

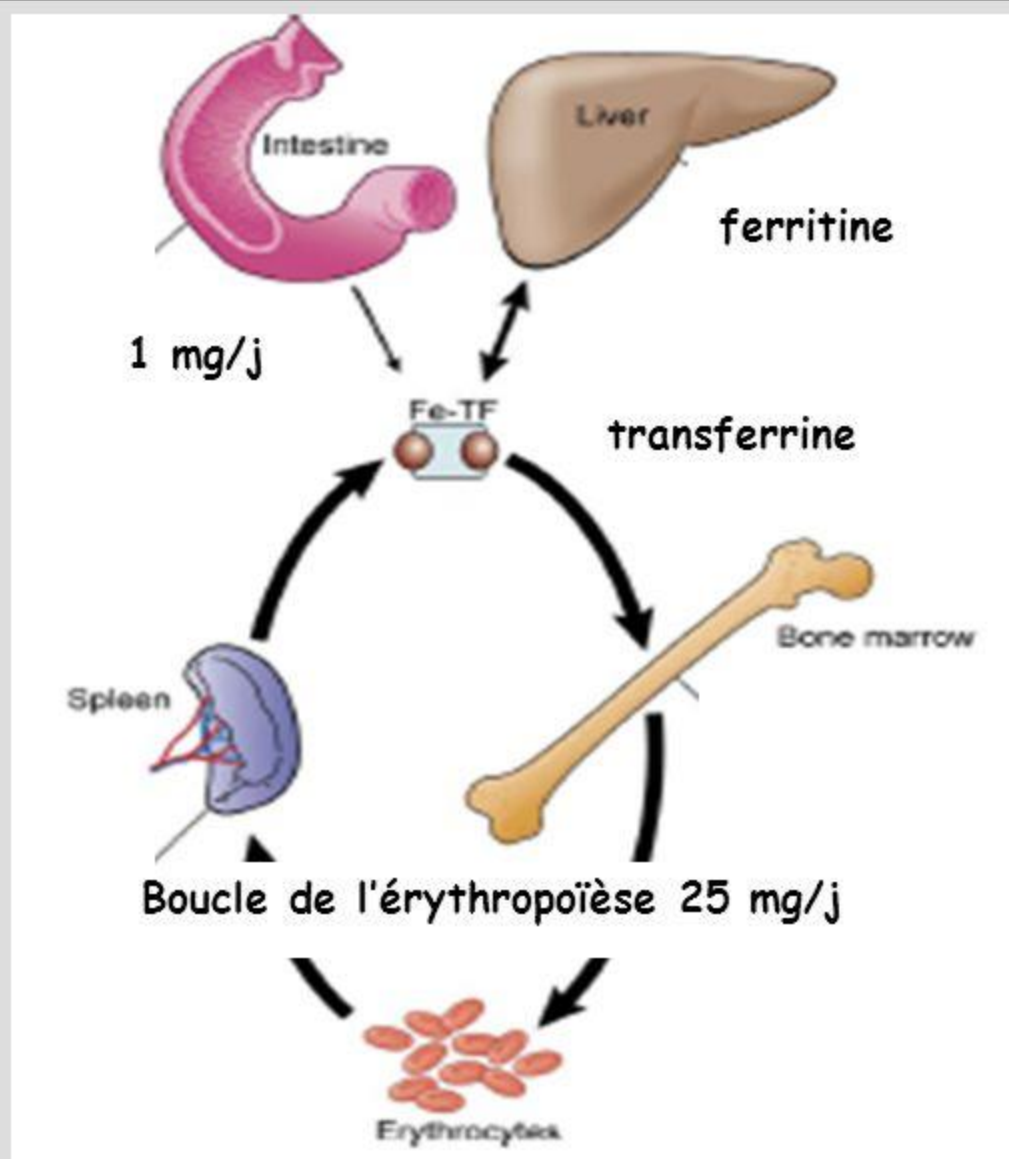
Surcharge en fer

22/10/2018

Métabolisme du fer

- Stock adulte = 3 à 5 g
- Quantité stable et compensation entre les entrées et les sorties du métal (desquamation des cellules de l'épithélium intestinal, micro-saignements..)
- L'hémoglobine contient les deux tiers du fer de l'organisme
- L'essentiel du fer nécessaire à l'érythropoïèse provient de son propre recyclage, l'organisme récupérant le fer des vieux globules rouges pour en fabriquer de nouveaux

Cycle journalier du Fer : « en circuit fermé »



