

LA SURCHARGE EN FER POST-TRANSFUSIONNELLE ET SON TRAITEMENT

Dr Isabelle Thuret

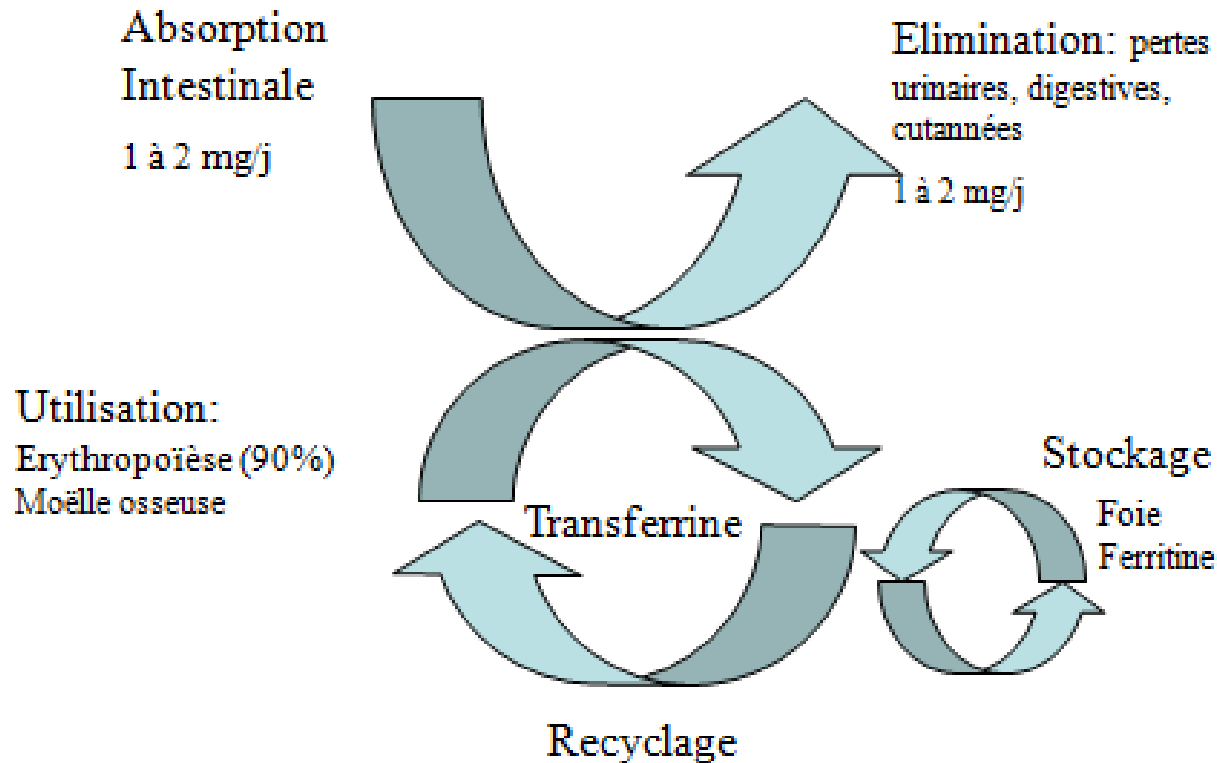
Centre de Référence maladie rare des
Thalassémies

Service d'Hématologie Pédiatrique
Marseille

HEMOGLOBINE

- naturellement isolée et concentrée dans le globule rouge
- TRANSPORT de l'O₂
- HEMO-GLOBINE
 - Globine: structure protéique
 - HEME contient un ion FER, site de fixation de l'oxygène
- APPORT DE GLOBULES ROUGES = APPORT DE FER

