques et de la mortalité^{4,17,18}, alors que chez les patients atteints d'hémochromatose primaire, les maladies CV contribuent également de façon significative à leur mortalité et morbidité²²⁻²⁵.

La cardiomyopathie par surcharge en fer, quelle que soit son origine, est caractérisée par une cardiomyopathie restrictive avec une dysfonction diastolique précoce manifeste qui évolue invariablement vers la cardiomyopathie dilatée terminale (Figure 1)^{9,12,24,26,27}. La dysfonction diastolique est un marqueur pronostique indépendant de la mortalité²⁸. Des facteurs de risque additionnels tels que l'inflammation myocardique^{29,30}, le polymorphisme de l'ApoE (indicateur d'un faible statut antioxydant intrinsèque)³¹ et le génotype de la superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD) (indicateur du potentiel antioxydant)³², peuvent également modifier et contribuer à l'apparition précoce d'une insuffisance cardiaque chez les patients présentant une surcharge en fer. Les mutations associées à l'hémochromatose primaire peuvent également prédisposer les patients atteints de cancer à la cardiomyopathie causée par la doxorubicine³³. La surcharge en fer chronique peut entraîner une variété d'arythmies, incluant le bloc auriculo-ventriculaire (AV), des anomalies de la conduction, des bradyarythmies, des tachyarythmies et la mort cardiaque subite^{17,18,24,34,35}. La surcharge en fer peut également aggraver les lésions de reperfusion dans l'ischémie myocardique en raison de la formation accrue d'espèces oxygénées réactives (ROS) et de la réserve réduite d'antioxydants⁹.

Les ROS sont de toute évidence à l'origine de la pathophysiologie de la surcharge en fer, par laquelle le pool de fer labile cytoplasmique devient disponible pour des réactions de type Fenton. Cela entraîne la conversion du fer réduit (Fe^{2+}) en fer oxydé (Fe^{3+}) et la production de radicaux libres, tels que le radical hydroxyl (OH^{\cdot}) hautement réactif⁹. Lorsque le taux de fer est élevé, la production excessive de radicaux libres entraîne une peroxydation accrue et la lésion des lipides, des protéines et des acides nucléiques, produisant des lésions cellulaires et la déplétion des antioxydants³⁶. Les effets de la production de radicaux libres et du stress oxydatif en présence de toxicose aiguë due au fer et de cardiomyopathie par surcharge en fer ont été bien documentés chez les patients atteints d'hémochromatose primaire, de bêta-thalassémie majeure et d'insuffisance rénale

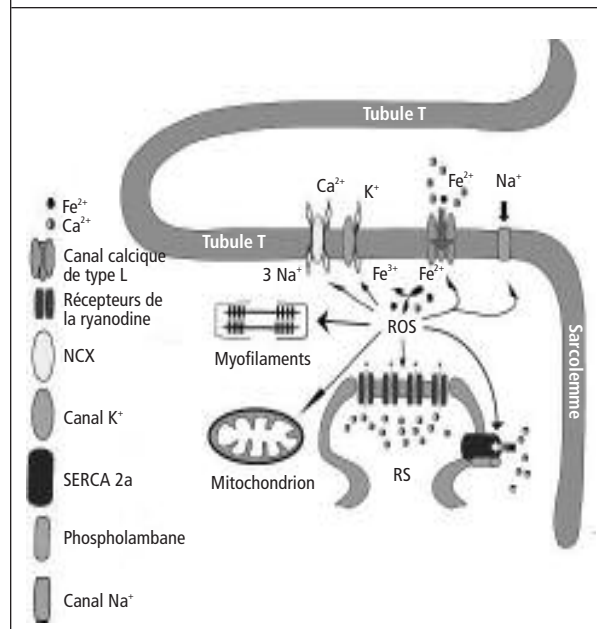
terminale³⁷⁻³⁹. Chez les patients atteints d'hémochromatose primaire, le génotype de la superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD) influe sur le risque de développer une cardiomyopathie par surcharge en fer et pourrait représenter un gène modificateur de la toxicité liée au fer³². Chez les patients présentant une surcharge en fer, il existe une déplétion des antioxydants avec une peroxydation accrue des lipides, qui sont fortement et inversement associés au FNLT³⁷⁻³⁹.

