

Lorsque les transfusions pèsent lourd: la surcharge en fer

Nancy Robitaille, MD, FRCPC

Journée scientifique en médecine transfusionnelle


5 novembre 2010



CHU Sainte-Justine

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

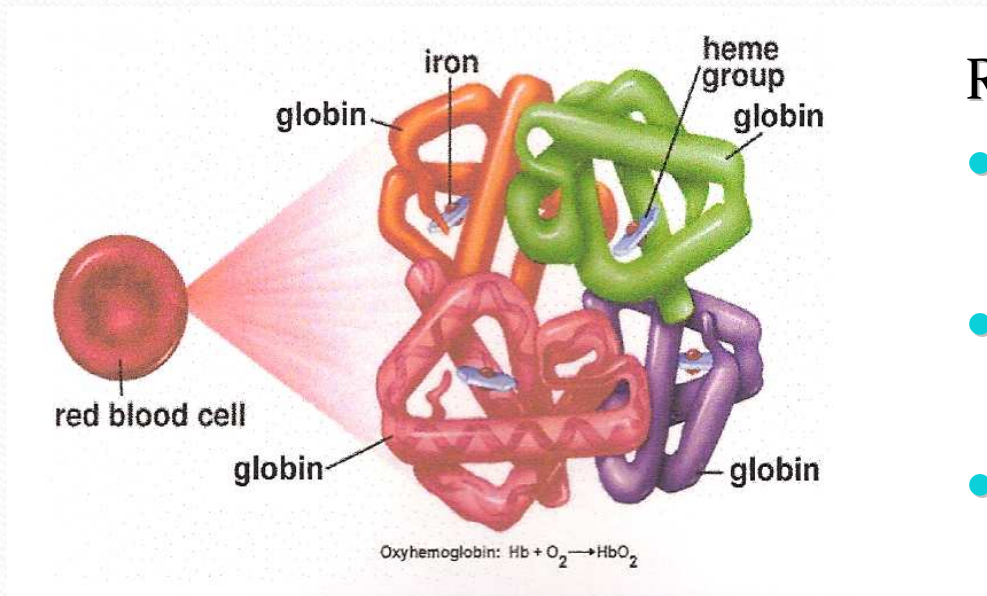
Divulgation de conflits d'intérêt

- Médecin consultant: Novartis
- Participation à des activités de formation médicale/conférencier: Novartis
- Invitation à des activités: Helmer, Novartis

Objectifs de la présentation

- Revoir la structure du globule rouge et de l'hémoglobine
- Connaître les principales anémies chroniques pouvant nécessiter des transfusions chroniques
- Décrire les conséquences de l'hémosidérose transfusionnelle, son diagnostic et son traitement

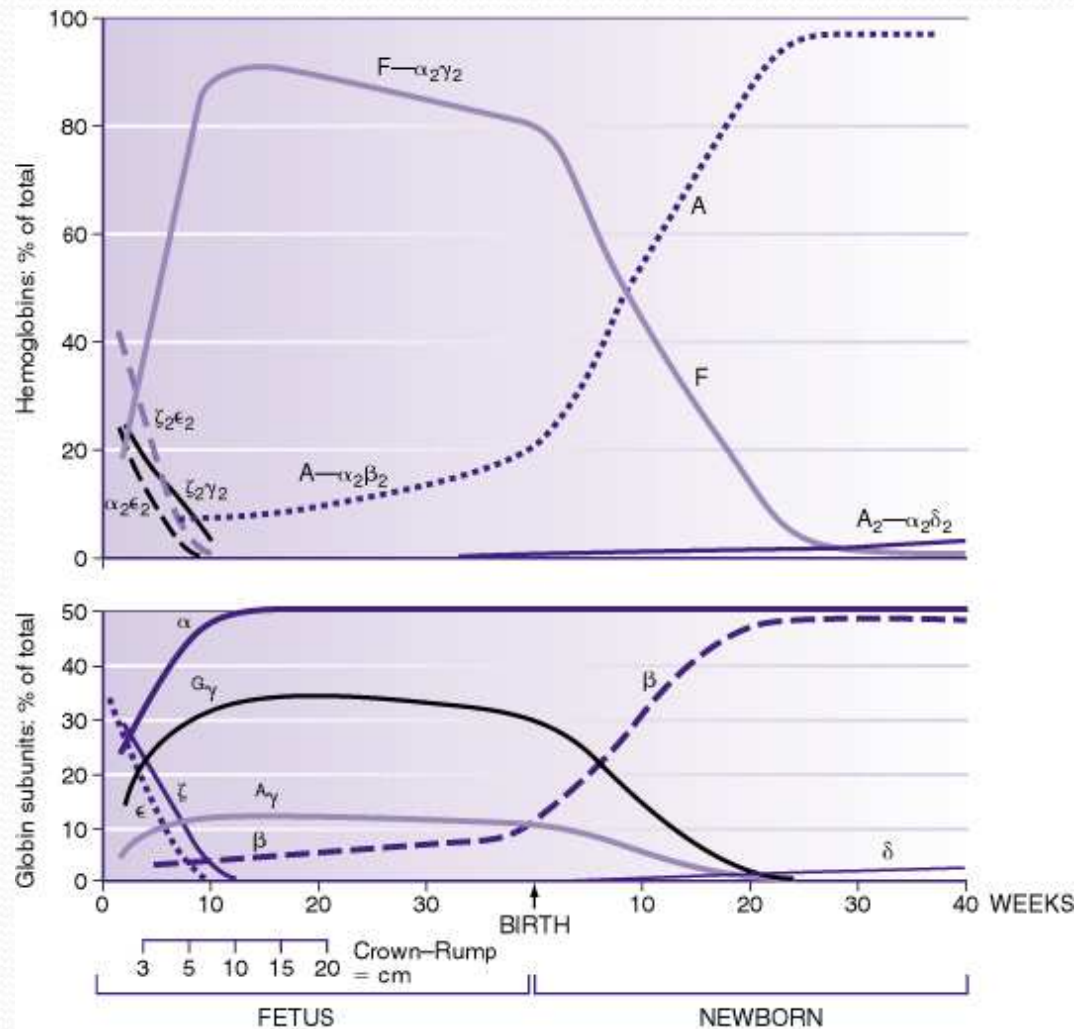
Le globule rouge et l'hémoglobine



Répartition des Hb:

- Hb A: α_2, β_2
 - 96%
- Hb A₂: α_2, δ_2
 - 3% Hb totale adulte
- Hb F: α_2, γ_2
 - 1% Hb totale adulte
 - Hb principale du foetus

Types d'hémoglobine selon l'âge



Besoins quotidiens en fer

- Besoins en fer: 1 à 2 mg/jour
- Apports quotidiens recommandés:

Absorption = 10% !!!

Groupe d'âge	Apports en fer quotidiens (mg/jr)
Nourrissons 7-12 mois	11
Enfants	7-10
Hommes	8
Femmes (> 15 ans)	15-18
Grossesse	27
Allaitement	10

Anémies chroniques et transfusions

- Hémopathies pouvant nécessiter des transfusions chroniques:
 - Aplasies médullaires congénitales:
 - Anémie de Blackfan-Diamond
 - Anémie de Fanconi
 - Dysérythropoïèse congénitale
 - Enzymopathies (déficit en pyruvate kinase)
 - **Syndrome myélodysplasique** (adulte +++)
 - **Anémie falciforme**
 - **Thalassémies:**
 - β -thalassémie majeure
 - β -thalassémie intermédiaire
 - α -thalassémie majeure (léthal +++)

Complications des transfusions sanguines

- Réactions transfusionnelles
- Infections transmises par les transfusions
- Alloimmunisation
- Surcharge en fer (hémosiderose transfusionnelle)
 - Transfusion d'un culot globulaire = 200 à 250 mg de fer

Modalités de transfusion

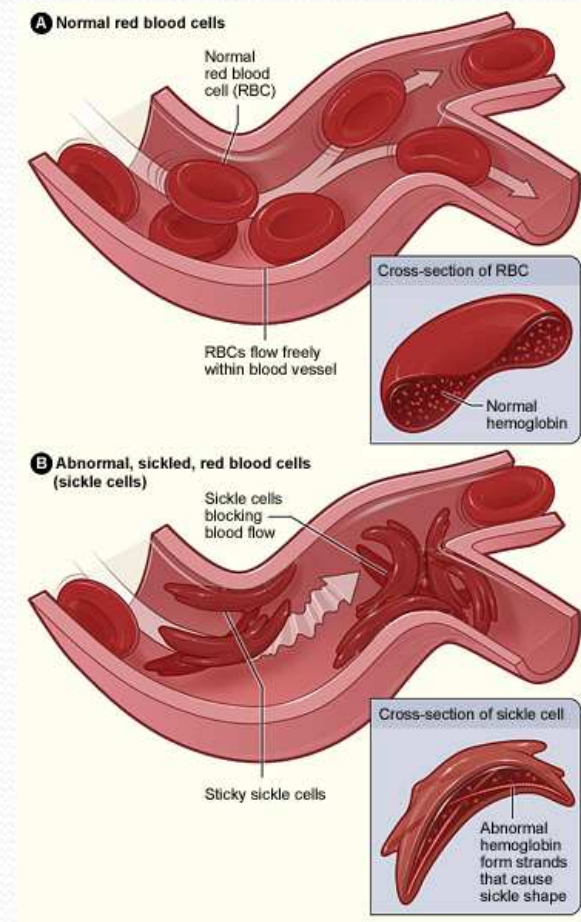
Transfusion simple	Échange transfusionnel manuel	Échange transfusionnel automatisé
Réalisation facile; 1 accès veineux	Procédure longue; Procédure manuelle; 2 accès veineux	Dispendieux; 2 accès veineux de bon calibre
Surcharge en fer +++	Surcharge en fer +	Pas de surcharge en fer

