

# Surcharges en fer liées à une anémie hémolytique

Pr Frédéric GALACTEROS, Unité des Maladies Génétiques  
du Globule Rouge, Médecine Interne;  
*Centre de Référence Maladies Rares*  
*« Syndromes drépanocytaires majeurs ».*  
**CHU Henri Mondor; U-PEC – 94010 Créteil**

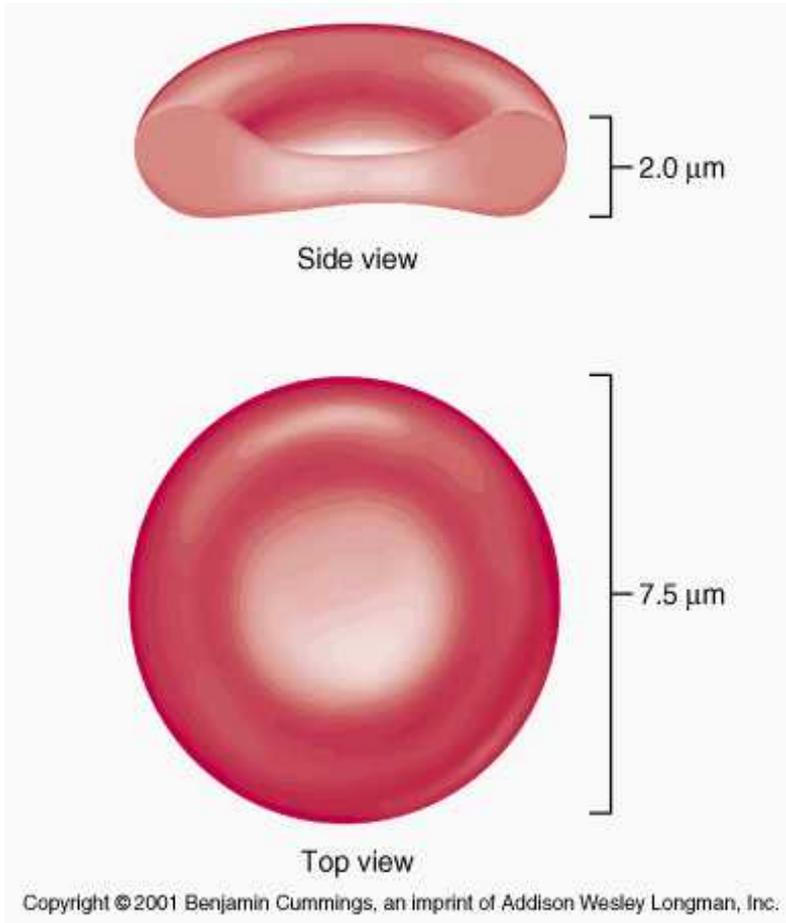
80e Journée Française de Médecine

**« Surcharge et Déficit en fer en 2014 »**

Vendredi 17 Janvier 2014; Ecole du Val de Grace Paris

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

# Globule rouge



Production/24h:  $2 \cdot 10^{11}$

Nb d'atomes de fer/Gr: 109

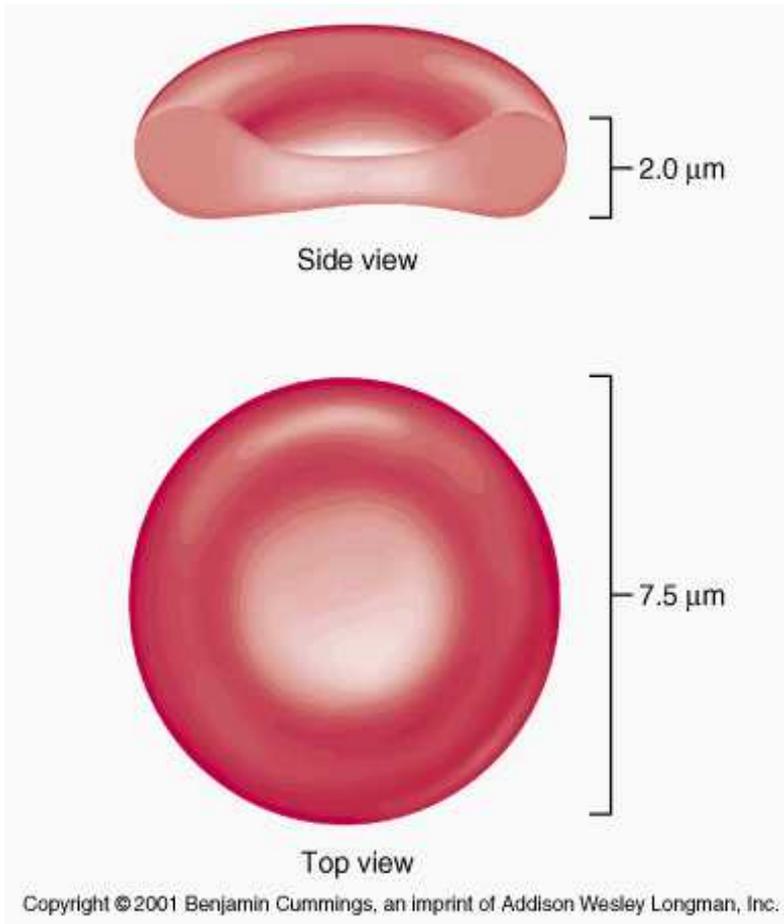
Soit 20-25mgde fer recyclé/J en Hémoglobine

La dysérythropoïèse physiologique ne dépasse pas 15%

Le turn-over total du fer/24h est donc normalement de 25-28mg maximum

Le turn-over augmente, jusqu'à décupler, au cours des maladies hémolytiques ou dysérythropoïétiques. Cela peut représenter l'équivalent d'un don du sang par jour.