Métabolisme du fer



Pool total de fer dans l'organisme: environ 4g

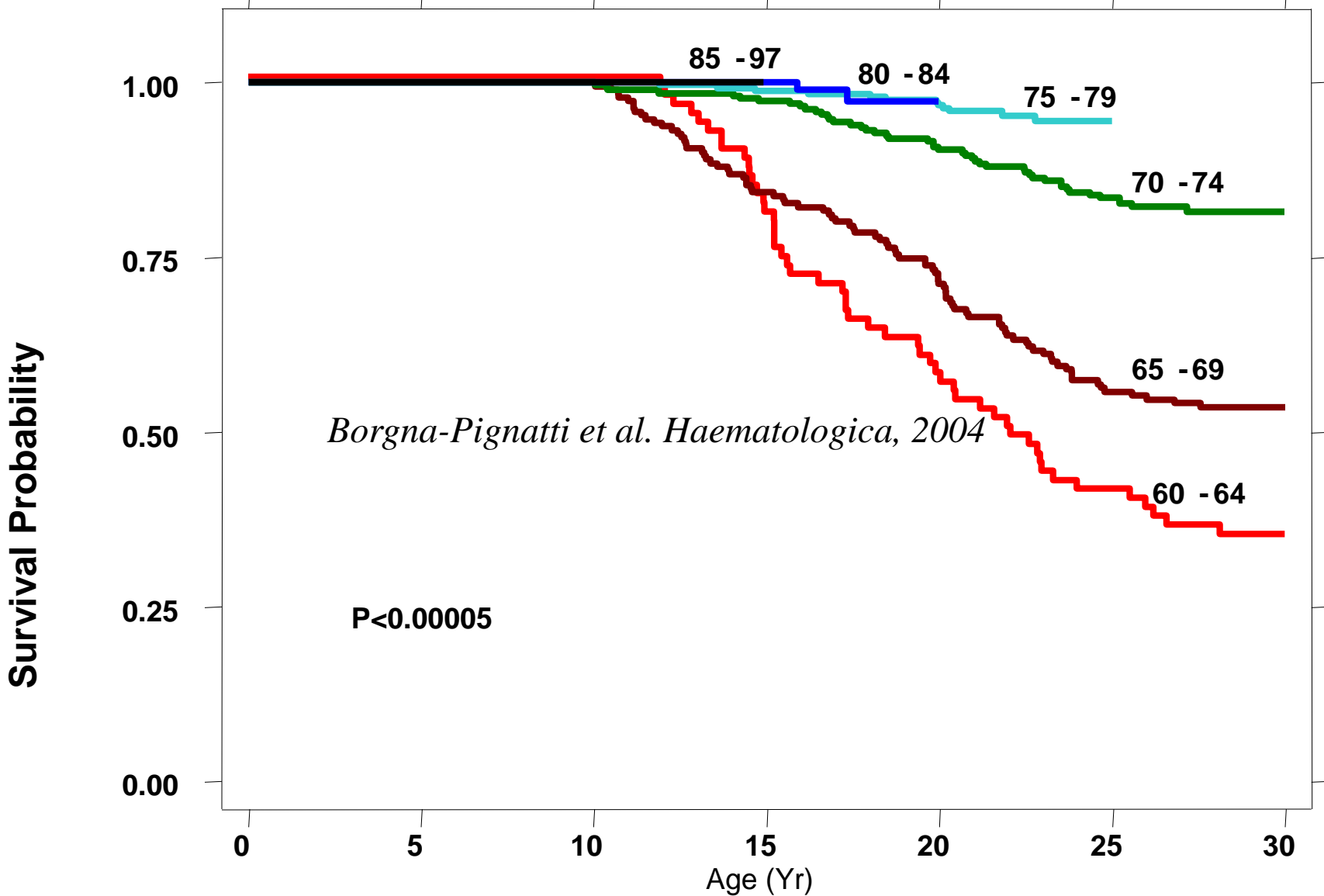
SURCHARGE EN FER POST-TRANSFUSIONNELLE

- THALASSEMIE MAJEURE : modèle d'étude car régime transfusionnel systématique démarré dans la petite enfance
 - 1 US = 180 à 200 mg de fer
 - régime TF systématique = 0,4 à 0,5 mg/Kg/j institué en moyenne à l'âge de 10 mois
- Autres anémies chroniques constitutionnelles ou acquises

Mortalité et morbidité de la thalassémie majeure ont évolué avec les traitements

- Décès avant 5 ans par anémie en l'absence de transfusions.....*régime transfusionnel au long cours*
- Décès par atteinte cardiaque liée à la surcharge en fer à l'adolescence en l'absence de chélation*association précoce du traitement chélateur du fer aux transfusions*
- Espérance de vie estimée actuellement à 50 ans, *principalement dépendante des atteintes d'organes liées à la surcharge tissulaire* en fer et donc de la qualité du, et de l'observance au traitement chélateur

survie après 10 ans sous desferal (N=977 TM)



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

- Hépatiques
- Cardiaques: dominant le pronostic vital
- Endocriniennes
 - hypogonadisme
 - diabète
 - hypothyroïdie
 - hypoparathyroïdie et insuffisance surrénalienne

Atteintes cardiaques

- **Atteintes cliniques:**
 - Insuffisance cardiaque
 - troubles du rythme et de la conduction
 - péricardites/myocardites
- **Fréquence:** 7 à 10% d'atteintes cardiaques dans les différents registres
- **Surveillance:**
 - ECG et échographie cardiaque (anomalies tardives)
 - IRM cardiaque (analyse fonction et surcharge cardiaques) pour un dépistage à un stade pré-symptomatique

Atteintes hépatiques

- Fibrose, cirrhose, hépatocarcinome
- Prévalance: registre nord-américain= 10% de cirrhose (PBH pour 50% des 350 pts)
- FDR de fibrose hépatique: surcharge en fer et hépatites virales (hépatite C)
- Surveillance
 - bilan biologique : transaminases trimestrielles
 - lésions hépatiques : fibrose (PBH, fibroscan)
 - détermination du fer intra-hépatique (PBH, IRM)
 - dépistage des hépatocarcinomes : échographie et dosage sanguin du marqueur AFP/ tous les 6-12 mois si FDR

Diabète

- Fréquence
 - Diabète Insulino-Dépendant: entre 5 et 10%
 - intolérance au sucre à 18 ans (séries italiennes): 59% en 1975, 17% en 1995, 7% en 2006
- Evolution progressive: intolérance au sucre précède le déficit en insuline avec un délai de 39 mois
- Réversibilité des atteintes débutantes grâce à l'intensification du traitement chélateur

Thyroïde

- Hypothyroïdie primaire
- Données épidémiologiques (TM)
 - 10.8 % (Italie), 9% (Amérique du Nord), 7.5% (France)
 - F > M
 - âge moyen au Dg = 15 ans, actuellement 0% si <15A, 17% si >25A
 - association presque constante à hypogonadisme
- Surveillance du taux sanguin des hormones thyroïdiennes (TSH et FT4) à partir de 10 ans
- Evolution progressive, symptômes inconstants en cas d'hypothyroïdie avérée
- Réversibilité des atteintes débutantes grâce à l'intensification du traitement chélateur

Complications of β -thalassemia major in North America (Cunningham et al, Blood 2004)

	0-15 a	16-24 a	> 25 a	global
Mal.cardiaque traitées	0/120 0%	5/93 5%	30/128 23%	35/341 10%
Cirrhose (biopsie)	3/70 4%	6/62 10%	15/100 15%	24/232 10%
Cirrhose (clinique)	0/119 0%	5/93 5%	8/125 6%	13/337 4%
endocrinopathie	N :120	N : 93	N : 129	N : 342
thyroïde	0 %	8 %	17 %	9 %
parathyroïde	0 %	1 %	9 %	4 %
diabète	0 %	9 %	21 %	10 %
Hypogonadisme traité	0 %	41 %	62 %	35 %
Complic.DFO	15 %	31 %	47 %	32 %