DBA

- 40% des patients transfuso-dépendants
- 1 CGR transfusé apporte 180 -200 mg de fer sans voie d'élimination naturelle
- Espérance de vie meilleure chez les patients traités par de faibles doses de corticoïdes/transfusés
- Surcharge en fer responsable de 23% des décès (2006, DBA American Registry)

PRINCIPALES ATTEINTES D'ORGANES LIEES A LA SURCHARGE TISSULAIRE EN FER

- **Cardiaques**
- **Hépatiques**
- **Endocriniennes:**
 - hypogonadisme
 - diabète
 - hypothyroïdie
 - hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne
 - ostéoporose

Atteintes cardiaques

- **Atteintes cliniques:**
 - Insuf. cardiaque
 - Tr du rythme et de la conduction
- **Surveillance:**
 - ECG et échographie cardiaque (anomalies tardives)
 - IRM cardiaque (T2* et FES) pour dépistage à un stade pré-symptomatique
 - Annuelle à partir de 6 ans

Atteintes hépatiques

- **Atteintes cliniques:**
 - Fibrose
 - cirrhose
 - Hépatocarcinome
- **Surveillance:**
 - transaminases trimestrielles
 - fer intra-hep par IRM tous les 1 à 2 ans à partir de 4 ans
 - fibrose (PBH, fibroscan)
 - AFP/écho tous les 6-12 mois si FDR d'hépatocK

Décès du registre national des thalassémiques

DG	Age at death	Year of death	Cause of death
1 -TM	25 years	2006	Heart
2 -TM	43 years	2006	Heart
3 -TI	19 years	2006	Heart /anemia
4 -TM	19 years	2007	Heart
5 -TM	8 years	2007	transplantation/GVHD
6 -TM	33 years	2009	Heart
7 -TM	8 years	2009	transplantation/CMV/ toxicity
8 -TM	16 years	2009	Infection/SPT
9 -TM	5 years	2010	Infection/SPT
10-TI	59 years	2011	Infection/PE/SPT
11-TI	42 years	2011	Hepatocellular carcinoma
12-TM	31 years	2012	Heart
13-TM	53 years	2012	Infection/SPT
14-TM	25 years	2013	Infection/cirrhosis/ Heart
15- TM	35 years	2013	cholangiocarcinoma
16-TM	39 years	2013	Infection/SPT
17-TM	48 years	2013	Heart
18-TM	23 years	2014	Heart
19-TI	39 years	2014	Infection/SPT
20-TM	26 years	2014	Heart
21-TM	9 years	2015	transplantation/GVHD
22-TI	32 years	2015	Infection/SPT
23-TI	7 years	2015	Infection/SPT
24-TM	38 years	2015	Infection/SPT
25-TM	29 years	2015	Heart
26-TM	47 years	2015	Heart
27-TI	30 years	2016	Heart
28-TM	12 years	2016	transplantation/GVHD
29-TI	46 years	2016	cirrhosis
30-TM	20 years	2016	Heart

Complications liées à la surcharge en Fer

	Patients atteints de Thalassémie Majeure (médiane d'âge = 20 ans (0.5-59) N=305
Parentalité (pts >18 ans)	36/185 (20%) F=26%/M=14%
Diabète	26 (8.5%)
Insuffisance cardiaque	29 (9.6%)
Arythmie cardiaque	28 (9.5%)
Insuffisance ou arythmie cardiaque	38 (12.5%)
Hypothyroïdie	33 (11%)
Hypogonadisme (pts > 14 ans)	104/215 (48%)
<u>Médiane de la Ferritine</u> (ng/ml)	963 (72-9186)

Atteintes endocriniennes

Registry (DBAR) of North America 2016, patients transfusés, age médian de 17 ans (2-43)

Hypothyroïdie	22% (8/36)
Insuffisance surrénalienne	
-symptomatique	6% (2/33)
-infraclinique	3% (1/33)
Déficit en GH	10% (3/30)
SDS taille	-1.1 (-3.2 to 0.1).
Diabète	4% (1/28)
Hypoparathyroïdie	3% (1/31)
Hypogonadisme	40% (10/25)
Patients sans endocrinopathies	34% (13/38)

EVALUATION DE LA SURCHARGE EN FER

- décompte des apports Tfels en fer**
- ferritinémies**
- concentration hépatique en fer**
- fer cardiaque**