# Erythropoïèse et fer



L'augmentation du turn-over est le fruit d'une adaptation efficace du métabolisme du fer qui est pourtant connu pour avoir une grande inertie.

Pour pouvoir approvisionner en fer l'érythropoïèse, il faut prioriser les mécanismes de recyclage, principalement macrophagiques. Ce qui va de paire avec l'efficacité de l'absorption digestive.

Les limites cinétiques du recyclage du fer entraînent un phénomène paradoxal d'érythropoïèse sidéropénique relative

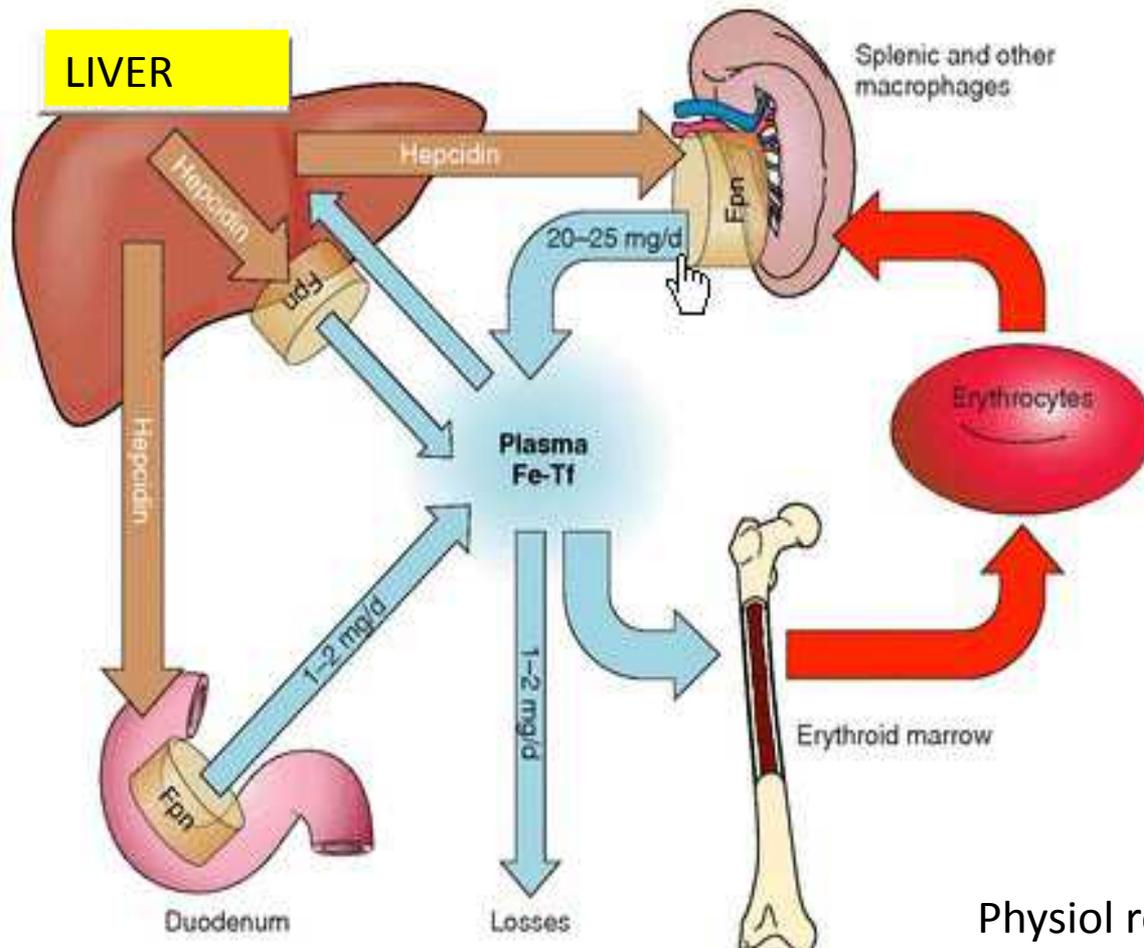
# Mécanismes de la surcharge en fer dans les maladies hémolytiques

- Transfusion de CGR
  - Les CGR sont de volume et de concentration variable
  - La masse d'Hb de chaque CGR est mesurée et indiquée sur les poches
  - 3,3mg de fer / g d'Hb
  - Un CGR contient au minimum 40g d'Hb
  - Un CGR pour adulte apporte 130 à 200mg de fer
  - Une surcharge pathologique significative apparaît après 15 à 25 CGR chez le patient de plus de 35Kg