La pénétration du fer réduit (Fe^{2+}) à travers les CCTL cardiaques pourrait être particulièrement pertinente, car du fer ferreux est ainsi délivré directement aux principaux régulateurs du couplage excitation-contraction dans les cardiomyocytes⁹. Le ralentissement causé par le Fe^{2+} de l'inactivation du Ca^{2+} par $0,5 \text{ mM } \mu\text{M}$ de Fe^{2+} entraîne une augmentation de 50 % de l'influx intégré en fonction du temps de Ca^{2+} actuel et net⁴⁰, qui pourrait contribuer à l'altération de la fonction diastolique observée au cours des stades précoces de la surcharge en fer^{12,24,26,27}. Une concentration élevée de fer ferreux (2-4 mM) entraîne une réduction du *Ica* natif due à la compétition avec le fer ferreux⁴⁰. Cela peut contribuer à la dysfonction systolique qui est caractéristique de la cardiomyopathie par surcharge en fer de stade plus avancé⁴¹. Le couplage excitation-contraction dans la cellule musculaire cardiaque est extrêmement sensible aux modifications de l'état cellulaire redox, entraînant la réduction des taux de Ca^{2+} systolique et l'augmentation des taux de Ca^{2+} diastolique, causant ainsi une altération des fonctions systolique et diastolique qui est caractéristique de la cardiomyopathie par surcharge en fer (figure 2)^{9,36,42}. Les troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire résultent probablement d'une combinaison de dépôt chronique de fer dans le tissu nodal (et ses effets électrophysiologiques ultérieurs) et d'une fibrose interstitielle accrue^{34,42,43}. Un raccourcissement du potentiel d'action et une anomalie de la conduction de l'influx^{35,44} dans le contexte d'une fibrose myocardique^{36,42} et d'un dépôt hétérogène de fer^{34,44,45} augmentent la tendance à un bloc de conduction unidirectionnelle, à la fragmentation des fronts d'excitation et à la création de circuits de réentrée ventriculaire arythmiques. Les lésions oxydatives causées par le fer ont également été liées à une perte accrue des cardiomyocytes due à leur apoptose³⁶, à une altération du métabolisme cellulaire comme on l'observe dans l'ataxie de Friedreich⁴⁶ et/ou à la stimulation des fibroblastes cardiaques causée par le fer qui peut contribuer à une fibrose myocardique accrue⁷⁹.

Hémolyse, hypertension pulmonaire et dysfonction ventriculaire droite

La drépanosité et les syndromes thalassémiques sont caractérisés par un état de résistance au monoxyde d'azote due à une hémolyse chronique, qui réduit la biodisponibilité du monoxyde d'azote, causant une dysfonction endothéliale⁴⁷. L'hémolyse entraîne la libération d'arginase par les érythrocytes qui limite la biodisponibilité de la L-arginine et de l'hémoglobine dans les érythrocytes, ce qui a pour conséquence l'épuisement du monoxyde d'azote. Il se produit ainsi une dysfonction endothéliale, une vasoconstriction, et une thrombose, une hypertension pulmonaire et une mortalité accrues^{47,48}. Une atteinte thromboembolique

Figure 1 : Interaction entre le stress oxydatif causé par le fer et le couplage excitation-contraction dans un cardiomyocyte



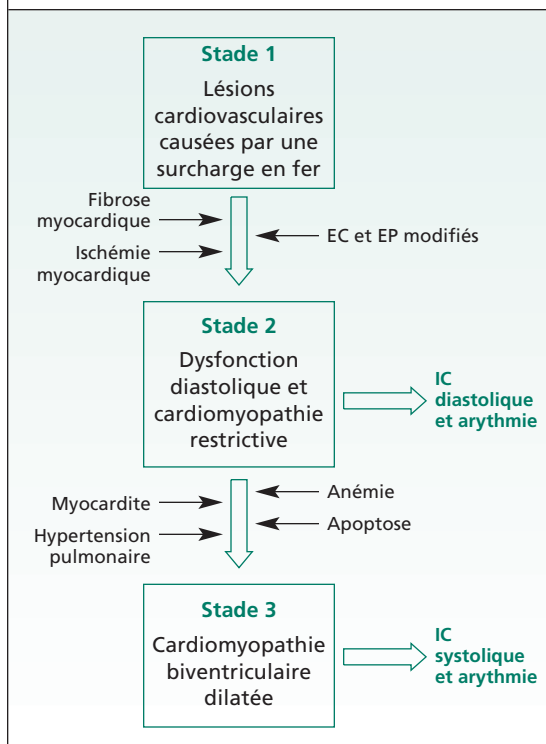
ROS=Espèces oxygénées réactives; SERCA2a= isoforme de la Ca^{2+} -ATPase du réticulum sarcoplasmique; NCX = Échangeur sodium-calcium; RS = réticulum sarcoplasmique