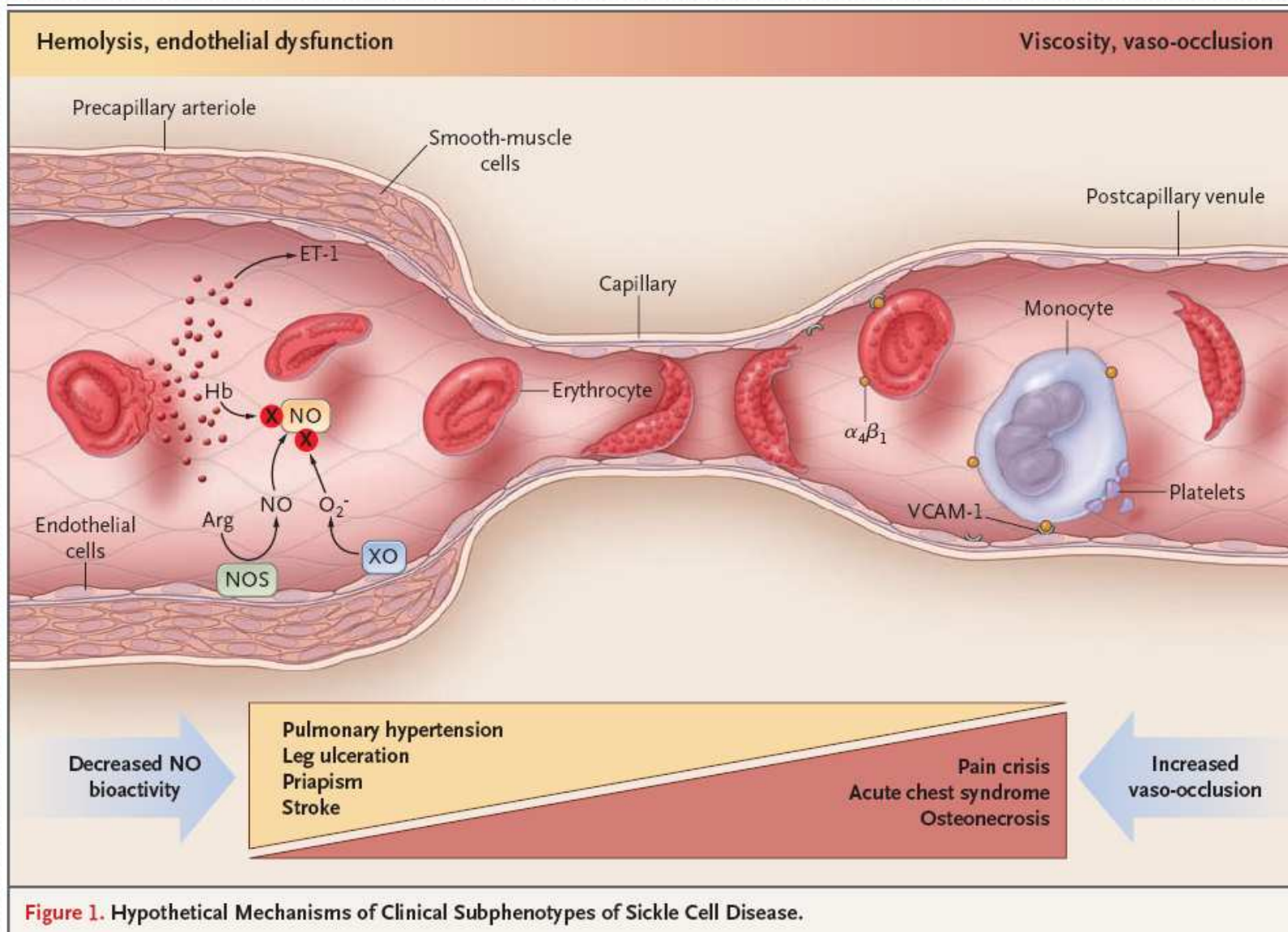
Syndromes myélodysplasiques

- Groupe hétérogène de maladies
- Degré variable d'insuffisance médullaire et de dysplasie touchant une lignée myéloïde ou plus
- Peuvent évoluer vers une leucémie
- Survient principalement chez les personnes âgées
- Traitements variables:
 - Observation
 - Transfusions → surcharge en fer
 - Facteurs de croissance (G-CSF)
 - Chimiothérapie
 - Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Chélation envisageable pour certains catégories de SMD

L'anémie falciforme

- Hémoglobinopathie héréditaire avec transmission autosomale récessive
- Population à risque:
 - Africaine
 - Bassin de la Méditerranée
 - Inde et Moyen-Orient
 - Antilles, Caraïbes et hispaniques
- L'hémoglobine anormale, HbS, polymérise lorsque déoxygénée et le GR se déforme (forme de faucille)
- La déformabilité du GR est diminuée ce qui provoque une occlusion des VSGs
- Diminution de la distribution O_2
- Hémolyse chronique



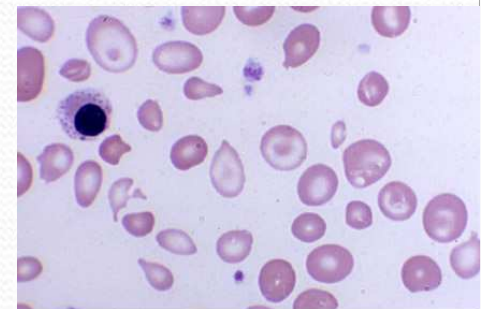


Indications de transfusions chroniques en anémie falciforme

- Transfusions à long-terme ou indéfini
 - Prévenir les récurrences d'AVC
 - Prévention primaire AVC (Doppler anormal)
 - Syndrome thoracique aigu sévère/récurrent
 - Épisodes de douleurs chroniques dépressifs
 - Prévention des séquestrations spléniques
 - Hypertension pulmonaire
 - Insuffisance cardiaque chronique
 - Anémie causée par une insuffisance rénale

La β -thalassémie majeure

- Maladie héréditaire à transmission autosomale récessive
- Absence de synthèse de la globine β^0
- Excès des chaînes de globine α
 - \uparrow HbF ($\alpha_2\gamma_2$) et/ou \uparrow HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$)
 - Tetramères insolubles α :
 - précipitation -> hémolyse
 - destruction dans la moelle (érythropoïèse inefficace)
- Diagnostic anténatal ou clinique vers 3-6 mois
- Transfusions sanguines essentielles à la survie dès les premiers mois de vie