# Mécanismes de la surcharge en fer dans les maladies hémolytiques (2)

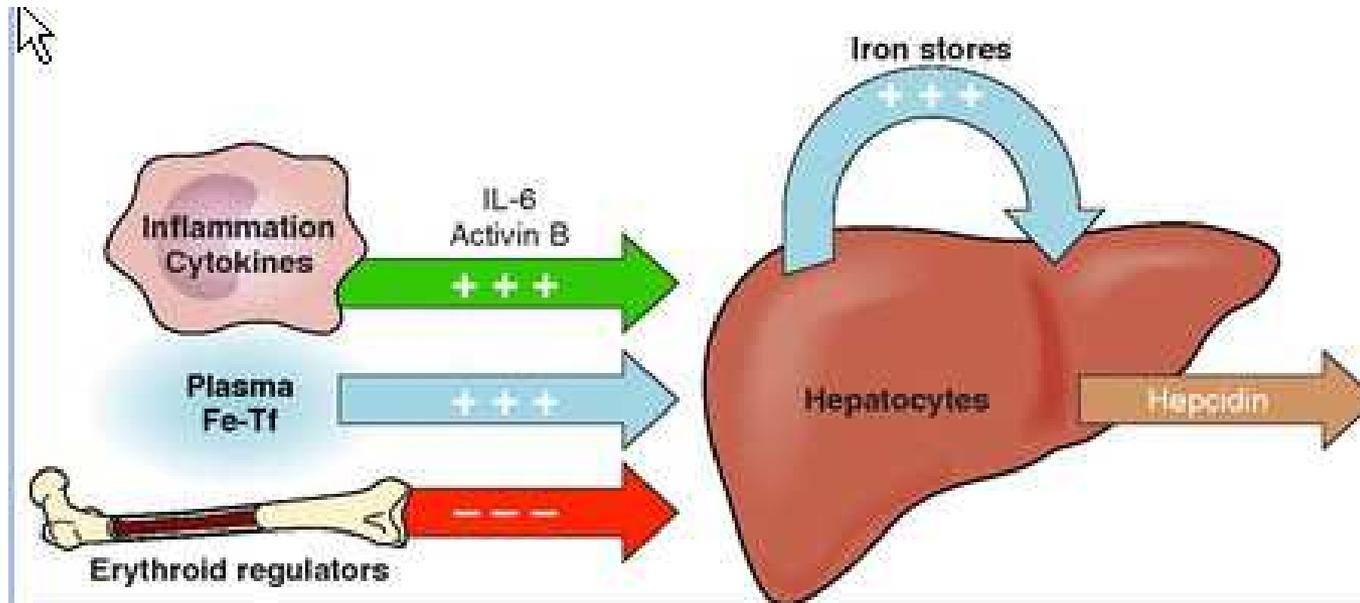
- Hyperabsorption digestive du fer
  - Phénomène quasi constant dans toutes les dysérythropoïèses congénitales ou acquises, sauf si atrophie gastrique (Biermer)
  - Accumulation qui peut être majeure et peser sur le pronostic (Même en l'absence de transfusion), sauf si pertes en fer accrues (Drépanocytose SS)

# Régulation des échanges du fer transferrinémique



Dans les hémolyses  
de N\*1,5 à N\* 30

# Place du Signal érythroïde dans le contrôle de la synthèse hépatique de l'hepcidine



**Figure 5.**

Regulation of hepcidin synthesis in hepatocytes. The major regulatory influences include iron-transferrin and iron stores (blue), inflammation (green), and erythroid activity (red).

# Signaux « érythroïdes »

- Le plasma de ces malades inhibe la synthèse d'Hepcidine
- Growth differentiation factor 15: GDF15
  - Très augmenté dans les dysérythropoïèses
  - Pas dans les stress érythropoïétiques post hémorragiques.
- Twisted gastrulation 1/ TWSG1 identifié dans les Thalassémies
- Hypoxie via HIF +/- EPO

# Pathologies concernées (transfusions +/- Hyperabsorption)

- Toutes les pathologies transfuso dépendantes
  - Thalassémies
  - Formes graves des pathologies hémolytiques congénitales
  - Programmes transfusionnels et drépanocytose
  - Co-morbidité compromettant la tolérance de l'anémie et sans alternative thérapeutique.

# Pathologies concernées (Hyperabsorption)

- Dysérythropoïèses
  - $\beta$  Thalassémies intermédiaires
  - $\alpha$  Thalassémies symptomatiques (Hémoglobinoses H)
  - Déficits en Pyruvate Kinase
  - Dysérythropoïèses congénitales
  - Anémies sidéroblastiques congénitales
- Hémolyses érythrocytaires
  - Pathologies membranaires: stomatocytose et xérocytose
  - Hémoglobines instables
  - Certaines enzymopathies: Pyrimidine nucléotidase, déficits en G6PD de type I

# Problèmes diagnostiques

- Identification du problème érythrocytaire
  - Hémolyses compensées (Haptoglobine; réticulocytes, bilirubine, Rc soluble Tf)
  - Dysérythropoïèses de type I (bilirubine, Rc soluble Tf; GDF15)
- Evaluation de la surcharge: sous estimation ++ avec la seule ferritinémie
- UGTA1
- Interférences avec les autres causes de surcharges en fer
- Retard au diagnostic des maladies hémorragiques

- **b Thalassémies majeures et intermédiaires**

Les données du registre présentées proviennent du travail collaboratif mené par le CRMR coordonné par isabelle thuret