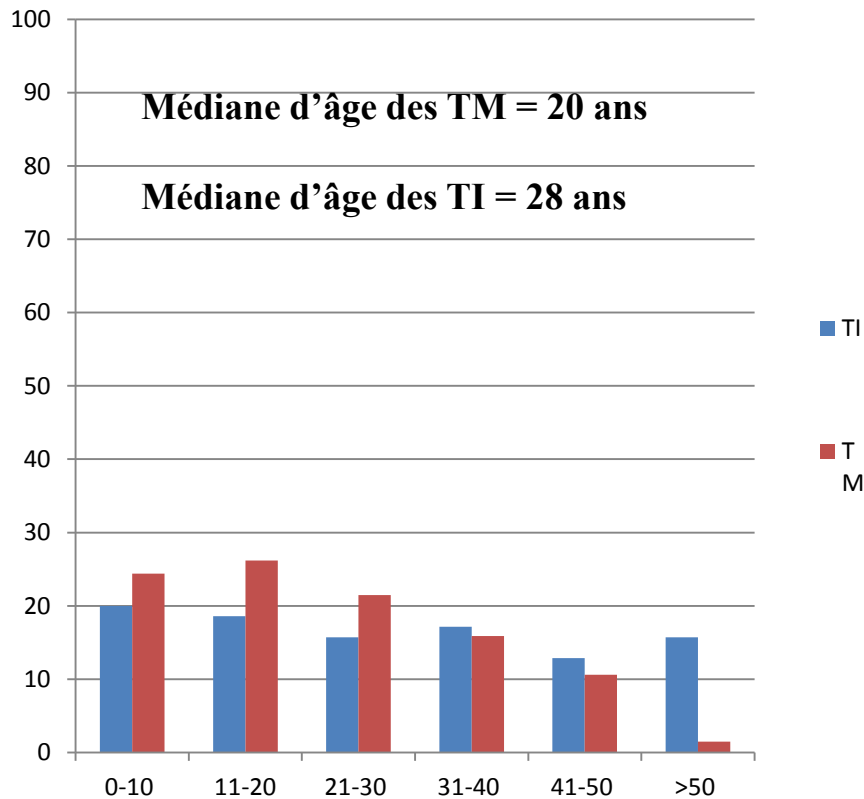
Causes de décès des patients T.M. selon l'âge

	0-4 a	5-9 a	10-14 a	15-19 a	> 20 a	total
coeur		6	39	35	16	96
infection	2	6	9	3		20
foie			2	7	1	10
Mal.maligne	2	2	1	1	2	8
endocrino			2	1	1	4
accident			2	2		4
Thromboemb			2	1	1	4
anémie	2					2
autre		1	1		1	3
inconnue		1	3	3	1	8
total	6	16	61	53	23	159

Zurlo, Lancet 1989

Registre Français des BETA-THALASSEMIES

Juin 2011 : 490 Patients



- **340 TM**

- **73 Greffés**

Registre français (01/2010)

	Thalassemie Majeure	TM greffée avec succès	TM avec échec de greffe	Thalassemie Intermédiaire
Nombre de patients	245	48	10	123
Median age (yrs) ***	19 (0.5-53)	12.5 (3-34)	27 (16-34)	28 (2-78)
Sexe (%F)	48.6%	52%	80%	56%
Splénectomie %**	51.4%	20.8%	60%	50.4%
Lithiase biliaire%***	27%	8.3%	20%	44%
Cholecystectomie %**	20.8%	2.1%	20%	30.1%
TF:non/oc/reg ***	0/0/245	48/0/0	0/0/10	53/47/23
VHC% (nb PCR+)*	20.6% (17/50)	10.4% (2/5)	33.3% (2/3)	9.5% (5/11)
Chelation ***	96.3%	6.3%	90%	42.3%
Ferritinémie (ng/ml)***	1278 (155-7890)	748 (98-4989)	1347 (413-7741)	522 (13-5141)

***p<.001, **p=.001 *p=.014 408 pts (96%)

Registre français (2)

	Thalassemie Majeure 245	Succès de la Greffe 48	Echec dela Greffe 10	Thalassemie Intermediaire 123
Diabète *	17 (6.9%)	0	3 (30%)	5 (4.1%)
Insuffisance cardiaque**	26 (10.6%)	0	2 (20%)	5 (4.1%)
Hypogonadisme ***	76 (49.5%)	6 (28.6%)	7 (70%)	20 (21.5%)
Hypothyroidism****	24 (9.8%)	2 (4.2%)	3 (30%)	3 (2.4%)
Taille SDs	-0.98 (-5-+3.1)	-0.59 (-5.3-+1.9)	-1.46 (-4.1-+1.2)	-0.67 (-3.4-+3.7)
%<or=-2SDs (taille)	19.5%	26%	30%	18%
Taille définitive	-1.08	-.58	-1.46	-.75
%<or=-2SDs (poids)	13%	18.2%	22%	14.7%
Parentalité**	18.2% (25/137)	12.5% (2/16)	11.1% (1/9)	41% (34/83)

*P=0.005 **p=0.014 ****p=0.006 404 pts (95%) 418 pts (98%)

Patients atteints de thalassémie majeure

	0-14yrs 92 pts	15-24 yrs 56 pts	25-34 yrs 47 pts	+35 yrs 50 pts	Total 245pts
Insuf. cardiaque**	1.1%	10.7%	19%	18%	10.6%
Arythmie ***	0	1.8%	21%	22%	9%
Diabete*	0	12%	11%	10.6%	6.9%
Hypothyroïdie***	0	9%	15%	24%	9.8%
Hypogonadisme	-	39.3%	44.7%	66%	48%
Croissance saturale SDs	-.63	-1.25	-.93	-1.29	-.98
Ferritinémie: médiane, ng/ml	1367	1304	1396	1016	1278
HVC***	0	1.8%	30%	70%	20.4%