chronique peut également contribuer à l'hypertension pulmonaire chez ces patients⁴¹. L'hypertension pulmonaire (vitesse de régurgitation tricuspide $\geq 2,5 \text{ m/s}$) et la dysfonction diastolique (rapport E/A mitral < 1) sont des prédicteurs indépendants d'une mortalité accrue chez les patients atteints de drépanosité^{28,49}. Un taux plasmatique élevé du fragment N-terminal du peptide natriurétique de type proB (NT-proBNP) est un marqueur important de l'hypertension pulmonaire et d'une mortalité accrue chez ces patients⁵⁰. Bien que l'hypertension pulmonaire contribue de toute évidence à la dysfonction du cœur droit chez ces patients, la majorité des patients atteints de bêta-thalassémie majeure et d'insuffisance cardiaque congestive sévère présente un profil hémodynamique unique similaire à celui décrit dans l'infarctus ventriculaire droit prédominant, indiquant une cardiomyopathie ventriculaire droite sévère, en plus d'une dysfonction ventriculaire gauche (figure 1)^{41,51}.

Diagnostic et évaluation de la cardiomyopathie par surcharge en fer

Le diagnostic de surcharge en fer est fondé sur une anamnèse précise et un examen physique détaillé. Il existe plusieurs affections cliniques bien connues associées à la surcharge en fer (tableau 1). Le cardiologue joue souvent le rôle de conseiller et doit déterminer si le patient souffre de cardiomyopathie par surcharge en fer. La surcharge en fer est un processus systémique associé à des manifestations multisystémiques, incluant une atteinte rénale et des endocrinopathies (p. ex. diabète de type 2 et dysfonction hypophysaire). Chez les patients que l'on soupçonne être atteints de surcharge en fer secondaire, un aspect important

Figure 2 : Pathophysiologie des maladies cardiovasculaires causées par une surcharge en fer



EC = Couplage excitation-contraction, EP=Electrophysiologie; IC=Insuffisance cardiaque; HP = Hypertension pulmonaire.

de l'évaluation clinique est la détermination des unités cumulatives de transfusion sanguine et/ou le fer i.v. reçu par le patient. Plusieurs modalités biochimiques et d'imagerie, des études génétiques et une biopsie du foie et/ou du cœur peuvent aider le clinicien à évaluer la présence d'une cardiomyopathie par surcharge en fer.

Études du fer : Une saturation de la transferrine sérique > 45 %, un taux sérique de ferritine > 200 µg/L chez les femmes préménopausées et un taux sérique de ferritine > 300 µg/L chez les hommes et les femmes post-ménopausées sont des indicateurs d'une hémochromatose primaire^{1,6}. La ferritine sérique est également fréquemment élevée chez les patients présentant une surcharge en fer secondaire et bien qu'elle soit mal corrélée au dépôt de fer myocardique, elle demeure un test de dépistage utile de la surcharge en fer secondaire. Les cliniciens doivent reconnaître qu'un taux sérique élevé de ferritine peut avoir d'autres causes qu'une surcharge en fer, incluant l'inflammation, l'infection, le cancer et l'insuffisance rénale terminale.

Échocardiogramme transthoracique : L'échocardiographie peut fournir une évaluation de base de la taille et de la fonction ventriculaires. Bien qu'une dysfonction systolique manifeste apparaisse tardivement au cours de la maladie, une évaluation de la fonction diastolique et une estimation de la pression systolique de l'artère pulmonaire sont importants. La vélocité des ondes transmitrales E et A, le Doppler tissulaire, l'imagerie à l'effort

et la vitesse du flux de régurgitation tricuspide sont d'importants outils permettant d'effectuer une évaluation complète de la fonction diastolique et de l'hypertension pulmonaire, qui sont caractéristiques d'une dysfonction cardiaque due à une surcharge en fer^{28,41,49}. La détection de la dysfonction diastolique chez les patients présentant une surcharge en fer secondaire a une grande importance pronostique²⁸.