# PHYSIOPATHOLOGIE DE LA $\beta$ THALASSEMIE MAJEURE

**Déficit de synthèse des chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine ( $\alpha_2\beta_2$ )**



**Excès de chaînes** ⇌

Altérations cellulaires oxydatives  
apoptose  
Erythroblastes moelle osseuse



**Dysérythropoïèse et  
expansion médullaire**



**Anomalies  
somatiques**  
(Ostéopénie,  
morphotype)

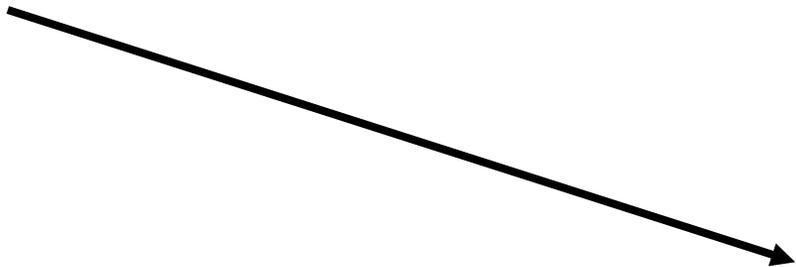


Hyperabsorption  
du fer

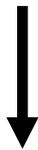


**Hémochromatose secondaire**

**Transfusions**



**Hémolyse périphérique**



**Splénomégalie**



# Place des transfusions dans le traitement des b Thalassémies

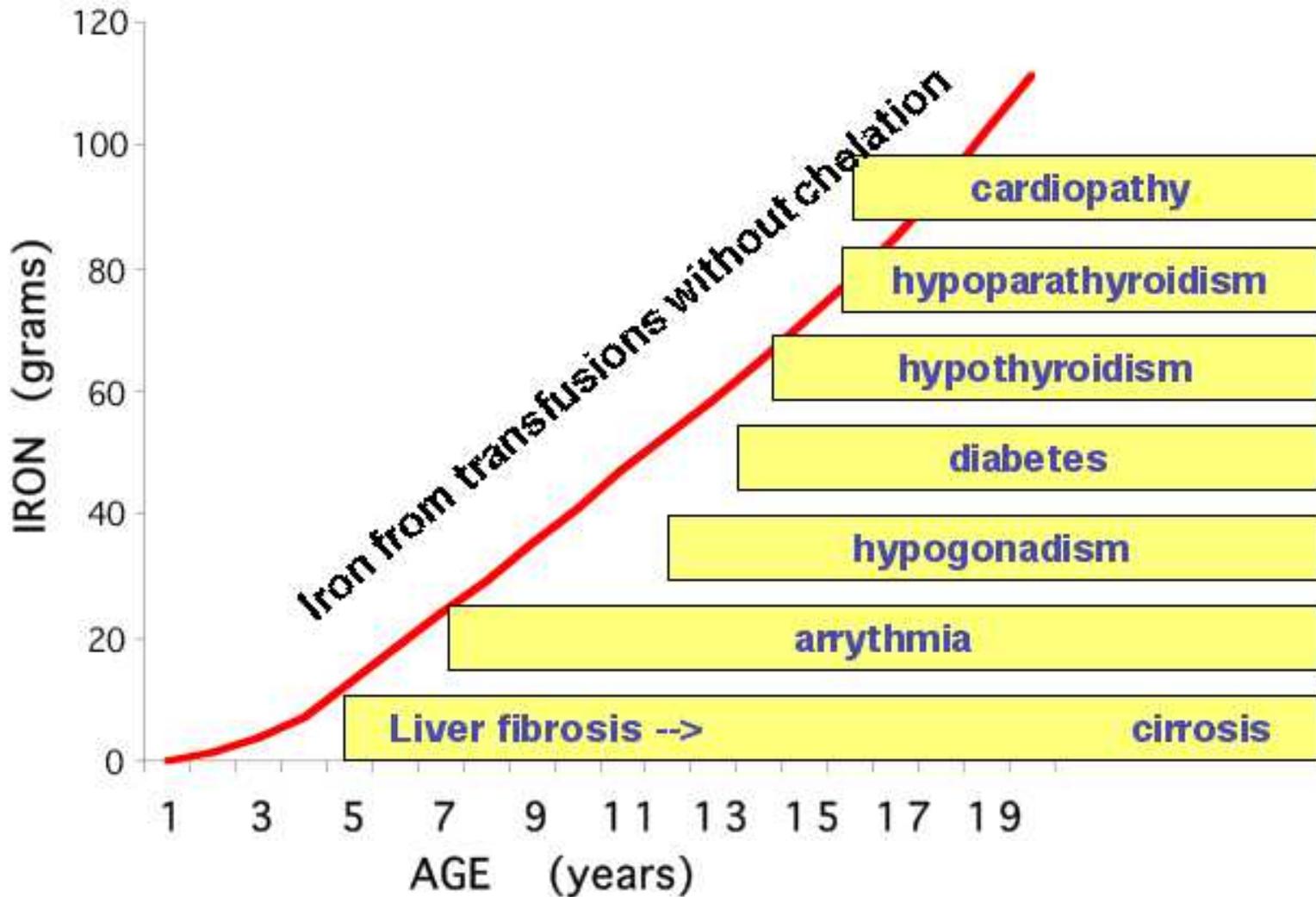
## EVOLUTION DE LA MORTALITE

- Décès avant 5 ans par anémie en l'absence de TF.....*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 par déféroxamine aux TF*
- Espérance de vie proche de 40 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.....*nouveaux chélateurs et dépistage des atteintes cardiaques au stade pré-symptomatique*

