

# La Lettre d'ICAR en NÉPHROLOGIE

Avec le parrainage de la Société de Néphrologie et de la Société Francophone de Dialyse  
et le soutien du Laboratoire 

## Complexes injectables de Fer : Différences au sein d'une même famille.

En solution, le Fer s'associe avec des molécules d'eau pour former des molécules d'hydroxyde ferrique. Ces dernières sont des entités très réactives qui s'associent en de longues chaînes de polynucléaires d'hydroxyde ferrique. Certains polynucléaires peuvent associer jusqu'à 10 000 atomes de fer. Lorsque l'on parle de « Fer injectable » en tant que médicament, il ne s'agit donc pas de simples atomes de Fer mais en réalité de complexes injectables de Fer, constitués de polynucléaires d'hydroxyde ferrique complexés avec un ligand qui peut varier d'une spécialité à l'autre.

### Différences physicochimiques

Dans une étude de Toblli *et al.* [1], deux similaires de complexes de Fer saccharose (ISS 1 et 2) ont été comparés chez le rat au complexe de Fer saccharose de référence (Venofer®). Les auteurs ont procédé à une analyse physico-chimique des produits dont les résultats ont été comparés aux 7 critères qui définissent le complexe injectable de Fer saccharose au niveau de la pharmacopée américaine (caractéristiques macroscopiques, osmolarité, pH, poids moléculaire, ...) [2]. Les résultats montrent que les différents lots des 2 ISS analysés ne sont pas conformes à un certain nombre de ces 7 critères. De plus, même si le polynucléaire d'hydroxyde ferrique et le ligand sont identiques (ici du saccharose), il existe de grandes différences physico-chimiques entre les spécialités, y compris au sein de plusieurs lots d'un même ISS.

### Différences d'effet et de tolérance chez l'animal

Toblli *et al.* [1] ont ensuite étudié les répercussions sur le devenir du fer dans l'organisme, en comparant les taux de saturation de la transferrine (TSAT) et les concentrations en Fer ferrique libre dans la circulation sanguine après administration de Venofer®, d'ISS1, d'ISS2, ou d'excipient (groupe témoin) à des rats. Les résultats montrent des TSAT variant de 60% après administration de Venofer® à 80 voire 90% après administration de certains ISS ( $p < 0,01$ ). De même, les concentrations sanguines en Fer ferrique varient d'environ 400 µg/dL avec le Venofer® à plus de 500 µg/dL avec les ISS ( $p < 0,01$ ). Les différences physico-chimiques entre complexes injectables de Fer ont donc des conséquences significatives sur le devenir du Fer dans l'organisme. Or, plus la concentration sanguine en Fer ferrique libre est importante plus ce Fer ferrique va distribuer dans l'organisme; la conséquence est qu'après 4 semaines de traitement, les dépôts de Fer au niveau du foie et des reins des rats sont significativement plus importants avec les 2 ISS qu'avec le Venofer® ( $p < 0,01$ ). Les effets sur les marqueurs de l'inflammation ont été montrés dans cette étude avec des taux d'interleukine 6 et de TNF- $\alpha$  dans le foie et le rein des animaux traités par ISS significativement plus élevés que ceux des animaux traités par Venofer® ( $p < 0,01$ ), et que ceux des animaux traités par l'excipient ( $p < 0,01$  entre le groupe témoin et les 3 autres groupes).

On observe également des conséquences fonctionnelles, avec une augmentation significative des transaminases (ALAT et ASAT) chez les animaux traités par ISS par rapport à ceux traités par Venofer® ou par excipient, que ce soit à J1, J7 ou J28 ( $p < 0,01$ ). Au niveau du rein, on met en évidence chez les rats traités par ISS une protéinurie à J1, J7 ou J28 qui n'est pas retrouvée chez ceux traités par Venofer® ou par excipient ( $p < 0,01$ ). La clairance de la créatinine est également significativement

plus basse aux 3 temps de mesure chez les rats traités par ISS par rapport aux rats traités par Venofer® ou excipient ( $p < 0,05$ ).