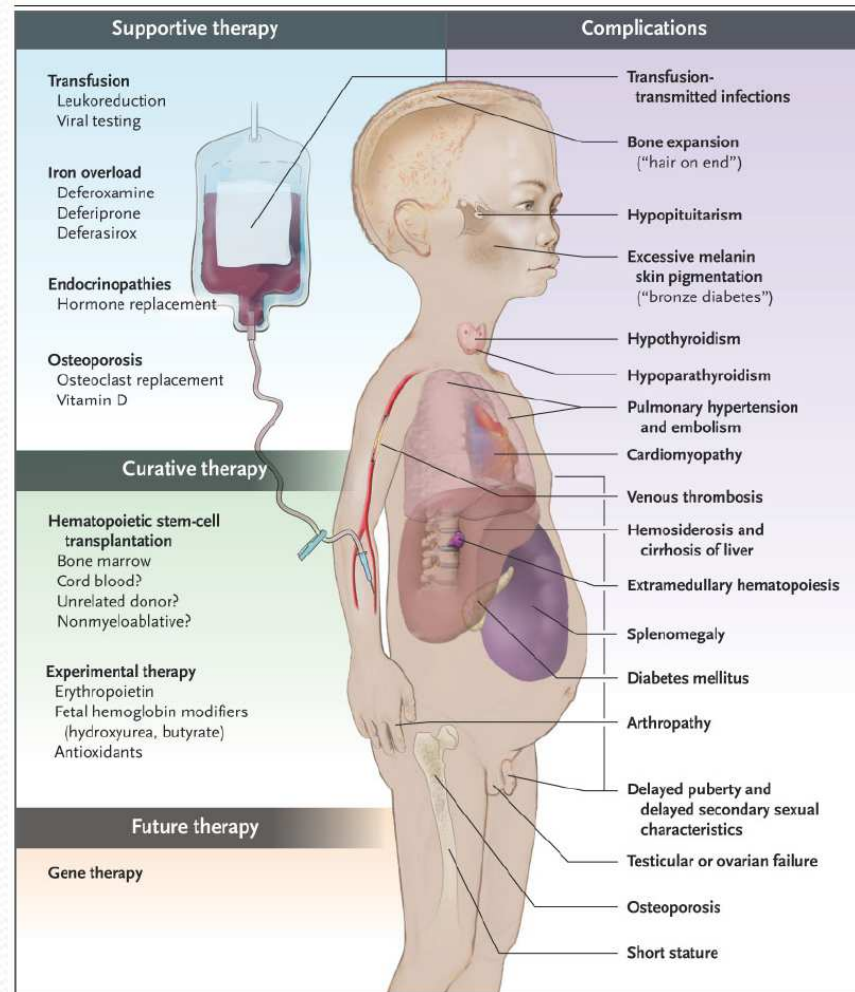


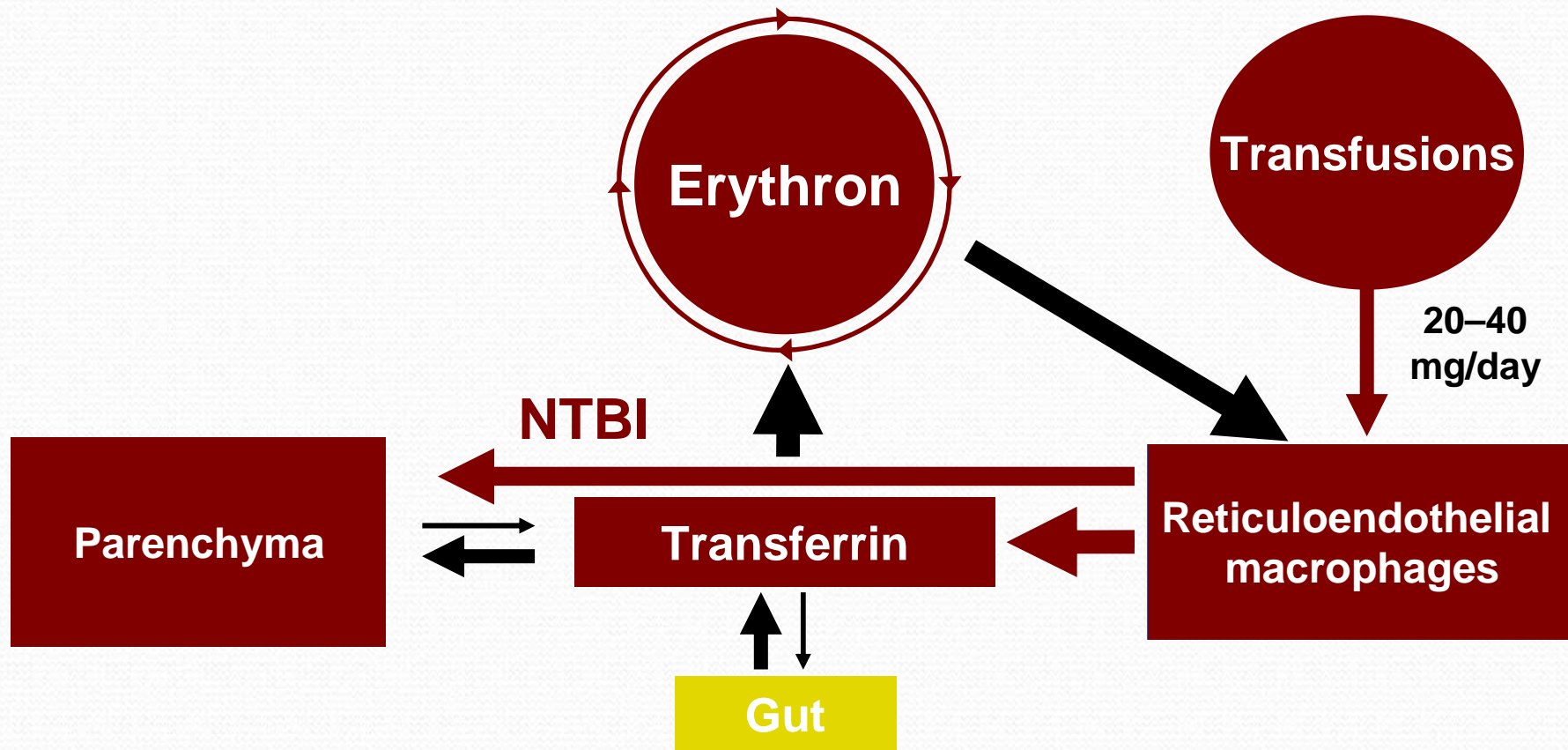
Figure 1. Management of Thalassemia and Treatment-Related Complications.

The anemia that is associated with thalassemia may be severe and is accompanied by ineffective erythropoiesis, with bone expansion and extramedullary hematopoiesis in the liver, spleen, and other sites, such as paravertebral masses. Transfusion therapy, which is the mainstay of treatment, allows for normal growth and development and suppresses ineffective erythropoiesis. Transfusion-transmitted infections (primarily hepatitis B and C) are an important cause of death in countries where proper testing is not available. Iron overload results both from transfusional hemosiderosis and excess gastrointestinal iron absorption. Iron deposition in the heart, liver, and multiple endocrine glands results in severe damage to these organs, with variable endocrine organ failure. The endocrinopathies can be treated with hormone replacement. However, the most serious result of iron overload is life-threatening cardiotoxicity, for which chelation therapy is required. Thalassemia can be cured by bone marrow transplantation. Experimental therapies to ameliorate the anemia that have been or are currently under investigation include fetal hemoglobin modifiers and antioxidants. In the future, gene therapy or other molecular methods may be feasible.



Hémosiderose transfusionnelle: physiopathologie

Imbalance of distribution and turnover of body iron with transfusion therapy



Iron balance is disturbed by blood transfusion because the body cannot remove the excess iron

NTBI, non-transferrin-bound iron

Hershko C *et al.* *Ann NY Acad Sci* 1998;850:191–201

Iron overload leads to formation of NTBI

Transferrin saturation
due to frequent blood
transfusions

Subsequent
formation of NTBI
in plasma

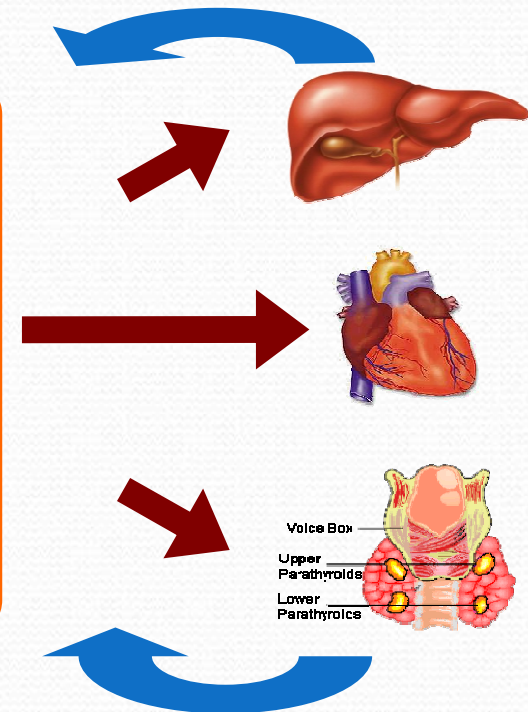
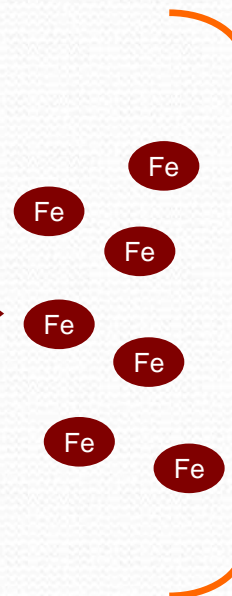
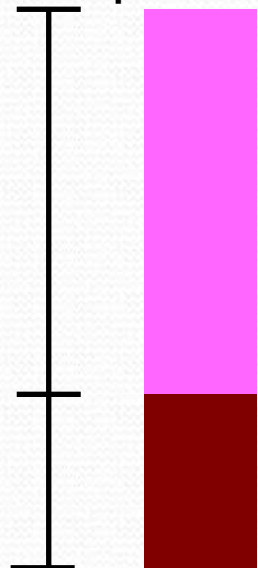
Uncontrolled iron
loading of organs,
such as:

Normal: No NTBI
produced

Iron overload

100%

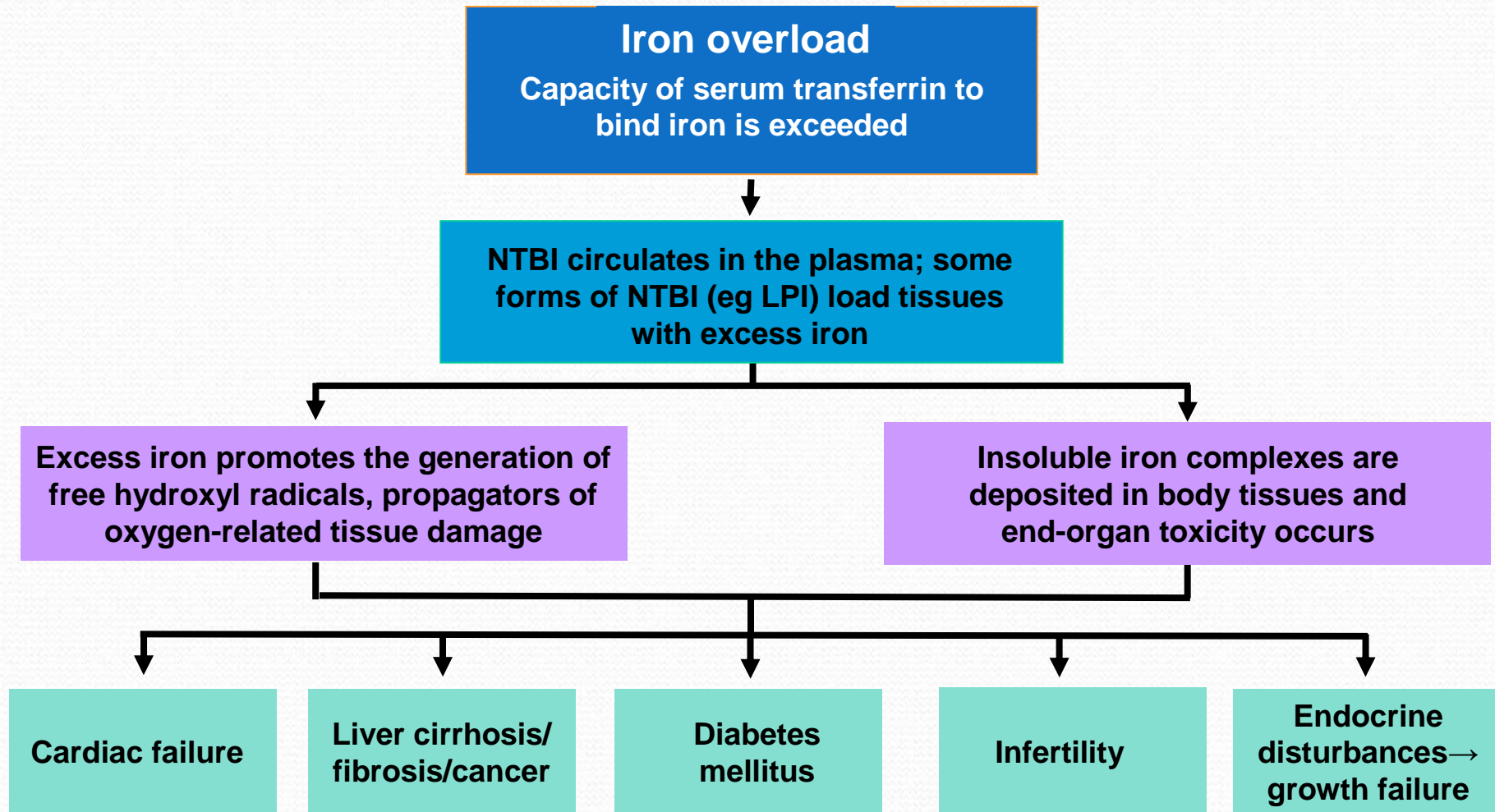
30%



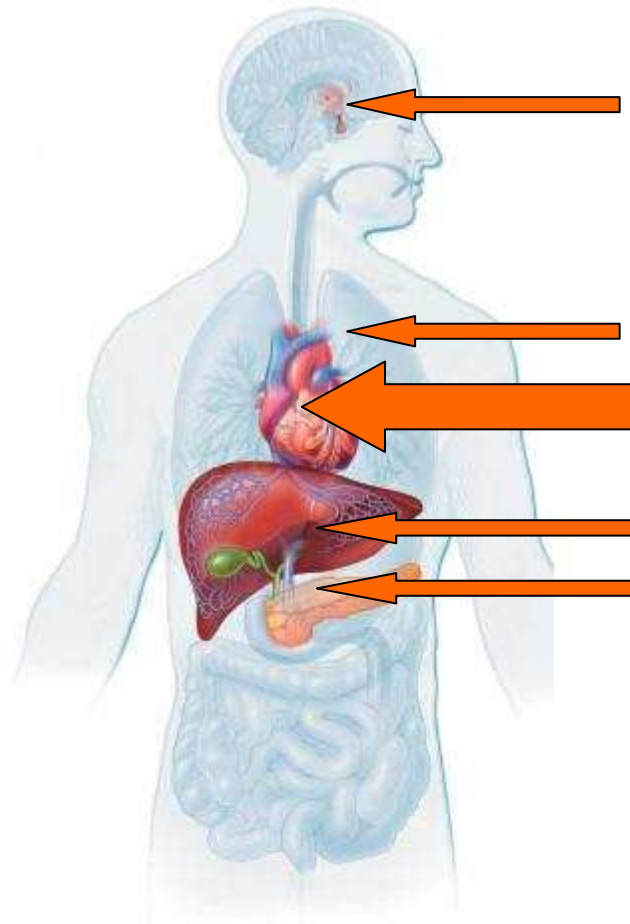
Uncontrolled loading of organs can be reversed with chelation therapy

NTBI = Non transferrin bound iron

Excess iron is deposited in multiple organs, resulting in organ damage



Organes-cibles de la surcharge en fer



Hypophyse: retard de croissance, infertilité

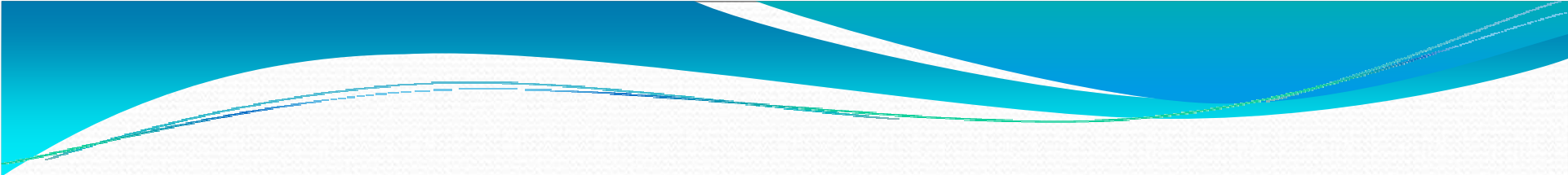
Thyroïde, parathyroïdes

Coeur : cardiomyopathie

Foie: cirrhose

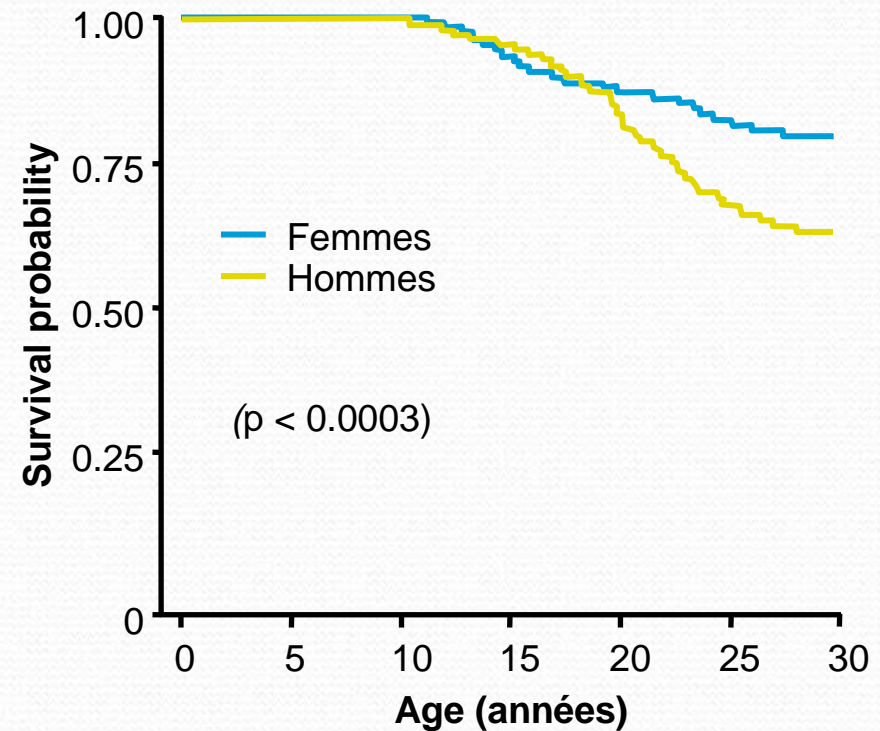
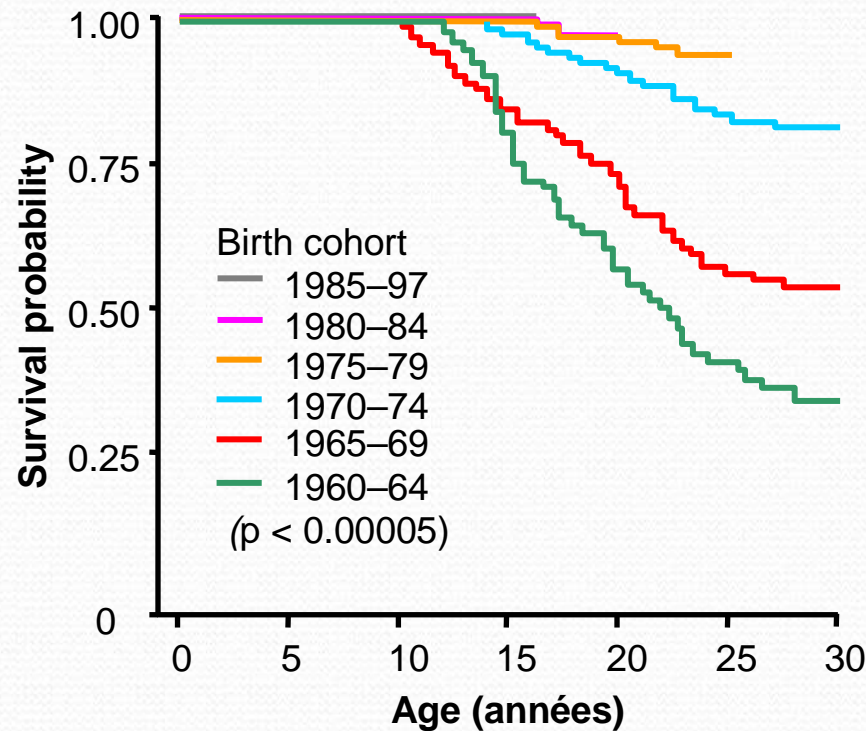
Pancréas: diabète mellitus