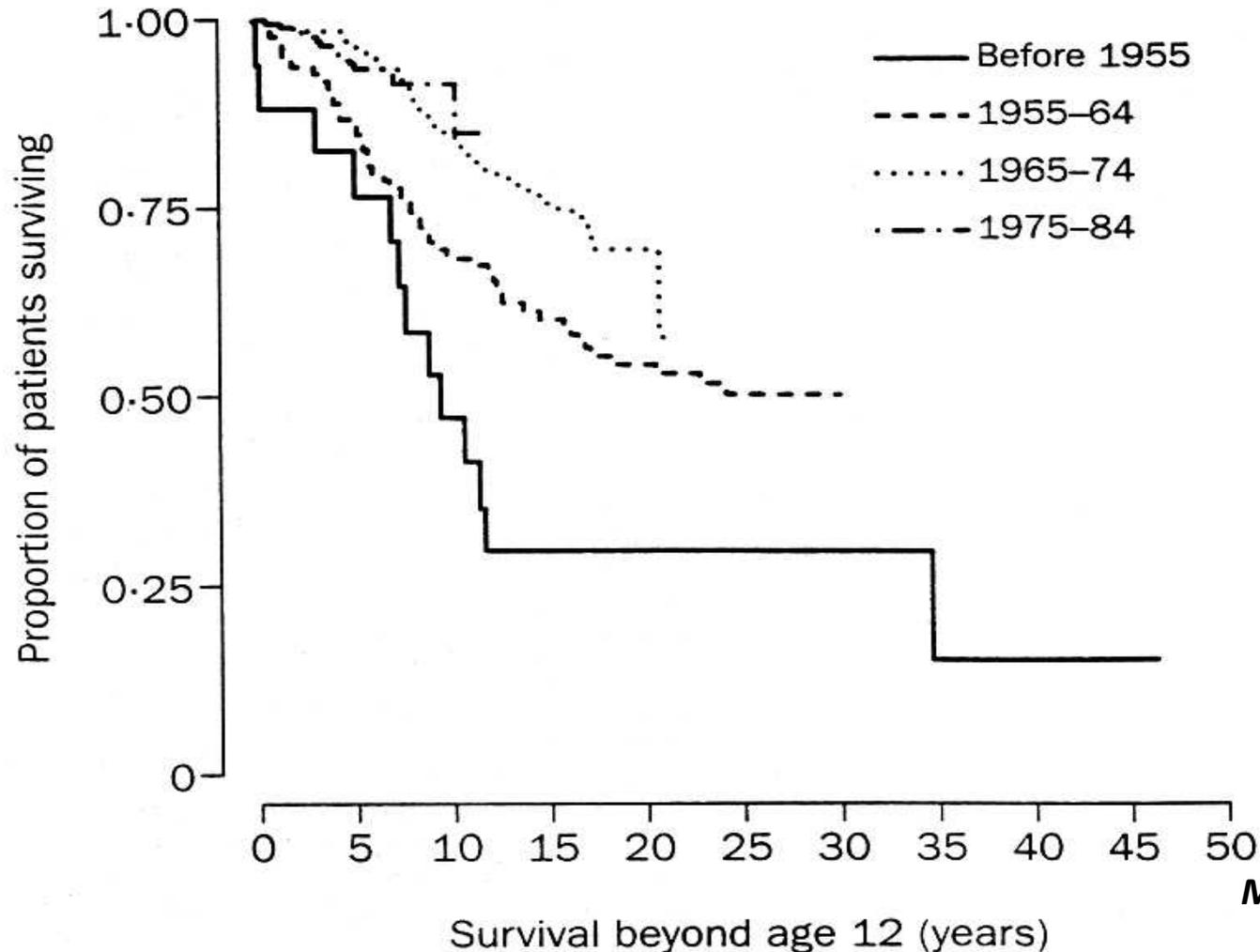
## TRAITEMENTS

- **Transfusions**
- **Chélation du fer**
- **Greffes**
- **Splénectomie**
- **Inducteurs de l'Hb F et ASE**
- **Traitement des atteintes cardiaques, endocriniennes et osseuses**
- **Prévention et traitement des infections**

# Progression des atteintes tissulaires par surcharge en fer dans la $\beta$ thalassémie



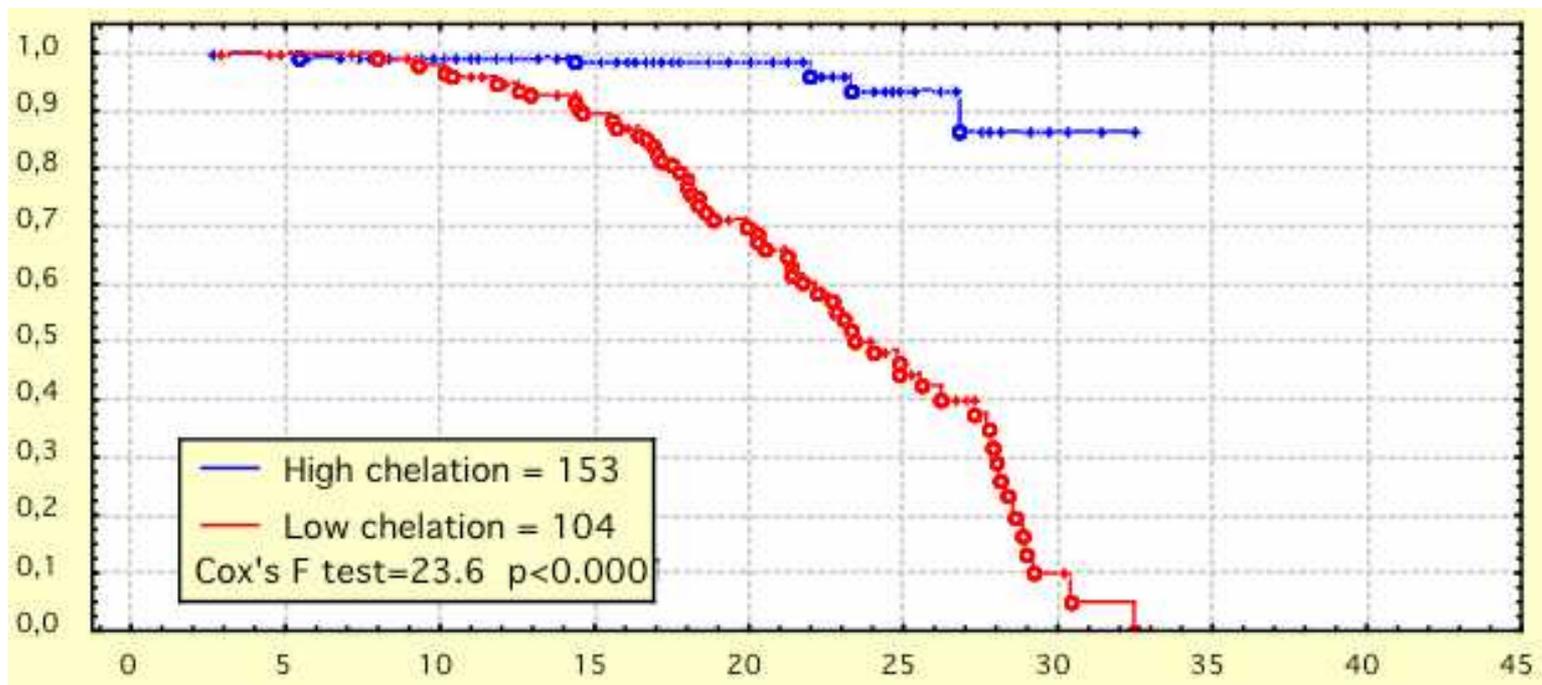
# Survie des patients thalassémiques majeurs registre anglais selon la progression des moyens de traitement de la surcharge en fer