Imagerie cardiaque par résonance magnétique : L'évaluation du temps de relaxation de T2* est un excellent moyen non invasif d'évaluer le dépôt de fer myocardique et une technique utile après une réponse au traitement de chélation du fer⁵².

Études génétiques : Un test génétique pour déterminer la présence des mutations C252Y et H52D pour l'hémochromatose primaire de type 1 est maintenant largement disponible. Le test génétique fournit également des renseignements de base pour conseiller la famille. L'électrophorèse de l'hémoglobine pour la détection des hémoglobinopathies congénitales est un test courant qui est largement disponible.

Biopsie du foie et/ou du cœur : La biopsie du foie et/ou du ventricule droit n'est pas courante, mais peut être utilisée pour une évaluation définitive des réserves tissulaires de fer tout en permettant une évaluation histologique détaillée des lésions des organes cibles.

Traitement de la cardiomyopathie par surcharge en fer

Réduction du taux de fer et prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Actuellement, le principal traitement d'un dépôt excessif de fer chez les patients atteints d'hémochromatose primaire et secondaire est la phlébotomie et la chélation du fer, respectivement, qui sont conçues pour enlever le fer en excès contenu dans l'organisme. Chez les patients atteints d'hémochromatose primaire, une phlébotomie d'entretien devrait être instaurée après une déplétion des réserves en fer réalisée initialement pour éviter une nouvelle accumulation du fer. Un objectif raisonnable est de maintenir la concentration sérique de ferritine à 50 ng/mL ou moins^{22,24,53}.

Tableau 1 : Affections associées à la cardiomyopathie par surcharge en fer

Hémochromatose primaire

- Classique (type 1)
- Non classique (types 2, 3 et 4)

Surcharge en fer secondaire

- Thalassémie alpha et bêta
- Anémie falciforme
- Syndrome myélodysplasique
- Supplémentation en fer i.v. chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale
- Ataxie de Friedreich (surcharge en fer des mitochondries)

La phlébotomie thérapeutique instaurée de façon précoce devrait permettre une espérance de vie normale. Cependant, chez les patients présentant une dysfonction du VG, cela peut être l'inverse^{22,24,53}. Malheureusement, chez les patients atteints d'hémochromatose primaire, il est fréquent que le diagnostic ne soit établi et le traitement administré que lorsque la surcharge en fer est à un stade avancé^{22,24,53}.

Chez les patients présentant une surcharge en fer secondaire, la chélation du fer est la principale thérapie offerte. On utilise un chélateur du fer parentéral, la déféroxamine, ou un chélateur du fer oral, la déféripone. Il a été démontré que la chélation améliore la fonction ventriculaire, prévient les arythmies ventriculaires et réduit la mortalité chez les patients présentant une surcharge en fer secondaire^{4,17,18,21,41,52}. Comparativement à la chélation du fer standard avec la déféroxamine utilisée en monothérapie, un traitement d'association avec de la déféripone additionnelle réduit le fer myocardique et améliore la fraction d'éjection et la fonction endothéliale chez les patients atteints de thalassémie majeure présentant une surcharge en fer cardiaque légère à modérée. Bien que le traitement de chélation ait démontré de façon constante qu'il réduit le fardeau CV associé à la surcharge en fer secondaire, le traitement de chélation est lourd et associé à des effets secondaires toxiques, et a un impact limité sur le pronostic clinique^{42,41}. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque devraient être traités sur la base des mêmes principes de base que les patients atteints de cardiomyopathie dilatée et d'insuffisance cardiaque systolique⁴¹. De toute évidence, l'utilisation précoce d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et de bêta-bloquants conjointement à l'utilisation de dispositifs thérapeutiques tels que les stimulateurs cardiaques et les défibrillateurs implantables automatiques, devraient faire partie du traitement courant chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque due à une surcharge en fer⁴¹.