*** $p < .001$ ** $p = .001$ * $p = .002$ $p = .007$ $p = .017$

*Comment évaluer et
suivre la surcharge en
fer*

critères paracliniques d'évaluation de la surcharge en fer

- **ferritines**: critère imparfait (infl., hépatopathies, hémolyse, déficit vitC) mais suivi régulier corrélé au stock global en fer dans l'organisme et à la mortalité/morbidité dans la thalassémie majeure.
- **fer hépatique** = charge globale en fer de l'organisme
 - Par biopsie
 - SQUID
 - Par IRM: sensible à la concentration de fer tissulaire. Les différents indices mesurables (T2, T2*, RIS foie/muscle) sont corrélés à l'importance de la surcharge : tous les 6 à 24 mois à partir de l'âge de 10 ans si chélation
- **fer myocardique+++**
 - IRM: T2* Normale >20ms, T2* corrélé à la fonction cardiaque (FES) et à la survenue des atteintes cardiaques. T2* anormal chez 60% des TM adultes sous DFO. A faire tous les 6 à 24 mois à partir de l'âge de 10 ans

Outils du diagnostic et de l'évaluation de la surcharge en fer

	Diagnostic précoce	Diagnostic tardif
Diagnostic des atteintes d'organes	-	+
Décompte des apports transfusionnels en fer	+	+/-
Ferritinémies	+	+
Concentration en Fer intra-hépatique (mg/g de foie sec)	+/-	+
Fer myocardique T2* cardiaque (ms)	-	+

Calculs...1 GRD = 180 mg de fer

EFS Alpes-Méditerranée Moyenne ET	2008-2010
Volume ml	284 (27,7)
Hématocrite %	57,6 (2,55)
Hémoglobine Gr	55 (7)

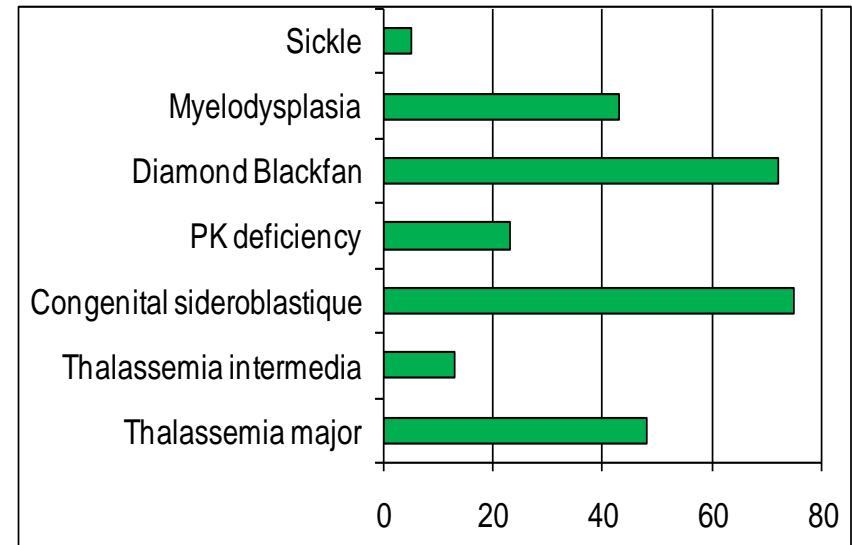
Formule/ Ht: fer en mg = *Volume (ml) X Ht (%) X 1,08*

Formule/ Hb: fer en mg = *Hb (Gr) X 3,4*

	<0.3 mg/Kg/J	0.3-0.5mg/Kg/J	>0.5mg/Kg/J
GR <u>purs</u>	<100 ml/Kg/an	100-168 ml/Kg/an	>168 ml/Kg/an
Adulte 50 Kgs CGR	<30 CGR	30-50	>50 CGR