Gonades: hypogonadisme



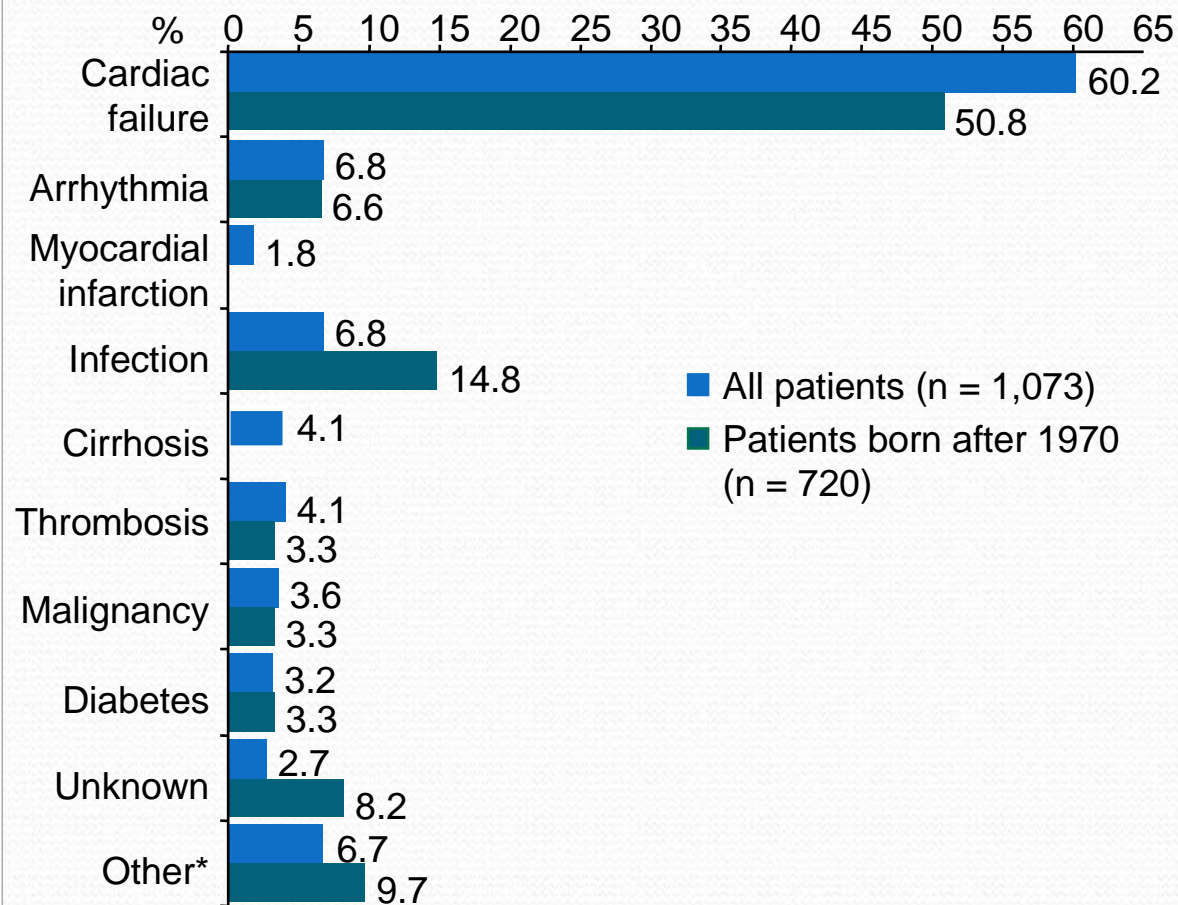
Pourquoi se préoccuper de la
surcharge en fer???

β -thalassémie majeure et survie



- La survie s'est améliorée à chaque décennie
- Facteurs de risque pour la mortalité: ferritine sérique $> 2,500 \mu\text{g/L}$ (HR 3.7), arrhythmie (HR 2.4), sexe masculin (HR 2), et l'insuffisance cardiaque (HR 11.3)

Causes of death in β -thalassaemic patients



Cause	n	%
Cardiac disease	82	71.3
Sepsis	9	7.8
AIDS	7	6.1
Liver disease	5	4.3
Thromboembolism	4	3.5
Bone marrow transplantation	4	3.5
Metabolic disorders	1	0.9
Lymphoma	1	0.9
Accidental events	2	1.7
Total	115	100

*Accident, renal failure, HIV/AIDS, familial autoimmune disorder, anorexia, haemolytic anaemia, thrombocytopenia

Borgna-Pignatti C, et al. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:40-7.

Ladis V, et al. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:445-50.

Outils diagnostiques

- Ferritine sérique
 - Outil peu dispendieux et facilement disponible
 - Ferritine > 2500 µg/L associée à un moins bon Px
 - « Acute-phase reactant »
 - Corrélation ferritine/LIC inconstante
- « Liver iron content » (LIC)
 - Étalon d'or: biopsie hépatique
 - IRM T2* s'impose comme modalité # 1
 - SQUIDD: disponibilité problématique
- Surcharge cardiaque
 - Échographie cardiaque: évalue la fonction cardiaque
 - IRM T2*: évalue la surcharge myocardique

Seuils des paramètres utilisés pour évaluer la surcharge en fer

Paramètre	Normale	Surcharge en fer		
		Légère	Modérée	Sévère
LIC, mg Fe/g poids sec	<1.2	3–7	>7	>15
Ferritin serique, ng/mL	<300	>1000	to <2500	>2500
Saturation transferrine, %	20–50	>50		
T2*, ms	>20	14–20	8–14	<8
Alanine aminotransférase, U/L	<250	>250		
LPI, µM	0–0.4	>0.4		

 Risque accru de complications

 Risque accru d'atteinte cardiaque

LIC = liver iron content
LPI=labile plasma iron

Diagnostic par l'IRM T2* ...

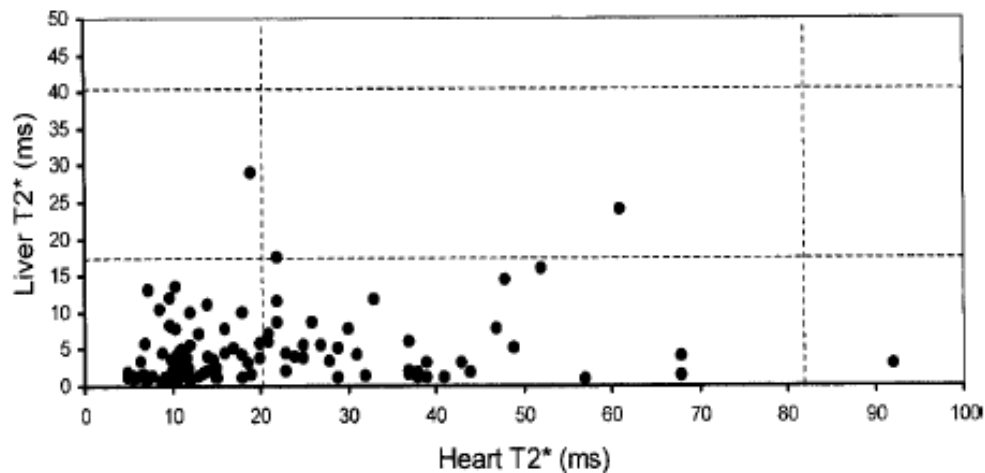


Figure 4. The relation of myocardial T2* and liver iron.