*Modell, 2000*

# Données actuelles selon le mode de traitement chelateur

Survival of patients with thalassaemia



# Critères d'évaluation de la surcharge

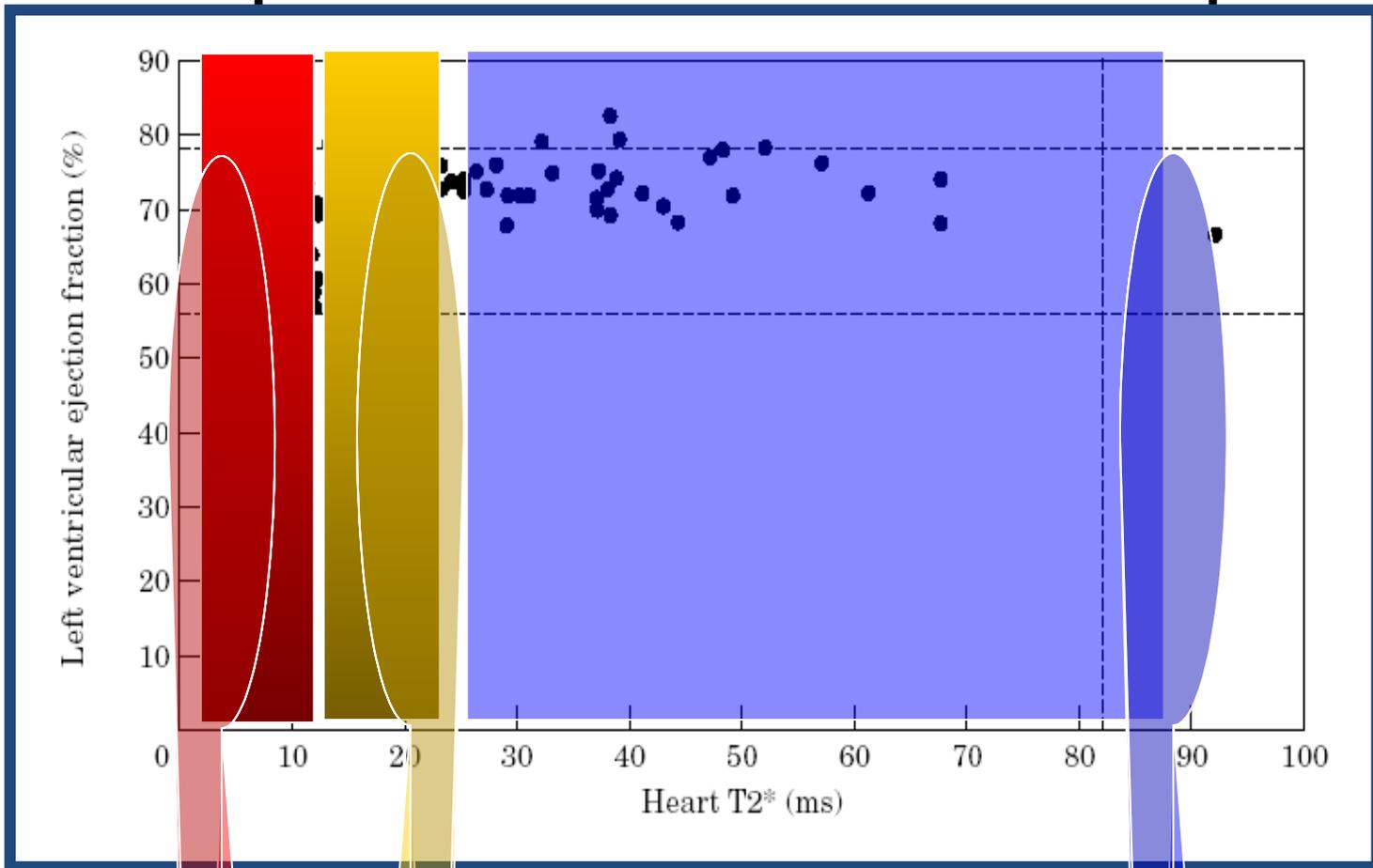
- fer hépatique

- biochimique et histologique: le gold standard étant le dosage tissulaire du fer (biopsie hépatique)
- IRM: Plusieurs techniques avec une bonne corrélation entre mesures biochimiques tissulaires et IRM