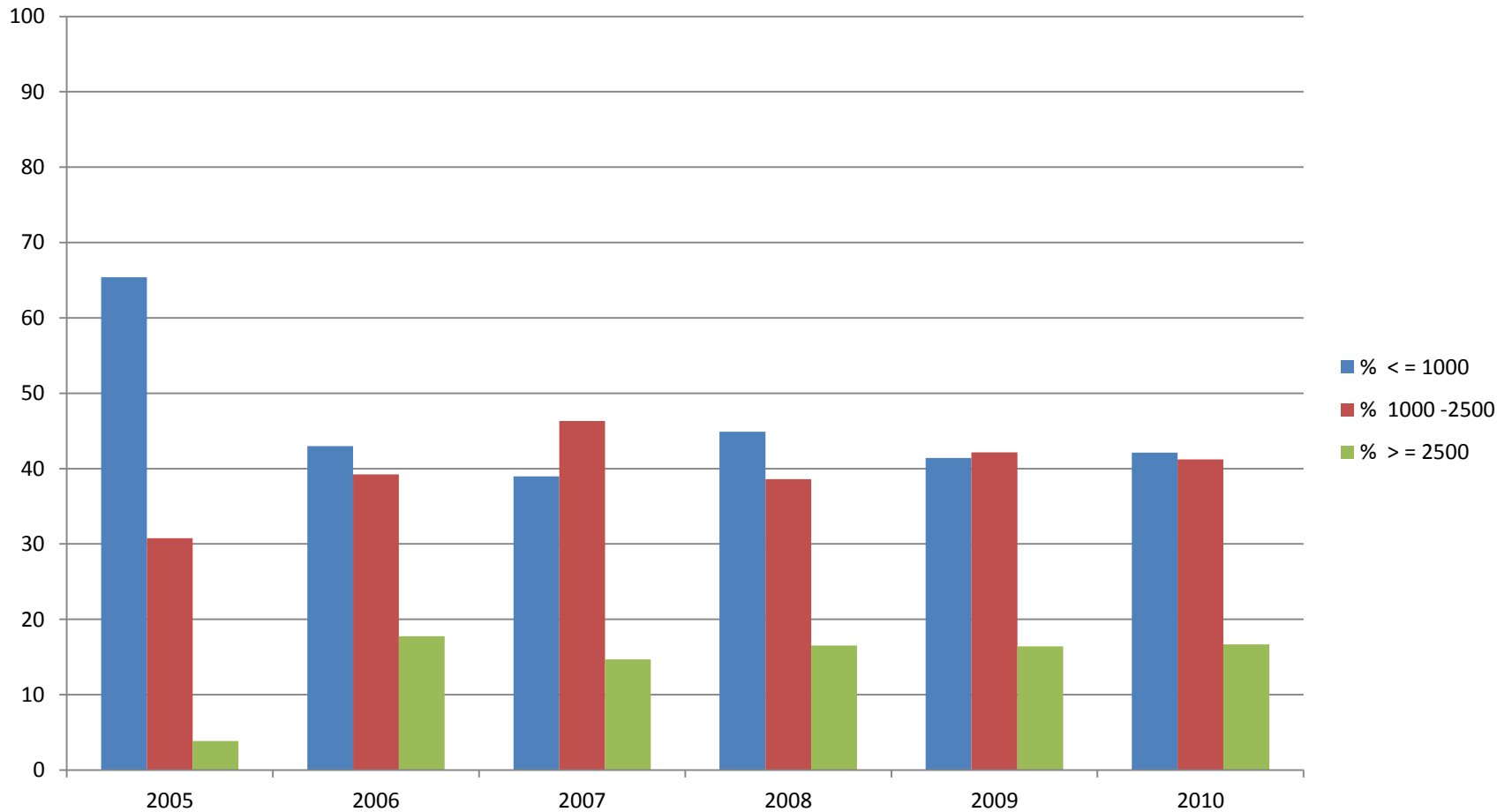
Seuils

	Surcharge présente	Surcharge sévère
Ferritinémie ng/ml	1000	2500
Fer intra- hépatique mg/gr foie sec	3-7	15-20
Fer cardiaque ms	20	10

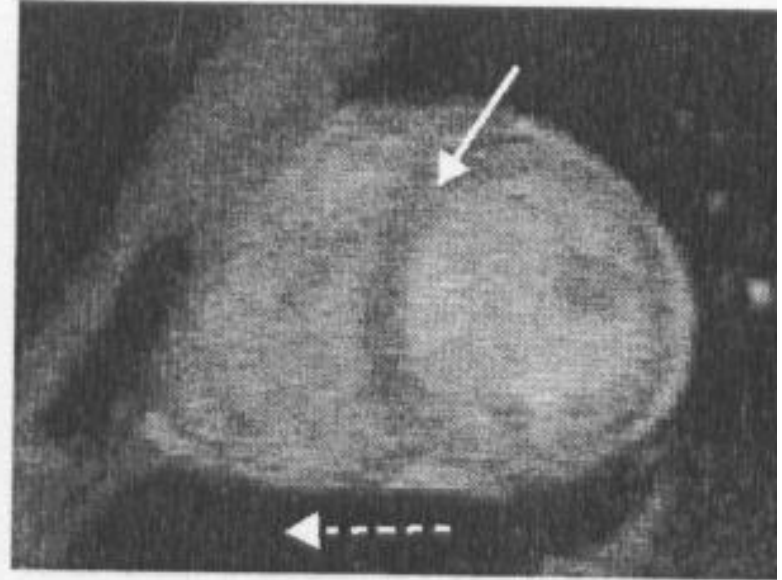


% de patients adultes avec T2* < 20 ms

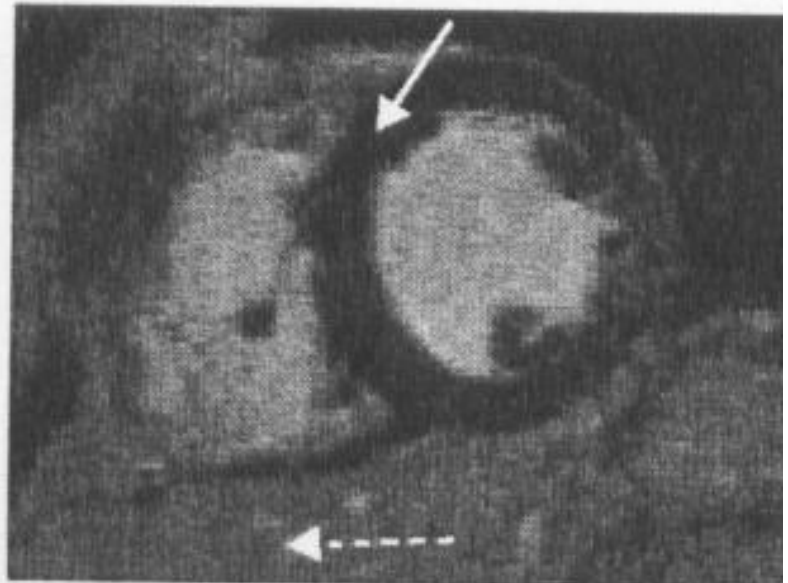
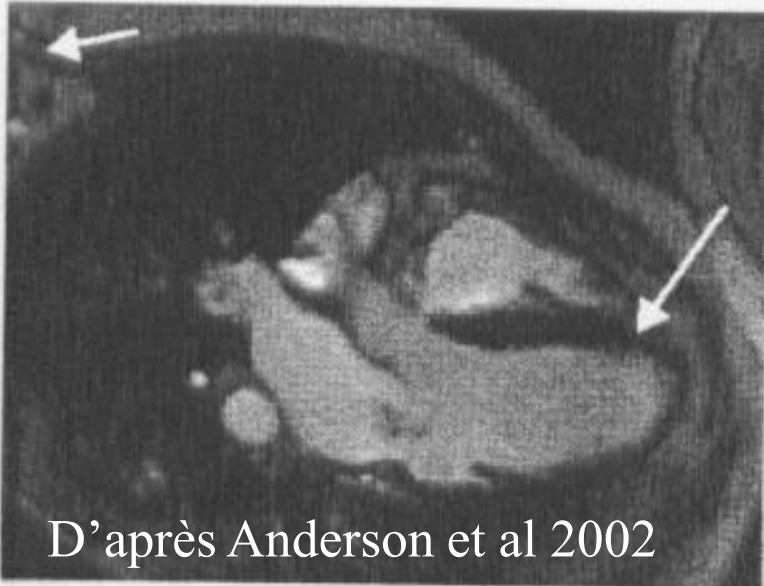
Evolution des ferritinémies: registre des patients thalassémiques