Décompte annuel des besoins TF

EFS Alpes-Méditerranée Moyenne ET	2017
Volume en ml d' 1 CGR	295 (18)
Hématocrite %	62,2 (2,8)
Hémoglobine Gr	56,4 (4,8)

fer contenu dans 1 CGR en mg = Volume (ml) X Ht (%)
X 1,08 ou = Hb (Gr) X 3,4 = 180-200 mg

Apport en fer quotidien secondaire à des TF régulières	<0.3 mg/Kg/J	0.3-0.5mg/Kg/J	>0.5mg/Kg/J
	modéré	moyen	élevé
Adulte 50 Kgs CGR	<30 CGR	30-50	>50 CGR

Ferritines sériques

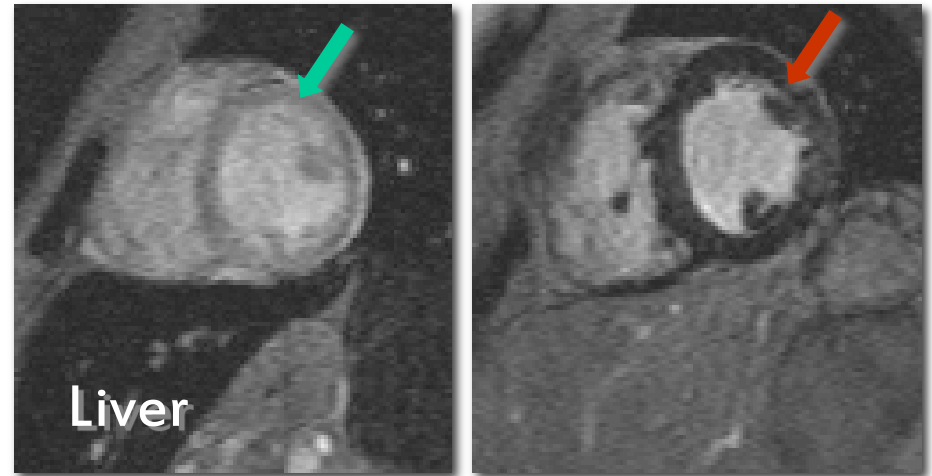
Avantages

- Facile d'accès
- Peu coûteux
- Les mesures répétées permettent le suivi et l'adaptation régulière du traitement
- Assez bien corrélées au fer hépatique
- Corrélées à la mortalité et la morbidité

Désavantages

- Mesure indirecte de la charge globale en fer
 - Fluctuations en fonction de l'inflammation, l'hémolyse, la cytolysé hépatique
 - Sous ou sur-évaluent la surcharge en fer dans certaines anémies (TI, SDM)
 - Mauvaise corrélation avec le fer cardiaque
-