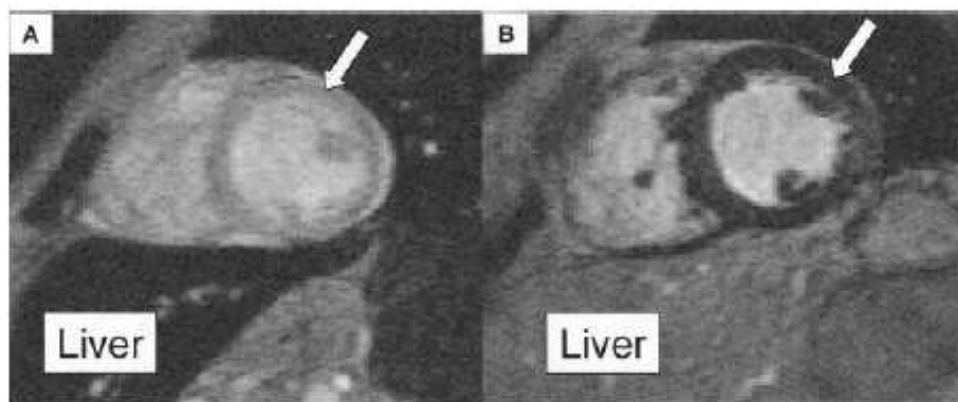


Figure 5. Discordance of liver and myocardial iron.

- **Adaptation de la chélation**
- **impact sur la survie**
- **par « maîtrise » de la surcharge cardiaque**

Indication de la Chélation (Blood 1997)

- Niveau de ferritine $> 2000 \mu\text{g/L}$
 - Ou LIC $> 7 \text{ mg}$

MAIS

- ❖ Pb de l'interprétation de la ferritine chez anémies falciformes : corrélation ferritine / biopsie hépatique impossible (Ped Blood Cancer 2008)
- ❖ Biopsie hépatique ne prédit pas la surcharge myocardique (Haematologica 2005)

Saignées

- Modalité efficace pour diminuer la surcharge en fer
- Utilisé chez les patients avec anémie chronique post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Déféroxamine (Desféral®)

- Chélateur hexadente disponible depuis 1970
- Tx chélateur efficace ayant grandement amélioré le pronostic vital des patients
- Administration:
 - Perfusion sous-cutanée 5 à 7 jours/sem, 8 à 12h/jours
 - Perfusion IV continue: atteinte cardiaque sévère
- Effets secondaires:
 - Toxicité oculaire et auditive
 - Retard de croissance
 - Réactions locale
 - Réactions allergiques

Déféroxamine (Desféral®)

- Avantages:
 - Longue expérience
 - Efficace pour maintenir les réserves de fer à des niveaux normaux
 - Thérapie intensive: réversibilité des atteintes cardiaques
 - Peut être combiné au Défériprone
- Désavantages:
 - Perfusion parentérale
 - Toxicité oculaire, auditive et osseuse
 - Mauvais compliance

Déféripnone (L1, Ferriprox[®])

- Chélateur bidente **oral**
- Disponible au Canada via le programme d'accès spécial de Santé Canada
- Administration:
 - Voie orale, TID
- Effets secondaires:
 - Gastro-intestinaux
 - Arthralgies
 - Neutropénies/agranulocytoses
 - Neutropénies sévères < 1% ; neutropénie 500-1500/mm³: 8%
 - FSC q 1 semaine

Déféripnone (L1, Ferriprox[®])

- Avantages:
 - Rx oral
 - Profil de sécurité maintenant bien établi
 - Excellent pour traiter la surcharge en fer cardiaque, efficacité supérieur à la déféroxamine
 - Borgna-Pignatti C, et al. Blood 2006; 107:3733-3737
 - Pennell DJ, et al. Blood 2006; 107:3738-3744
 - Peut être combiné à la déféroxamine
 - Tanner MA, et al. Circulation 2007; 115:1876-1884
- Désavantages:
 - Risque d'agranulocytose et FSC hebdomadaire
 - Accessibilité (PAS)

Déférasirox (ICL670, Exjade®)

- Chélateur **oral** tridente en prise unique
- Approuvé pour les patients > 5 ans, chez les 2 à 5 ans qui ne peuvent recevoir la déféroxamine (RAMQ)
- Disponible via le programme de patient d'exception au Québec
- Administration:
 - Voie orale, die
- Effets secondaires:
 - Gastro-intestinaux
 - Éruption cutanée
 - Toxicité oculaire et auditive
 - Augmentation transitoire de la créatinine

Déférasirox (ICL670, Exjade®)

- Avantages:
 - Rx oral à prise unique
 - Étudié dans plusieurs maladies hématologiques
 - Équivalent à la déféroxamine à dose équivalente
- Désavantages:
 - Données à long terme plus limitées
 - Besoin de suivre la fonction rénale
 - Efficacité chez les patients avec atteinte cardiaque nécessite plus de suivi

Étude EPIC (Evaluation of Patients' Iron Chelation with Exjade)

- Étude prospective d'une durée de 1 an chez des patients transfusés chroniquement (dx divers)
- But: évaluer si un ajustement des doses initiales fixes de déférasirox, en se basant sur les besoins transfusionnels et la tendance de la ferritine sérique, procurerait une chélation efficace telle qu'évaluée par la réduction de la ferritine sérique

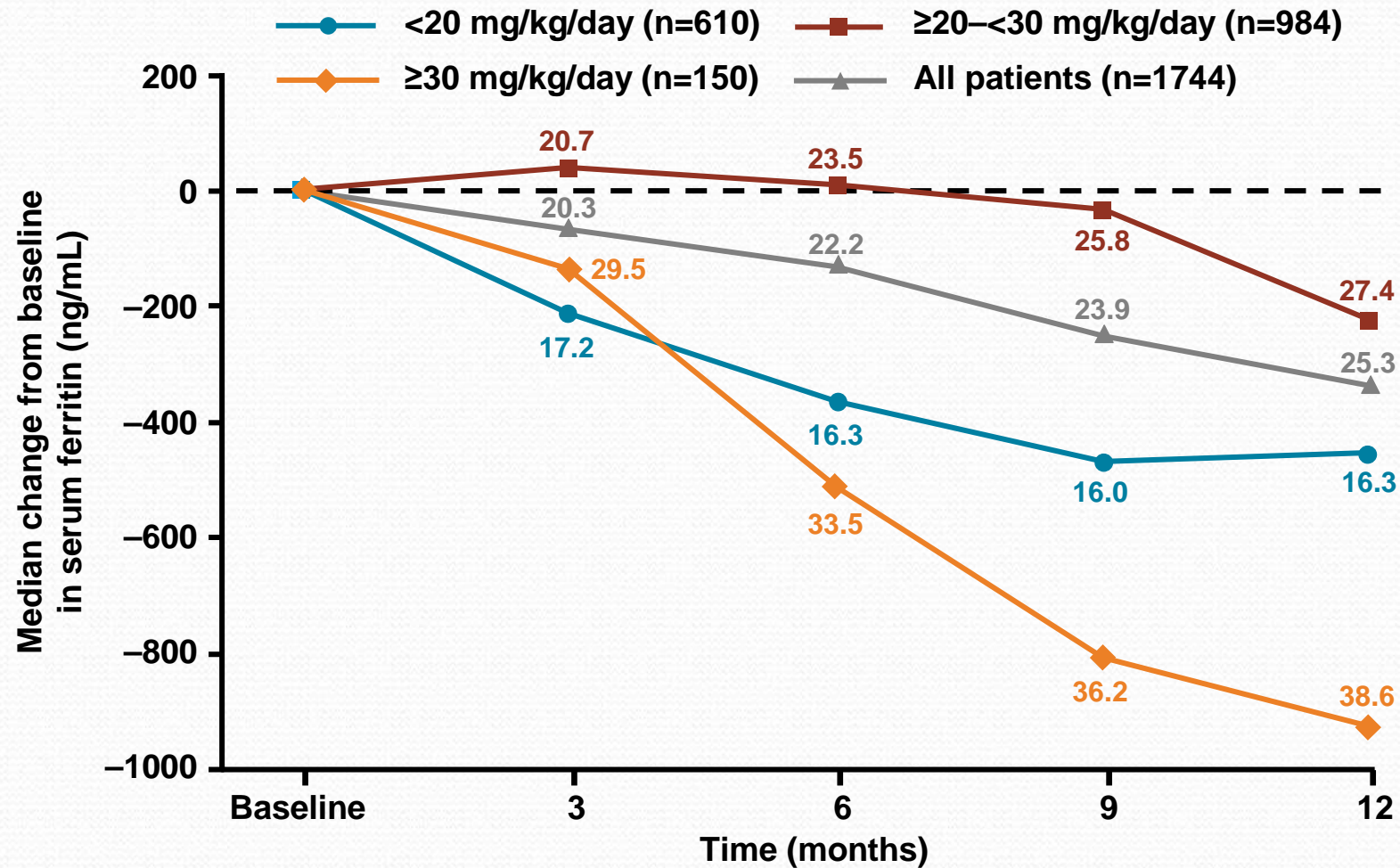
Table 1. Demographic and baseline characteristics of the patients.