A Normal myocardial iron



B Severe myocardial iron overload

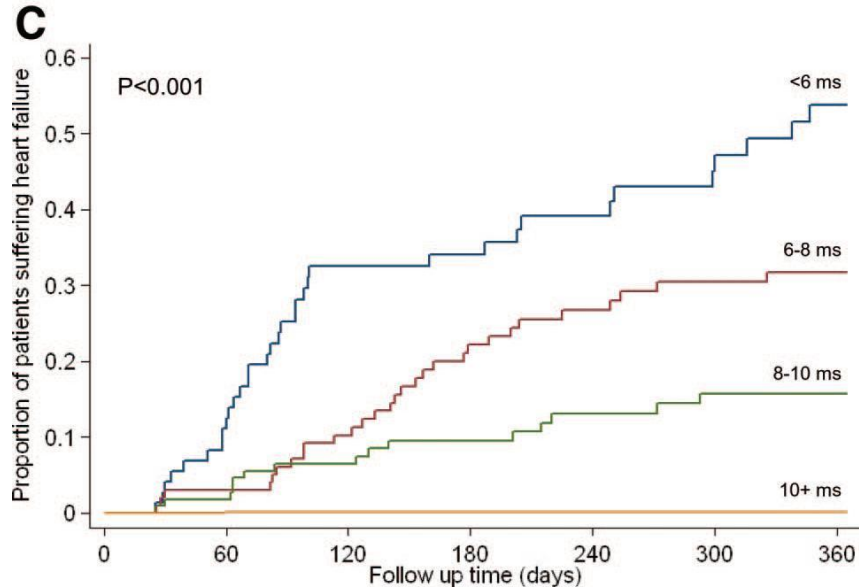


D'après Anderson et al 2002

IRM cardiaque (T2*) = outil de dépistage et de suivi de la surcharge en fer cardiaque

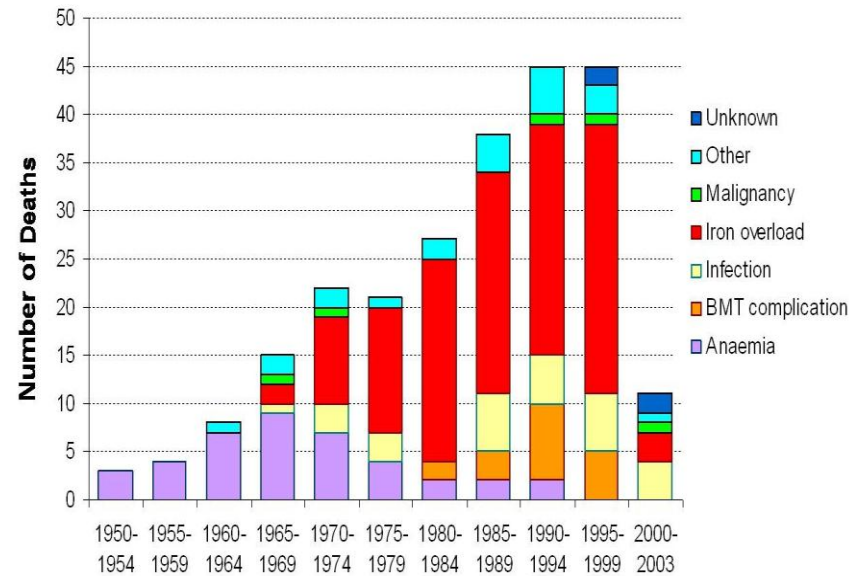
Prédictive de la survenue à court terme d'une insuf. cardiaque