Nouvelles thérapies potentielles : les antioxydants et les bloqueurs des canaux calciques

Étant donné le degré élevé de lésions oxydatives dans des conditions de surcharge en fer, l'utilisation d'antioxydants pourrait être un traitement rationnel chez ces patients. Dans un modèle murin de surcharge en fer, la supplémentation en taurine a réduit la surcharge en fer myocardique, a prévenu les lésions oxydatives associées à la surcharge en fer et a préservé la fonction cardiaque³⁶. La reconnaissance que les CCTL sont des transporteurs de fer importants dans des conditions de surcharge en fer laisse entrevoir la possibilité de combiner les bloqueurs des canaux calciques (BCC) avec un traitement de chélation standard pour le traitement et/ou la prévention de la cardiomyopathie par surcharge en fer. Contrairement aux chélateurs de fer, qui sont très efficaces pour réduire l'accumulation excessive de fer dans les cellules, l'utili-

sation précoces de BCC devrait être particulièrement efficace dans la surcharge en fer en réduisant la captation de fer dans les tissus et en prévenant l'évolution de la maladie. Cependant, les effets inotropes et chronotropes négatifs exercés par les BCC pourraient limiter leur applicabilité dans le contexte de la cardiomyopathie dilatée avancée et/ou de blocs de conduction. Le blocage des CCTL pourrait également offrir des bénéfices additionnels au-delà de ceux associés à l'inhibition directe de l'entrée du Fe^{2+} dans les cardiomyocytes et le tissu endocrine. Ces bénéfices incluent une réduction potentielle de la surcharge en Ca^{2+} induite par le Fe^{2+} résultant de l'inactivation des CCTL⁴⁰ et la facilitation du remplissage ventriculaire diastolique⁵⁴. Enfin, les BCC pourraient favoriser la perfusion microvasculaire myocardique en créant une vasodilatation des artérols coronaires, tout en améliorant la fonction endothéliale coronarienne^{55,56}. Les dihydropyridines, comme l'amlopidine, possèdent également des propriétés antioxydantes⁵⁶. Étant donné le degré élevé de stress oxydatif, la dysfonction diastolique et la possibilité d'une dysfonction endothéliale coronarienne dans la cardiomyopathie par surcharge en fer, ces effets pourraient augmenter les bénéfices thérapeutiques potentiels des BCC chez les patients présentant une surcharge en fer. De toute évidence, des études cliniques sont nécessaires pour établir l'efficacité clinique potentielle et l'innocuité du traitement par des BCC chez les patients présentant une surcharge en fer.

Références

1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341:1986-95.
2. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts, molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285-97.
3. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassaemia—a global public health problem. *Nat Med* 1996;2:847-9.
4. Olivieri NF. The beta-thalassaemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
5. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001; 79:704-12.
6. Pietrangeli A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
7. Templeton DM, Liu Y. Genetic regulation of cell function in response to iron overload or chelation. *Biochim Biophys Acta* 2003;1619:113-24.
8. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102:2670-7.
9. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, Liu PP, Backx PH. Role of L-type Ca^{2+} channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. *J Mol Med* 2006;84:349-64.
10. Rochette J, Pointon JJ, Fisher CA, et al. Multicentric origin of hemochromatosis gene (HFE) mutations. *Am J Hum Genet* 1999;64: 1056-62.
11. Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36:77-82.
12. Chen FE, Ooi C, Ha SY, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. *N Engl J Med* 2000;343:544-50.
13. Olivieri NF. Progression of iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38:57-62.
14. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:4023-7.
15. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1021-30.
16. Serjeant GR, Serjeant BE. *Sickle Cell Disease*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press;2001.
17. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassaemia. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.

18. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.
19. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet* 1989;2:27-30.
20. Li CK, Luk CW, Ling SC, et al. Morbidity and mortality patterns of thalassaemia major patients in Hong Kong: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2002;8:255-60.
21. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2.
22. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
23. Cecchetti G, Binda A, Piperno A, Nador F, Fargion S, Fiorelli G. Cardiac alterations in 36 consecutive patients with idiopathic haemochromatosis: polygraphic and echocardiographic evaluation. *Eur Heart J* 1991;12:224-30.
24. Muhlestein JB. Cardiac abnormalities in hemochromatosis. In: *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment*. Barton JC, Edwards CQ, eds. Cambridge: Cambridge University Press; 2000:297-310.
25. Palka P, Macdonald G, Lange A, Burstow DJ. The role of Doppler left ventricular filling indexes and Doppler tissue echocardiography in the assessment of cardiac involvement in hereditary hemochromatosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:884-90.
26. Kremastinos DT, Tsiapras DP, Tsetsos GA, Rentoukas EI, Vretou HP, Toutouzas PK. Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassaemia major. *Circulation* 1993;88:1127-35.
27. Liu P, Olivieri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8:101-10.
28. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:472-9.
29. Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, Katritsis DC, Toutouzas PK. Myocarditis in beta-thalassaemia major. A cause of heart failure. *Circulation* 1995;91:66-71.
30. Kremastinos DT, Flevari P, Spyropoulou M, Vrettou H, Tsiapras D, Stavropoulos-Giokas CG. Association of heart failure in homozygous beta-thalassaemia with the major histocompatibility complex. *Circulation* 1999;100:2074-8.
31. Economou-Petersen E, Aessopos A, Kladi A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele as a genetic risk factor for left ventricular failure in homozygous beta-thalassaemia. *Blood* 1998;92:3455-9.
32. Valenti L, Conte D, Piperno A, et al. The mitochondrial superoxide dismutase A16V polymorphism in the cardiomyopathy associated with hereditary haemochromatosis. *J Med Genet* 2004;41:946-50.
33. Miranda CJ, Makui H, Soares RJ, et al. Hfe deficiency increases susceptibility to cardiotoxicity and exacerbates changes in iron metabolism induced by doxorubicin. *Blood* 2003;102:2574-80.
34. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart. Etiology and clinical significance. *Am J Med* 1971;51:209-21.
35. Laurita KR, Chuck ET, Yang T, et al. Optical mapping reveals conduction slowing and impulse block in iron-overload cardiomyopathy. *J Lab Clin Med* 2003;142:83-9.
36. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model. *Circulation* 2004;109:1877-85.
37. Young IS, Trouton TG, Torney JJ, McMaster D, Callender ME, Trimble ER. Antioxidant status and lipid peroxidation in hereditary haemochromatosis. *Free Radic Biol Med* 1994;16:393-7.
38. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassaemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996;88:3608-14.
39. Lim PS, Chan EC, Lu TC, et al. Lipophilic antioxidants and iron status in ESRD patients on hemodialysis. *Nephron* 2000;86:428-35.
40. Tushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, Oudit GY, Liu PP, Backx PH. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channel modifiers: possible implications in iron overload. *Circ Res* 1999;84:1302-9.
41. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zombos NC. Heart failure in beta-thalassaemia syndromes: a decade of progress. *Am J Med* 2005;118:957-67.
42. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, et al. L-type Ca(2+) channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. *Nat Med* 2003;9:1187-94.
43. Rosenqvist M, Hultcrantz R. Prevalence of a haemochromatosis among men with clinically significant bradyarrhythmias. *Eur Heart J* 1989;10:473-8.
44. Kuryshv YA, Brittenham GM, Fujioka H, et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes. Implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease. *Circulation* 1999;100:675-83.
45. Wu VC, Huang JW, Wu MS, et al. The effect of iron stores on corrected QT dispersion in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:720-8.
46. Cooper JM, Schapira AH. Friedreich's ataxia: disease mechanisms, antioxidant and coenzyme Q10 therapy. *Biofactors* 2003;18:163-71.
47. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA* 2005;294:81-90.
48. Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. *N Engl J Med* 2003;348:1483-5.
49. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
50. Machado RF, Anthe A, Steinberg MH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA* 2006;296:310-8.
51. Hahalis G, Manolis AS, Apostolopoulos D, Alexopoulos D, Vagenakis AG, Zombos NC. Right ventricular cardiomyopathy in beta-thalassaemia major. *Eur Heart J* 2002;23:147-56.
52. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferoxamine and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002;360:516-20.
53. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-62.
54. Murphy SW. Diastolic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2004;6:61-68.
55. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999;341:1447-57.
56. Mason RP, Marche P, Hintze TH. Novel vascular biology of third-generation L-type calcium channel antagonists: ancillary actions of amlodipine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2155-63.

Réunions scientifiques à venir

1^{er} au 5 septembre 2007

Réunion annuelle de la Société européenne de cardiologie
Vienne, Autriche

Renseignements : www.escardio.org

20 au 24 octobre 2007

Société canadienne de cardiologie SCC 2007

Ville de Québec, Québec

Renseignements : www.cardiocongress.org

Les D^s Oudit et Moe déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le D^r George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Pharma Canada Inc.

© 2007 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Cardiologie – Conférences Scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.

SNELL

102-062F