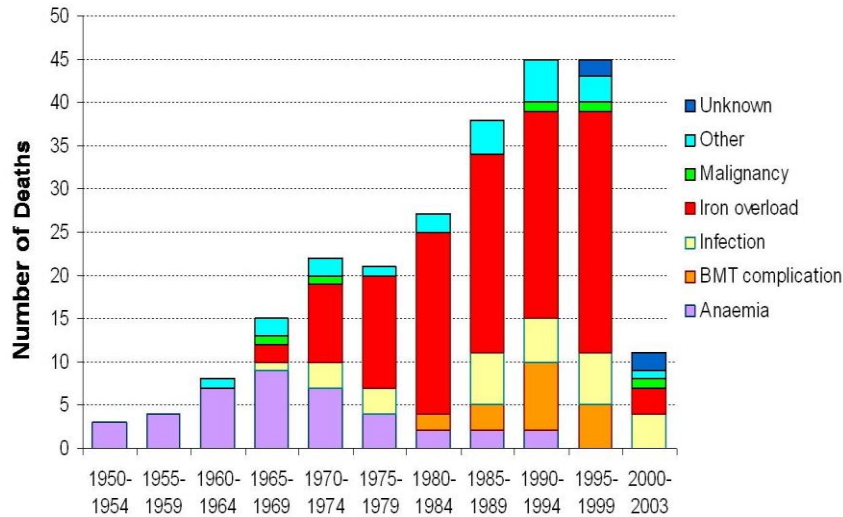
IRM cardiaque



Seuils à prendre en compte

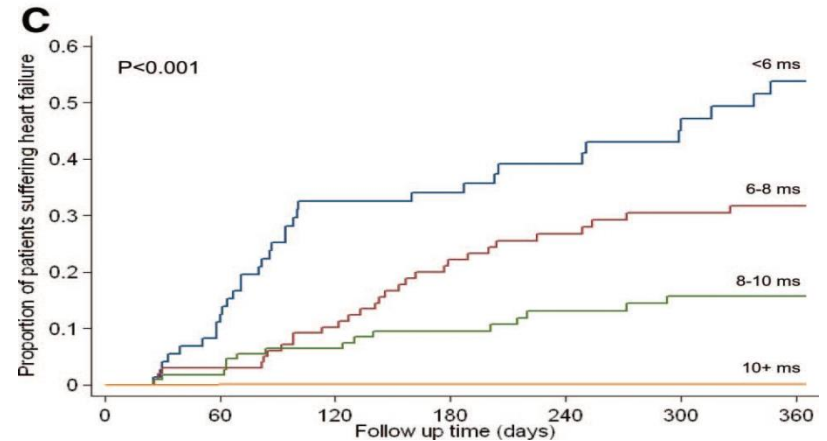
Critères	Rythme de surveillance (TM)	Surcharge présente	Surcharge sévère
ferritinémie ng/mL	Tous les 1-3 mois	1000	2500
Concentration hépatique en fer mg/gr	Tous les 1-2 ans à partir de 4 ans	3-7	15-20
T2* cardiaque ms	Tous les 6 mois -2ans, à partir de 6 ans.	20	10

IRM Cardiaque



Modell et al, 2008. UK Thalassaemia register 1950-2003

Depuis 1999, date d'introduction du T2* CMR, reduction de 70% du taux de mortalité liée à la surcharge.



Kirk et al, 2009. Cardiovascular MR Unit of Royal Brompton Hospital, London 1999 -2006. 650 TM patients

Une baisse importante du T2* cardiaque identifie les patients à haut risque d'insuffisance cardiaque dans l'année.

Surcharge en fer des patients DBA (Rogerro 2009)

- Etude monocentrique de 31 pts transfuso-dépendants
- Début des TF parfois très précoce (1/3 le 1^{er} mois)
- SF: 1/3>2500, 1/3<1000
- Chélation mal prescrite/observée 1 fois sur 2
- Complic (hypoT, atteinte cardiaque, diabète) chez 7/31, Hypogo : 4/10 >13 ans

moyenne	DBA	Thalassémie
Age	11.5	12.4
Age à la 1 ^{ère} TF	1.8	0.8
Exposition aux TF :		
Volume transfusé	49976	48600
Nb d'années de TF	9.7	9.6
Nb d'année de TF sans chélation	2.43	1.4
Ferritinémie	1760	1800
Fer intra-hépatique	13.4	7.2

Surcharge en fer avant l'âge de 10 ans (LA, 2013)

	DBA N=17	Thalassémie N=41
Valeur du fer hépatique (mg/g)		
Au 1 ^{er} examen (age médian)	13 (3.8 ans)	11.3 (5.5 ans)
En cours d'évolution	8.3	5.1
Fer cardiaque T2* <20 ms		
% au 1 ^{er} examen	19 %	5 %
% en cours d'évolution	25%	10%
Surcharge pancréatique avant 10 ans	50%	25%

Physiopathologie

(Porter 2014- 2017, UK)

- Comparaison TM et DBA : chez les patients DBA, la surcharge en fer extra-hepatique est précoce et fréquente
- NTBI et LPI sont élevés comme dans TM même si surcharge hépatique faible
- Erythropoïèse hypoplasique → pas d'utilisation du fer lié à la transferrine → génération de fer libre → exposition tissulaire
- Chez les patients thalassémiques l'érythropoïèse fait « tampon »

Surcharge en fer et greffe

Registre italien (2013)

- 30 patients greffés entre 1990-2012 (sur 173 enregistrés dans le registre italien) essentiellement des patients transfuso-dépendants
- MSD dans 53% des cas, age médian à la greffe = 6 ans
- Survie à 5 ans 75%, Facteurs de risque de mortalité :
âge >10ans
- **Surcharge en fer:**
 - 1/3 des patients ont une SF >2500 en pré-greffe
 - Les patients avec une ferritine pré-greffe >1000ng/ml ont une mortalité supérieure (36% versus 0%) mais NS :
 - exploration systématique par IRM, traitement et chélateur intensif si besoin en pré-greffe,
 - prise en charge de la surcharge en post-greffe