Kirk et al, circulation 2009



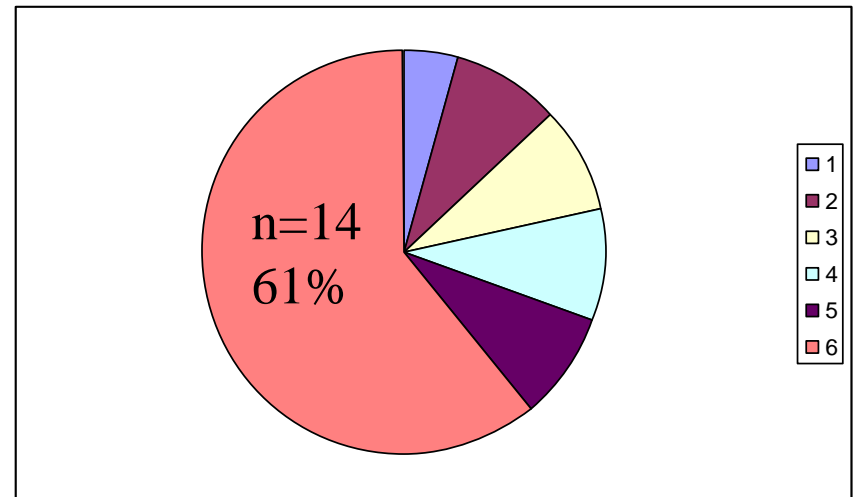
Impact sur la mortalité

Modell et al, J Cardiovasc Magn Reson 2008

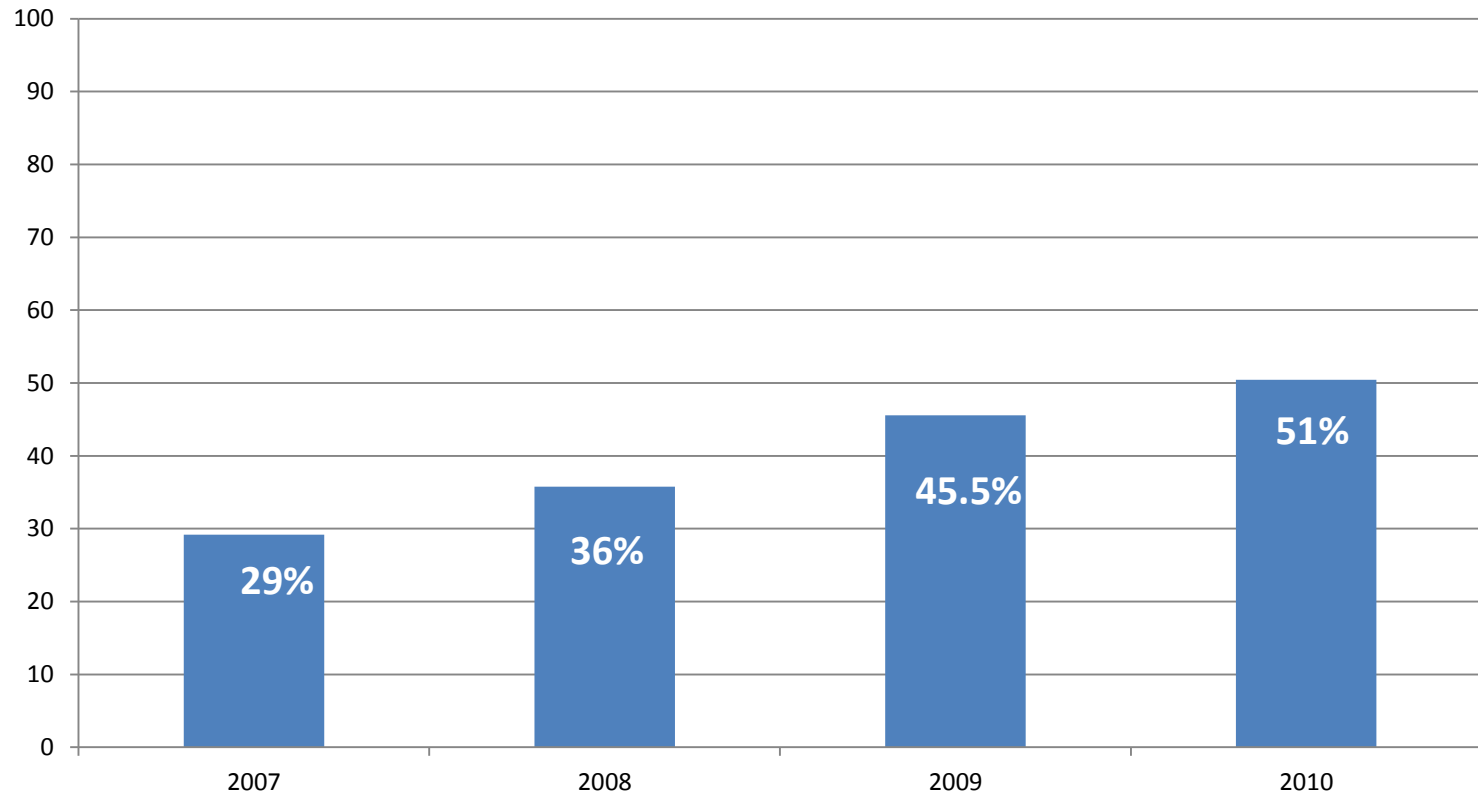


Etude en France de la mortalité 2000-2010 des patients atteints de Thalassémie majeure

- Database de l'enquête 1999: 259 TM déclarés: médiane d'âge de 17 ans, 26 greffés
- 10 ans après
 - 23 DC: 5F, 18M
 - 224 (86.5%) vivants
 - 12 PDV:
 - 3 succès de greffe,
 - 2 retours au pays,
 - 2 refus de participation
 - 2 PDV
 - 3 patients non identifiés



% TM transfusés/chélatés âgés de plus de 10 ans ayant eu au moins une IRM cardiaque



Suivi IRM des Patients du CRMR Thalassémie Marseille/ IRM combinée

- 35 patients TM ayant bénéficié d'au moins 2 examens d'IRM combinée cœur et foie entre mai 2006 et déc 2010
- délai écoulé entre l'IRM initiale et celle la plus récente = 3 ans en médiane (1-4 ans).
- Traitement chélateur modifié pour 19 patients (54%) pendant la période d'étude. Pour 9 patients : T2* cardiaque abaissé (en médiane à 10 ms) à l'évaluation IRM initiale a indiqué une intensification du traitement chélateur
 - pour 6 d'entre eux en l'absence d'autres signes associés de surcharge sévère (SF < 1500 ng/ml, Fer intra-hépatique < 300 μ moles/g).

RESULTATS

	Evaluation initiale	Evaluation finale
T2* cardiaque	18 ms (5-57)	23 ms (6-44) <i>p=0.01</i>
Nombre de patients < 10 ms	7/35	2/35
Nombre de patients < 15 ms	10/35	5/35
Nombre de patients < 20 ms	20/35	14/35
DESFERAL=DFO, FERRIPROX=DFP, EXJADE= DFX	DFO = 18, DFP = 3, DFX = 10, DFO+DFP = 4	DFO = 5, DFP = 6, DFX = 16, DFO+DFP = 8
Patients avec une atteinte cardiaque	5/35	5/35
Concentration hépatique en fer	300 mmoles/g (45-830)	180 mmoles/g <i>p=0.015</i> (30-713)
Ferritinémie	1313 ng/ml (208-6756)	951 ng/ml <i>p=0.1</i> (116-3913)

*Les traitements
chélateurs du fer*

TRAITEMENT CHELATEUR DU FER

- Chélation débutée après 10 à 20 TF ou quand la ferritine atteint 1000 ng/ml
- Maintenir les ferritinémies à moins de 1000 ng/ml et préserver les organes majeurs des lésions tissulaires induites par l'excès de fer, en particulier le cœur
- Plus récemment, grâce aux progrès de la chélation, viser des indices NORMAUX

3 chélateurs

	DEFEROXAMINE Desferal	DEFERIPRONE Ferriprox	DEFERASIROX Exjade
1/2 vie	20 minutes	3 heures (3 prises/j)	8-16H (1 prise /j)
voie	SS-cut, IV, IM	P.Os	P.Os
foie	+++	+	+++
Cœur Modalités « particulières »	+ (IV en continu) Ttt de référence des atteintes cliniques	+++ Amélioration du T2* et de la FES	Amélioration du T2* Amélioration FES variable
ferritines	+++	+	+++
Toxicité surveillance	Locale, Neurosensorielle, Croissance, Yersinia trimestrielle	Agranulocytose, Articulaires, Digestive Hépatiques, Zinc hebdomadaire	Cutanée, Digestive, hépatique Créatinine/protéinurie mensuelle
Statut MBD	Ttt de référence	Thal >6 ans, si DFO inadéquat NEUTROPENIE	AMM 08/2006 Résultats à 5 ans ETUDE 108