	Thalassemia (n=1115)	MDS (n=341)	AA (n=116)	SCD (n=80)	Rare anemias (n=43)	Others (n=49)	All patients (n=1744)
Mean age (range), years	18.2 (2-72)	67.9 (11-89)	33.3 (2-79)	23.9 (4-60)	39.5 (2-82)	50.3 (4-83)	30.6 (2-89)
Male:female, n	538:577	204:137	67:49	39:41	20:23	33:16	901:843
Race (Caucasian:oriental:other), n	468:594:53	309:30:2	32:80:4	18:15:47	30:11:2	38:10:1	895:740:109
History of hepatitis B and/or C, n (%)	275 (24.7)	11 (3.2)	8 (6.9)	19 (23.8)	4 (9.3)	2 (4.1)	319 (18.3)
Splenectomy, n (%)	395 (35.4)	13 (3.8)	–	22 (27.5)	12 (27.9)	6 (12.2)	448 (25.7)
Previous chelation therapy, n (%)							
DFO monotherapy	763 (68.4)	137 (40.2)	31 (26.7)	50 (62.5)	24 (55.8)	17 (34.7)	1022 (58.6)
Deferiprone monotherapy	12 (1.1)	14 (4.1)	–	1 (1.3)	1 (2.3)	–	28 (1.6)
DFO + deferiprone	245 (22.0)	24 (7.0)	6 (5.2)	10 (12.5)	5 (11.6)	2 (4.1)	292 (16.7)
Deferasirox	4 (0.4)	1 (0.3)	–	–	–	–	5 (0.3)
None	95 (8.5)	165 (48.4)	79 (68.1)	19 (23.8)	13 (30.2)	30 (61.2)	401 (23.0)
Median duration of previous ICT (25 th , 75 th percentiles), years	7.8 (2.9,16.1)	1.4 (0.5, 2.6)	2.2 (0.7, 4.4)	6.3 (3.2, 12.4)	1.1 (0.4, 7.0)	1.1 (0.5, 4.5)	5.7 (1.8, 13.5)
Median duration of transfusion therapy (25 th , 75 th percentiles), years	15.0 (8.0, 23.0)	3.0 (1.0, 4.0)	5.0 (2.0, 8.0)	10.0 (6.5, 17.0)	5.5 (2.0, 14.0)	2.0 (1.0, 6.0)	9.0 (3.0, 19.0)
Mean±SD transfusion sessions in year prior to study entry*	16.6±8.6	24.3±17.7	12.5±13.0	10.7±8.2	21.0±18.7	23.6±20.7	17.8±12.5
Mean±SD total volume of red blood cells transfused in year prior to study entry*, mL/kg	183±133	116±123	116±179	84±57	153±142	148±124	159±136
Median baseline serum ferritin, ng/mL (range)	3188 (462-22320)	2730 (951-9465)	3254 (908-25346)	3163 (579-12835)	3161 (568-13078)	3010 (1173-17053)	3135 (462-25346)

*Information on the number of transfusions is only available for the year prior to study entry. DFO, deferoxamine; ICT, iron chelation therapy.

Deferasirox reduces serum ferritin levels over 1 year of treatment

in patients with various transfusion-dependent anemias



Values represent mean dose at each time point

Cappellini MD et al. *Haematologica* 2010;95:557–566

Study 2409

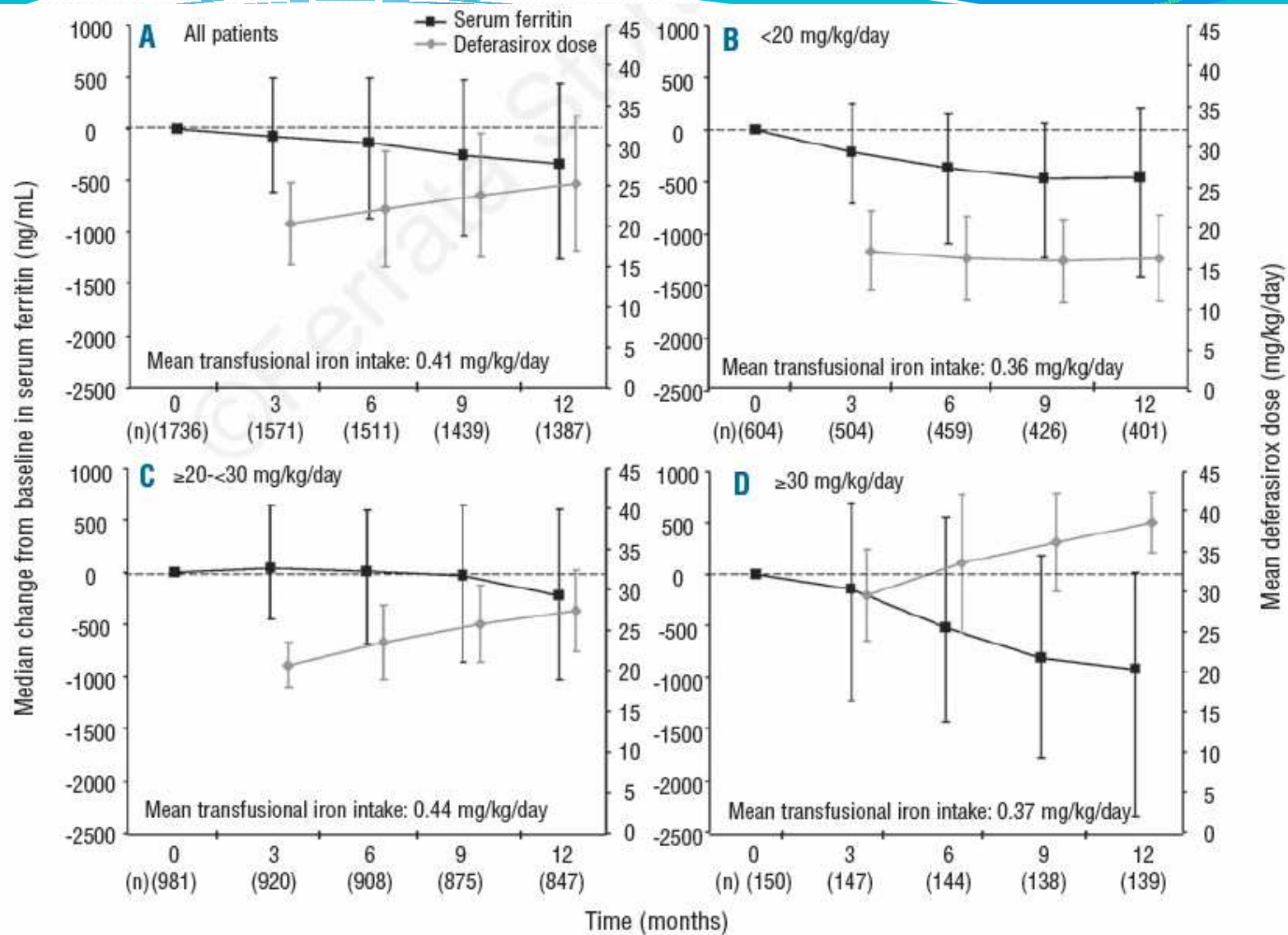
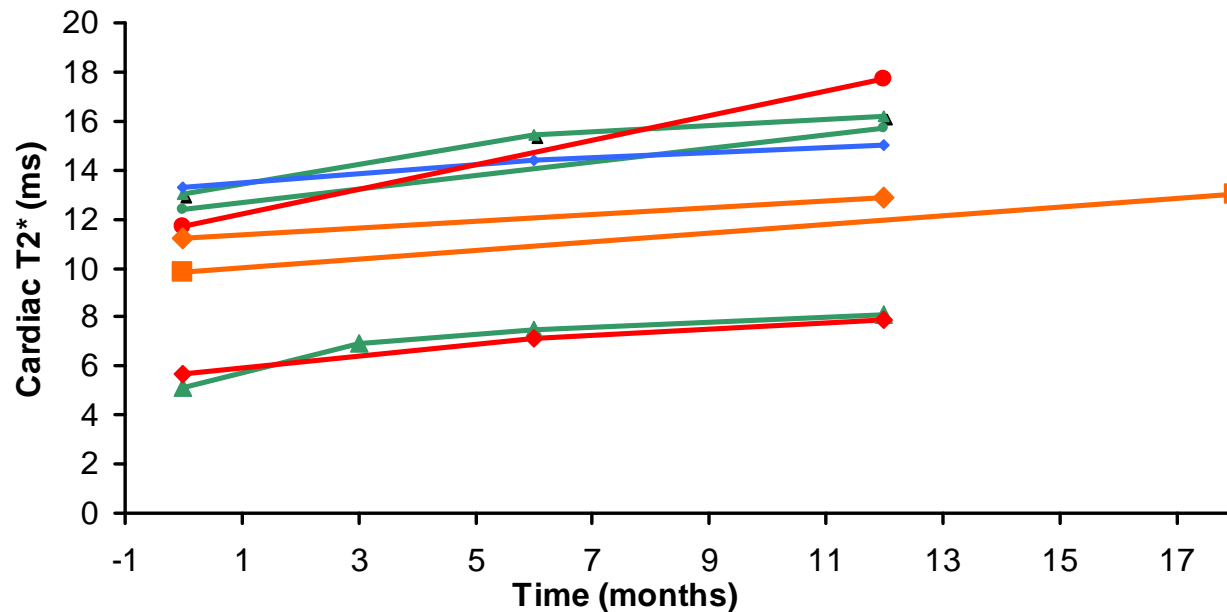