- fer myocardique

- limites des mesures biochimiques: OD, épicarde, hétérogénéité
- IRM: T2\* normal >20ms

# Le T2\* myocardique est corrélé au risque de mortalité cardiaque



Risque  
élevé

Intermédiaire

Faible

Drépanocytoses homozygotes

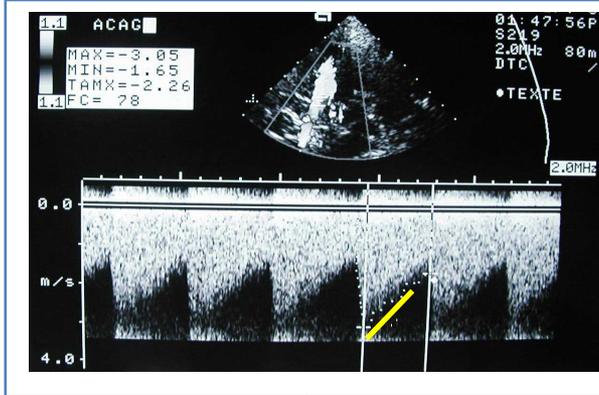
## Doppler transcranien

*Avec la permission  
du Dr Suzanne  
Verlhac*

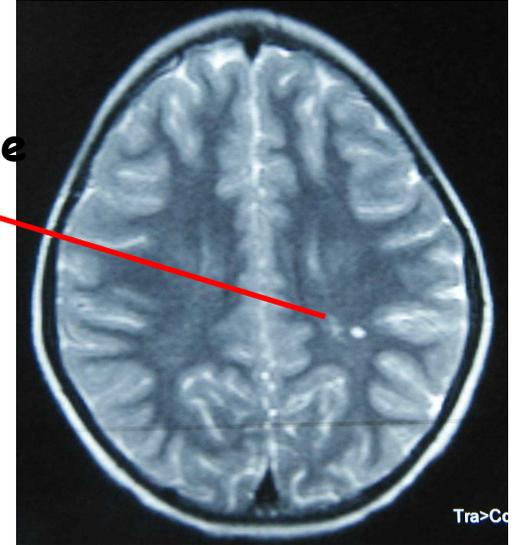


# DTC anormal chez une fillette de 10 ans

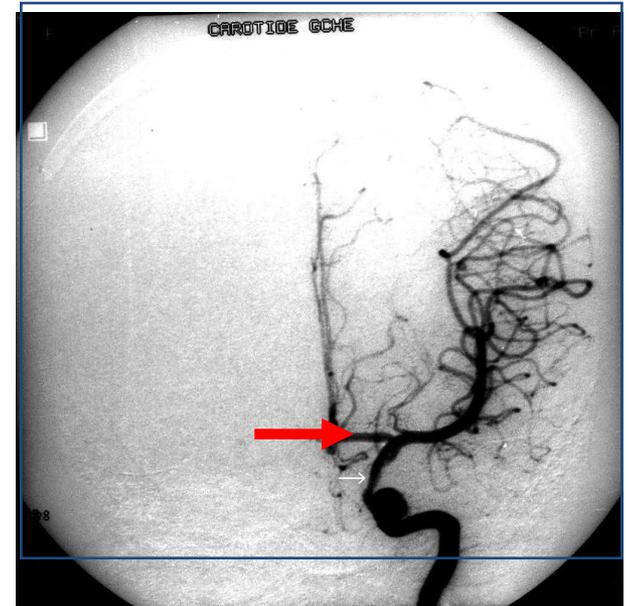
DTC > 200 cm/sec



IRM en T2:  
hypersignal centre  
semi-ovale G



Artéριο CIG: sténose siphon et ACA



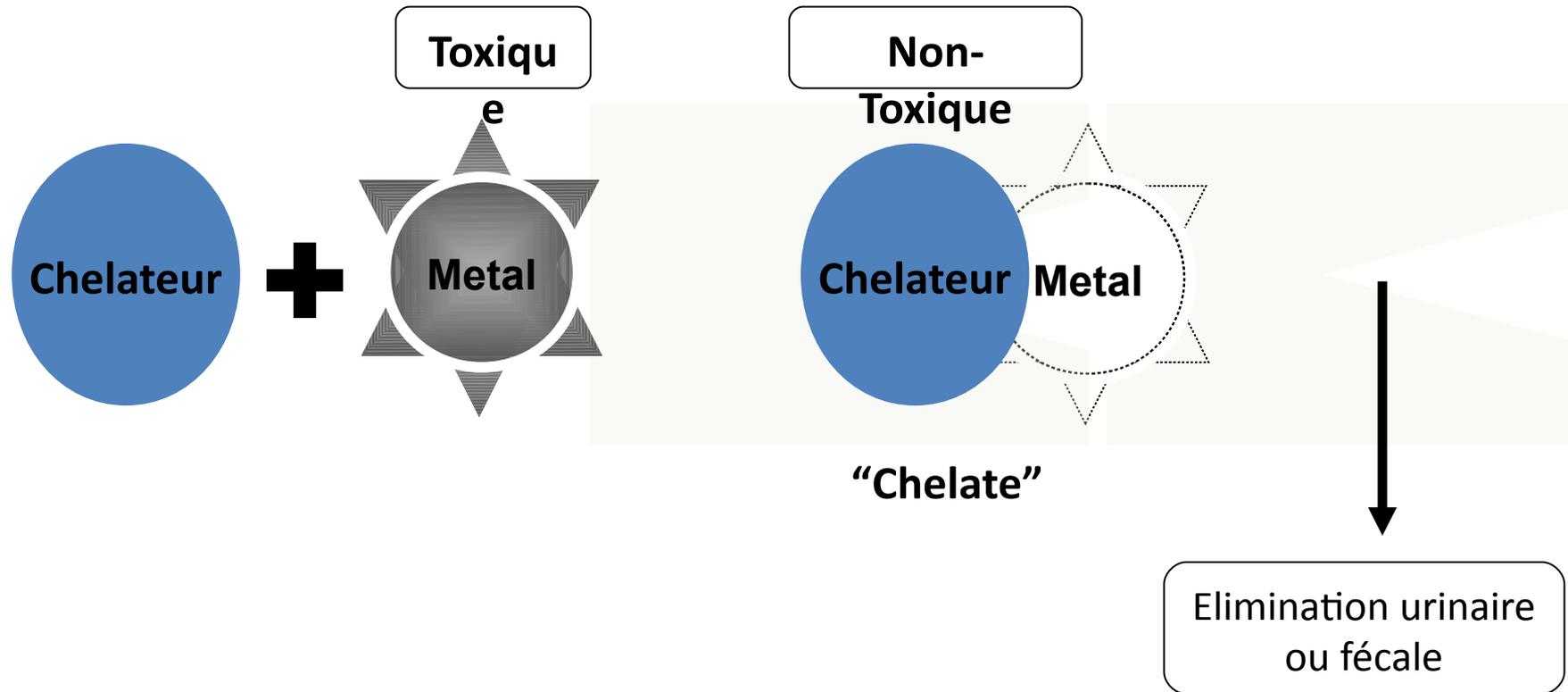
AngioIRM: sténose 2 siphons carotidiens



# Indications des programmes transfusionnels de plus de 6 mois(adultes)

- AVC et/ou vasculopathie cérébrale évolutive
- Défaillances organiques : cardio-pulmonaires(HTAP),  
hépatique, rénale ;  
greffes d'organe ( rein, foie, cœur)
- Evénement vasoocclusif grave: STA, priapisme aigu, CVO invalidantes par leur répétition et leur intensité (adultes jeunes)
- Ulcère de jambe invétéré et invalidant
- Troubles psychiatriques avec crises vaso-occlusives répétées
- Echecs ,refus, contre-indications de l'hydroxycarbamide

# Principe du traitement chelateur





# Traitement chélateur du fer de référence

- Déferoxamine DesféralR(DFO): 40 à 50 mg/kg/j 5 à 6 jours par semaine en injection sous cutanée continue sur 8 à 12h

- Pompe portable, programmable

- Infuseurs
- Autres modes d'injection:  
bolus SC X2



Hoffbrand AV. Lancet. 1979;1:947-949

# Les chélateurs du fer disponibles

Molécules	Deferoxamine (DFO)	Deferiprone (DFP)	Deferasirox
Dose	25-60 mg/kg/j	75 mg/kg/j	20-30 mg/kg/j
Voie	s.c., i.v. 8-12 h, 5 j/sem	Orale 3 prises/j	Orale 1 seule prise/j