DFO+
DFX

Deferasirox: DFX

Combo DFP +DFO

Défériprone: DFP

DFO s.c bolus

DFO s.c perfusion prolongée

DFO I.v. prolongée

DFO I.v dose élevée

Desféral:DFO I.m

1962

1967

1972

1977

1982

1987

1992

1997

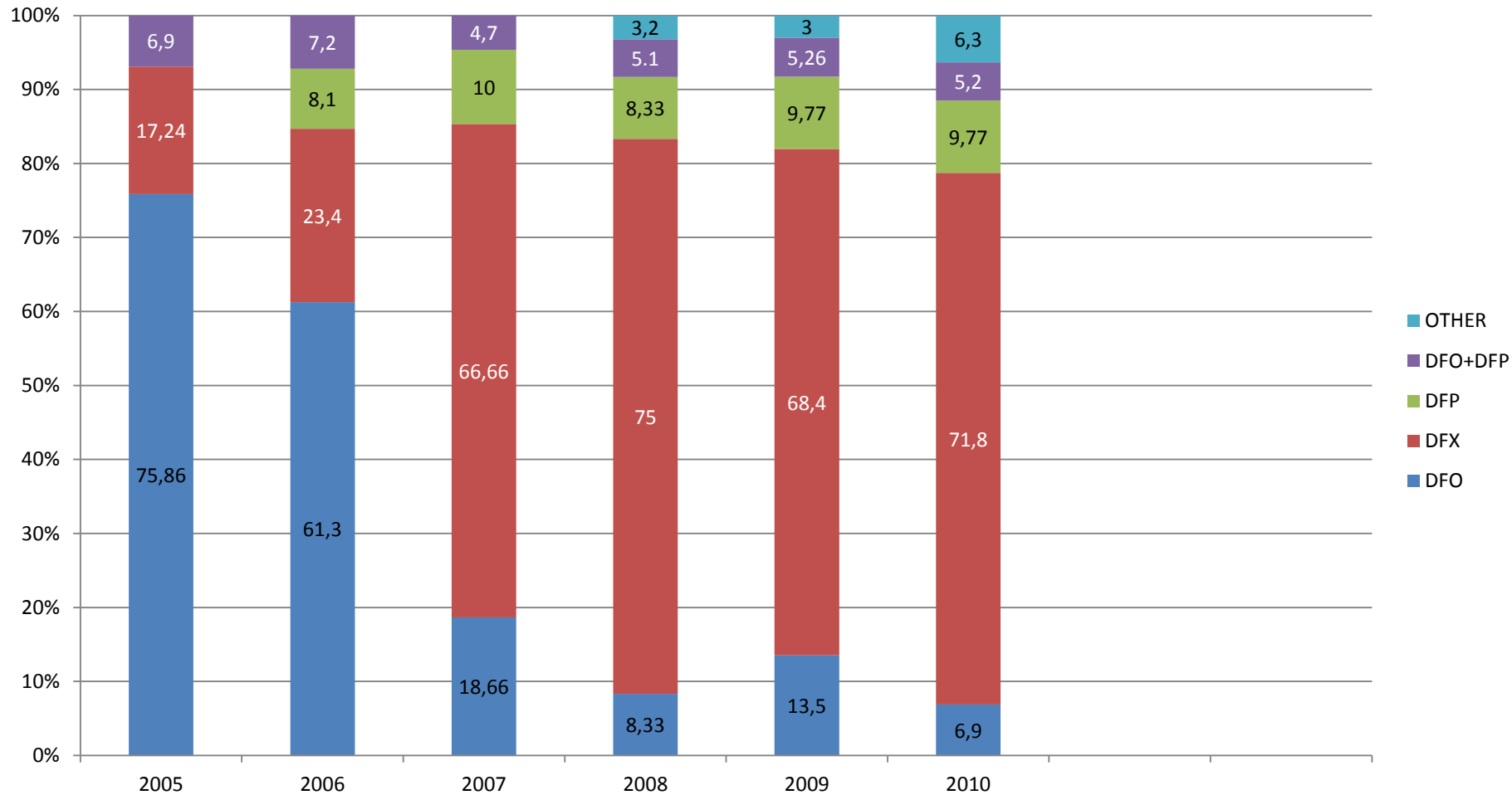
1999

2002

2007

2010

Registre français des patients thalassémiques : évolution des traitements chélateurs du fer



Individualisation du traitement chélateur

- Devenue possible par la diversification des traitements chélateurs du fer et l'amélioration des moyens d'évaluation de la surcharge en fer
- Selon
 - l'importance de la surcharge
 - la localisation de la surcharge: clinique et IRM
 - le profil de toxicité/co-morbidités/terrain
 - les apports en fer
 - l'âge (DFO)
- Comment: choix de l'agent chélateur, de sa dose, d'une association

Desféral	Ferriprox	Exjade
Doses Durée Voie Association	Doses Association	Doses ++ (Associations)

Observance

- Avec le Desféral et les chélateurs oraux
- Importance des modalités de prise
- Notion de Chélation/Protection continue
- Compréhension du suivi et des résultats de la surveillance

Site Internet du CRMR des Thalassémies

- <http://www.chu-lyon.fr/web/2652>
- Documents destinés aux patients et familles
 - Textes grand public sur les thalassémies (en collaboration avec Orphanet)
 - Plaquettes (Diététique, Ostéoporose) et bande dessinée
 - Articles d'actualité
- Documents destinés aux médecins
 - Liens PNDs et Carte de soins et d'urgence
 - Fiches pratiques de prise en charge: monitoring annuel, fiche de calcul des apports transfusionnels, check-list
- Informations registre