Le stress oxydant est également plus important avec une élévation à la 24<sup>ème</sup> heure de 3 marqueurs du stress oxydant (catalase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase à cuivre-zinc) significativement plus importante chez les rats traités par ISS que chez ceux traités par Venofer® ou excipient ( $p < 0,01$ ). Ces résultats montrent également des différences d'élévation de ces marqueurs non négligeables entre les 2 ISS testés, signifiant que même entre 2 ISS, on peut retrouver des variabilités importantes en termes de conséquences de l'administration du Fer sur l'organisme.

### Différences de tolérance chez l'homme

Chertow *et al.* [3] ont comparé les effets indésirables notifiés entre 2001 et 2003 à la Food and Drug Administration (FDA) de 4 complexes injectables de Fer : hydroxyde ferrique dextran de haut PM (Dexferrum®), hydroxyde ferrique dextran de faible PM (Infed®), hydroxyde ferrique gluconate (Ferlecit®) et hydroxyde ferrique saccharose (Venofer®). Les auteurs montrent une variabilité importante en termes d'incidence des effets indésirables engageant potentiellement le pronostic vital notifiés à la FDA entre les 4 spécialités. Pour rendre les résultats comparables, ils ont rapporté le nombre d'effets indésirables engageant le pronostic vital au nombre de doses vendues sur la même période et mettent en évidence des variations d'incidence de ces taux allant de 1 à 20 entre l'hydroxyde ferrique saccharose et l'hydroxyde ferrique dextran de haut PM.

### Différence entre « principe actif pharmacologique » et « principe actif médicamenteux ».

Dans le cas présent, le principe actif pharmacologique est le Fer, et ce, quel que soit le complexe injectable de Fer utilisé. Il s'agit en fait de l'entité chimique qui génère l'efficacité thérapeutique recherchée. Par opposition, le principe actif médicamenteux est le principe actif contenu dans la spécialité et diffère selon le complexe injectable de Fer. Il s'agit par exemple de polynucléaires d'hydroxyde ferrique saccharose, de polynucléaires d'hydroxyde ferrique complexés à d'autres ligands, ou même de polynucléaires différentes complexées à un même ligand.

### Conclusion

Les complexes injectables de Fer se comportent finalement comme des prodrogues du Fer, qui constitue le même et unique principe actif pharmacologique pour tous les complexes.

Les résultats précédents doivent faire prendre conscience que ces complexes ne doivent pas être assimilés simplement à du Fer injectable et qu'il existe entre eux des différences de composition physico-chimique, d'effet chez l'animal, et de tolérance chez l'animal et chez l'homme. Les principes actifs médicamenteux sont différents, il faut donc considérer les divers complexes injectables de Fer disponibles comme des médicaments différents.

Le 15 Avril 2011

Vincent Launay-Vacher

Références : [1] Toblli JE, *et al.* *Arzneimittelforschung* 2009 ; [2] Iron Sucrose Injection. Official monograph in: *The United States Pharmacopoeia*, 2008 ; [3] Chertow GM, *et al.* *Nephrol Dial Transplant* 2006;

**Coordinateur National**  
V. Launay-Vacher, Paris

**Service de Conseil**  
E. Ledneva, Paris  
S. Zimmer-Rapuch, Paris

**ICAR**  
Information Conseil Adaptation Rénale  
Service ICAR, Service de Néphrologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 75013, Paris.

**Cellule Recherche Clinique**  
S. Amet, Paris  
N. Janus, Paris

**Comité Scientifique**  
Y. Berland & P. Brunet, Marseille  
Gilbert Deray, Paris  
M. Laville & J-P. Fauvel, Lyon

ICAR - Tél. 01 42 17 72 30 - Fax 01 42 17 72 12 - E-mail [icar\\_nephro@psl.aphp.fr](mailto:icar_nephro@psl.aphp.fr).

La diffusion de ce service est assurée avec le soutien du Laboratoire Roche. La rédaction de la Lettre d'ICAR et les recherches bibliographiques sont effectuées sous la seule responsabilité du Conseil Scientifique et des Coordinateurs d'ICAR. Le Laboratoire Roche n'est intervenu en aucune façon sur le contenu de la Lettre d'ICAR.

Les Guides de Prescription et Rein (GPR®) sur internet : [www.sitegpr.com](http://www.sitegpr.com)