Demi-vie	20-30 min	3-4 h	8-16 h
Excrétion	Urinaire, fécale	Urinaire	Fécale exclusive
Effets secondaires	Réactions locales, toxicité ophtalmologique, auditive, retard croissance, allergie, <b>rénale, sepsis</b>	Intolérance GI , agranulocytose/ neutropénie, arthralgies, élévation enzymes hépatiques	Intolérance GI , rash, Elévation <b>créatinine</b> toxicité ophtalmologique, auditive, élévation des enzymes hépatiques; <b>CI si IRC (SDM cl creat &lt; 80ml/mn)</b>
Statut	AMM	AMM restrictive	AMM
Indications autorisées	Trt de l'hémossidérose secondaire aux transfusions	Thalassémie, pas d'AMM <b>drepanocytose en Europe</b> <small>Chelation du fer IDE 12.11</small>	Traitement de l'hémossidérose secondaire aux transfusions

# Exjade® en pratique

- Comprimés dispersibles à 125 et 500 mg
- 1 prise par jour, 30 minutes avant le repas
- Posologie initiale à adapter selon l'objectif thérapeutique et l'apport transfusionnel et surtout à **la tolérance**
- **Adhésion du patient : traitement préventif au long cours**

Apports transfusionnels	Maintien de la balance martiale	Réduction de la surcharge en fer
< 7 mL/kg/mois Ou < 2 CE*/mois pour un adulte	10 mg/kg/jour**	20 mg/kg/jour
entre 7 et 14 mL/kg/mois 2-4 CE*/mois pour un adulte	20 mg/kg/jour	20 mg/kg/jour
> 14 mL/kg/mois > 4 CE*/mois pour un adulte	20 mg/kg/jour	30 mg/kg/jour

# Perspectives thérapeutiques

Hepcidin agonists under development for the treatment of iron overload

Class	Compounds	Stage (2012)	Reference Nos.
Hepcidin analogs	7-9 amino acid peptides	Preclinical	193, 199
BMP6 analogs	proteins	Conceptual	48
MT2 (TMPRSS6) antagonists	siRNAs, antisense oligonucleotides	Preclinical	20, 70, 159, 215

Physiol rev 93; 1721-41 2013