TRAITEMENT CHELATEUR DU FER

Débuté après 10 à 20 TF

Lorsque ferritine >1000 ng/ml

Poursuivi à vie

Comparaison des 3 chélateurs

	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
½ vie/ voie d' administration	20-30 minutes/ Parentérale sous-cut ou IV	2-3h/ Orale	7-16h/ Orale
Points forts	Tolérance à très long terme, Administration continue sur 24H pour traiter les atteintes cardiaques	Cardio-protection Amélioration la fonction cardiaque Combiné au DFO, réalise une hyperchélation	Action chélatrice continue et Contrôle continu du LPI/NTBI Essais cliniques incluant de très nombreux patients et <u>atteints d' affections diverses</u> Intérêt démontré des adaptations de doses à l'importance de la surcharge et des apports transfusionnels
Toxicité	Locale, Neuro-sensorielle, croissance, Yersinia E.	<u>Agranulocytose</u> 1.5% . FN hebdomadaires Arthropathie (15%) Troubles GI Augmentation des ALT	Rash (10%), GI (20%), Augmentation de la créatinine (36%), protéinurie . Surveillance mensuelle Augmentation des ALT
AMM	1ère ligne	2ème ligne pour les patients thalassémiques En association quand monothérapie inefficace et surcharge menaçante	1ère ligne pour les patients thalassémiques ≥ 6 ans 2ème ligne pour autres anémies ou TM 2-5 ans et les TI 2 ^{ème} ligne pour les NTDT >10 ans

DEFERASIROX : depuis les premiers résultats des études de phases 2 et 3

- Adaptation initiale des doses de DFX à l'importance des apports transfusionnels en fer, puis tous les 3-6 mois à l'évolution des ferritinémies et la tolérance.
- Les doses $> 30 - \leq 40$ mg/kg/j sont bien tolérées chez les patients mal contrôlés à 30 mg/kg/j
- Les valeurs de T2* cardiaque s'améliorent pour les patients dont le T2* < 20 ms (fortes doses, sur 3 ans), pas de modif de la FES
- Le traitement par DFX est plus efficace sur le fer cardiaque lorsque la surcharge hépatique est faible ou modérée.

EXJADE comprimés pelliculés

90mg, 360mg, 180mg en 2019

- Remplace EXJADE comprimés dispersibles
- Biodisponibilité plus élevée
 - Posologies diminuées de 30% :
 - 10→7 mg/kg, 20→14, 30→21, 40→28
- Pris au cours d'un repas léger ou à jeun, peuvent être écrasés dans une petite quantité de nourriture non solide
- Effets indésirables identiques
 - rénaux (tubulopathie proximale), hépatiques (cytolyse), cutanés
 - Rares : insuf hépatique, complications biliaires, pancréatite, leucopénie et thrombopénie, ulcérations et hémorragies digestives, baisse acuité auditive, cataracte
 - Interférences médicamenteuses: inducteurs UGT, CYP2C8, CYP1A2, Busulfan

Défériprone Agranulocytose DBA

- 1er cas rapporté chez un patient DBA en 1989
 - Imprévisible, indépendant de la dose
 - FDR: Plus fréquent chez les patients non thalassémiques (hors AMM) , 1^{ère} année de traitement
 - 1993-2018: 12 cas chez des patients DBA (4 mortels)
- Indications limitées (cœur), surveillance de l'hémogramme, consultation en urgence en cas de fièvre

Combinaisons

- **DEFERIPRONE +DEFEROXAMINE (thalassémiques)**
 - ❖ Atteintes cardiaques cliniques
 - ❖ Surcharge en fer cardiaque sévère: $T2^*$ cardiaque < 10 ms
- **DEFERASIROX + DEFEROXAMINE**
 - Etude pilote (15 pts)/ Etude contrôlée de 60 patients (HYPERION) avec une surcharge cardiaque sévère ($T2^*$ entre 5 et 10 ms FEVG Nale) : amélioration du $T2^*$ sans modif de la FEVG. Pas de Pb de tolérance particulier
 - Etude apport/excrétion chez 6 patients: effet additif ou synergique pour 5/6.
 - 32 patients thal (7-33 ans). DFX + 2 perf de DFO hebdomadaire: efficace, bien toléré
- **DEFERASIROX + DEFERIPRONE (patients thalassémiques)**

Importance de l'observance thérapeutique

- **Freins à l'observance**
 - **Surcharge en fer « ne se voit pas »**
 - **Surcharge en fer « ne fait pas mal »**
 - **Effets secondaires +++++**
- **Traitement « à vie » pour une maladie chronique**
 - **La prise de médicament « quotidienne » rappelle la maladie**
 - **Prise de risque à l'adolescence**
 - **Lassitude/Découragement**