Figure 2. Mean actual deferasirox dose \pm SD (mg/kg/day) and median change in serum ferritin \pm 25th and 75th percentiles (ng/mL) during the study by average actual dose categories in the full analysis set of patients. (A) All patients. (B) Patients on a dose <20 mg/kg/day. (C) Patients on a dose \geq 20- <30 mg/kg/day. (D) Patients on a dose \geq 30 mg/kg/day.

Overview of iron chelation therapy: effects on cardiac T2*



Improvement/month

4.3%, Tanner 2007 (DFO, DFP)

2.2%, Tanner 2007 (DFO sc)

1.1%, Pennell 2006 (DFO)

2.2%, Pennell 2006 (DFP)

1.3%, Pennell 2008 (DFX)

1.8%, Wood 2008 (DFX)

4.9%, Anderson 2004 (DFO, 24/7)

3.2%, Tanner 2008 (DFO, DFP)

DFO = deferoxamine;
DFP = deferiprone;
DFX = deferasirox.

Anderson LJ, et al. Br J Haematol. 2004;127:348-55.
Pennell DJ, et al. Blood. 2006;107:3738-44.
Pennell DJ, et al. Blood. 2008;112:[abstract 3873].
Tanner MA, et al. Circulation. 2007;115:1876-84.
Tanner MA, et al. J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:12.
Wood JC, et al. Blood. 2008;112:[abstract 3882].

Efficacité du déférasirox sur la surcharge cardiaque

- Sous-étude de l'étude EPIC, suivi de 1 an de 192 patients avec β -thalassémie majeure
 - N=114: « « cardiac reduction arm » »
 - T 2* cardiaque entre 5 à 20 ms
 - Fraction d'éjection VG $\geq 56\%$
 - Ferritine sérique < 2500 ng/mL
 - LIC > 10 mg/g poids sec
 - Transfusion > 50 culots globulaires
 - N=78: « prevention arm »
 - T 2* cardiaque > 20 ms

VARIATION CARDIAQUE

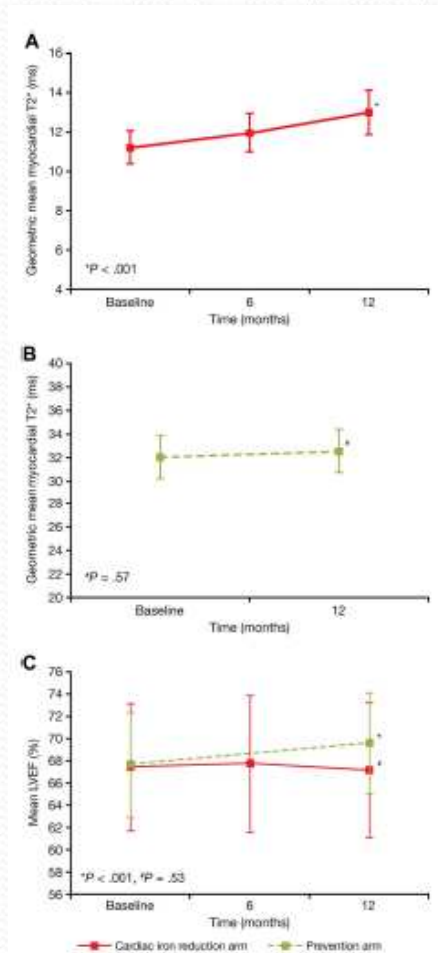


Figure 2. Change in myocardial T2* and LVEF. Change in myocardial T2* (geometric mean \pm 95% CI) in (A) the cardiac iron reduction arm and (B) the prevention arm. Change in LVEF (mean \pm SD) in (C) in both the cardiac iron reduction (red line) and prevention (green line) arms.

VARIATION DU LIC

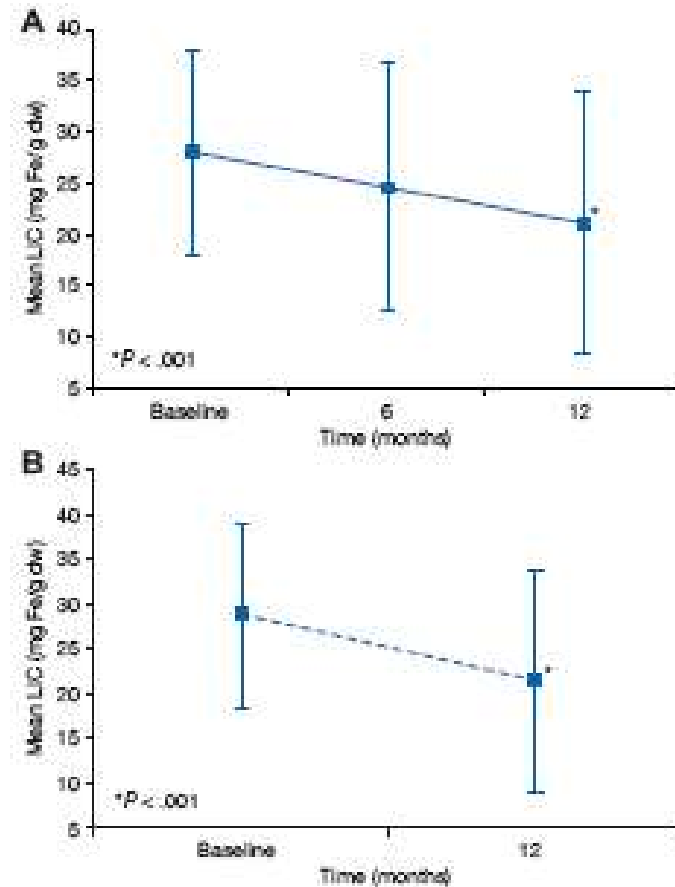


Figure 3. Change in LIC. Change in LIC (mean \pm SD) in patients in the cardiac iron reduction arm (A) and the prevention arm (B).

Conclusions

- Deferasirox est efficace pour prévenir l'accumulation de fer mais les doses doivent être ajustées (ad 40 mg/kg/jour)
- Efficace pour traiter la surcharge cardiaque mais données manquantes sur la fonction
- Efficacité n'est pas démontrée pour les patients à plus haut risque ($T_2^* < 6$ ms) et ceux ayant une dysfonction cardiaque
 - Étude de Wood suggère que DFX n'est pas efficace pour les atteintes sévères
 - Wood et al. Blood 2010; 116:537-543
- Étude en cours comparant DFO et DFX
- Aucune étude comparant défériprone et DFX

Caractéristiques des chélateurs

Propriétés	Déféroxamine (Desféral)	Déféripnone	Déférasirox (Exjade)
Dose usuelle	20–60 mg/kg/jour	75–100 mg/kg/jour	20–30 mg/kg/jour (ad 40 mg/kg/jour)
Voie	S.C., I.V. 8–12 h, 5-7 jours/sem	Orale TID	Orale DIE
Demi-vie	20–30 min	2-3 h	8–16 h
Excrétion	Urinaire, fécale	Urinaire	Fécale
Particularités pour le suivi	Audiogramme q 1an Ophtalmologie q 1an	Audiogramme q 1an Ophtalmologie q 1an FSC q semaine re risque agranulocytose	Audiogramme q 1an Ophtalmologie q 1an Urée/créat q sem x 1mois à l'initiation et modifications dose Protéinurie q mois. ALT-AST q 2 sem x 1mois à l'initiation

Messages à retenir

- Les transfusions chroniques de culots globulaires entraîneront invariablement une surcharge en fer avec une morbidité/mortalité associée importante
- Les conséquences à long terme peuvent être prévenues/réduites par un traitement chélateur
- La compliance au traitement est primordiale pour s'assurer d'un traitement efficace
- Une des complications transfusionnelles les plus sérieuses pour les patients, même s'il n'y a pas de RIAT à compléter!!!