

Surcharge en fer post transfusionnelle:

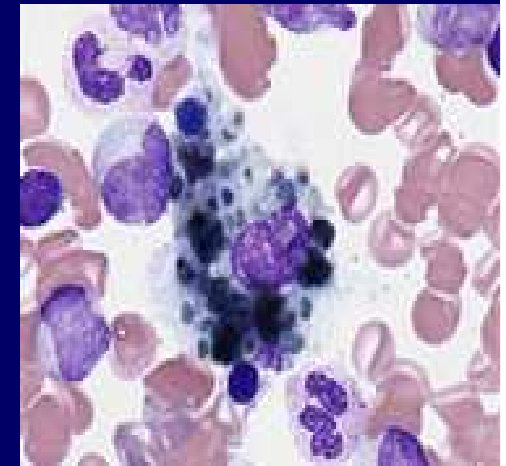
Quelle stratégie de prise en charge en Afrique ?



Saliou Diop

Service d'Hématologie
Dakar Sénégal

Bamako, 24 novembre 2011



Transfusion sanguine et drépanocytose

Transfusion simple dans les cas d'anémie aiguë.

- Hémolyse aigue
- Séquestration splénique
- Infection par le parvovirus

Les échanges ponctuels préventifs

- Préparation à une intervention chirurgicale
- Préparation à un long voyage
- Grossesse

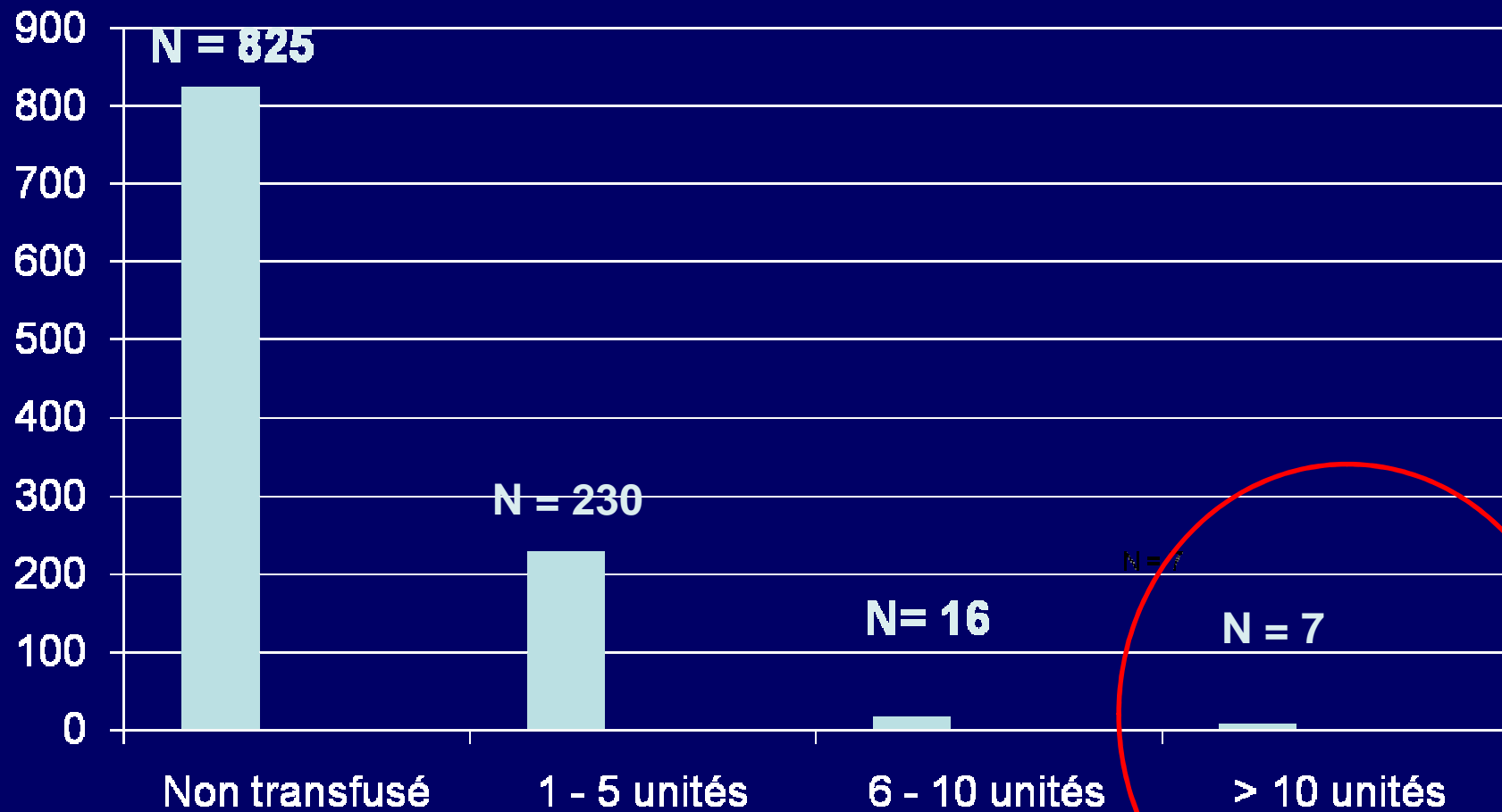
Les échanges ponctuels curatifs

- Accident Vasculaire Cérébral
- Syndrome Thoracique Aigu
- Séquestration hépatique
- Accident septique grave
- CVO hyperalgique ne cédant pas aux antalgiques majeurs
- Échec Etiléfrine dans le priapisme

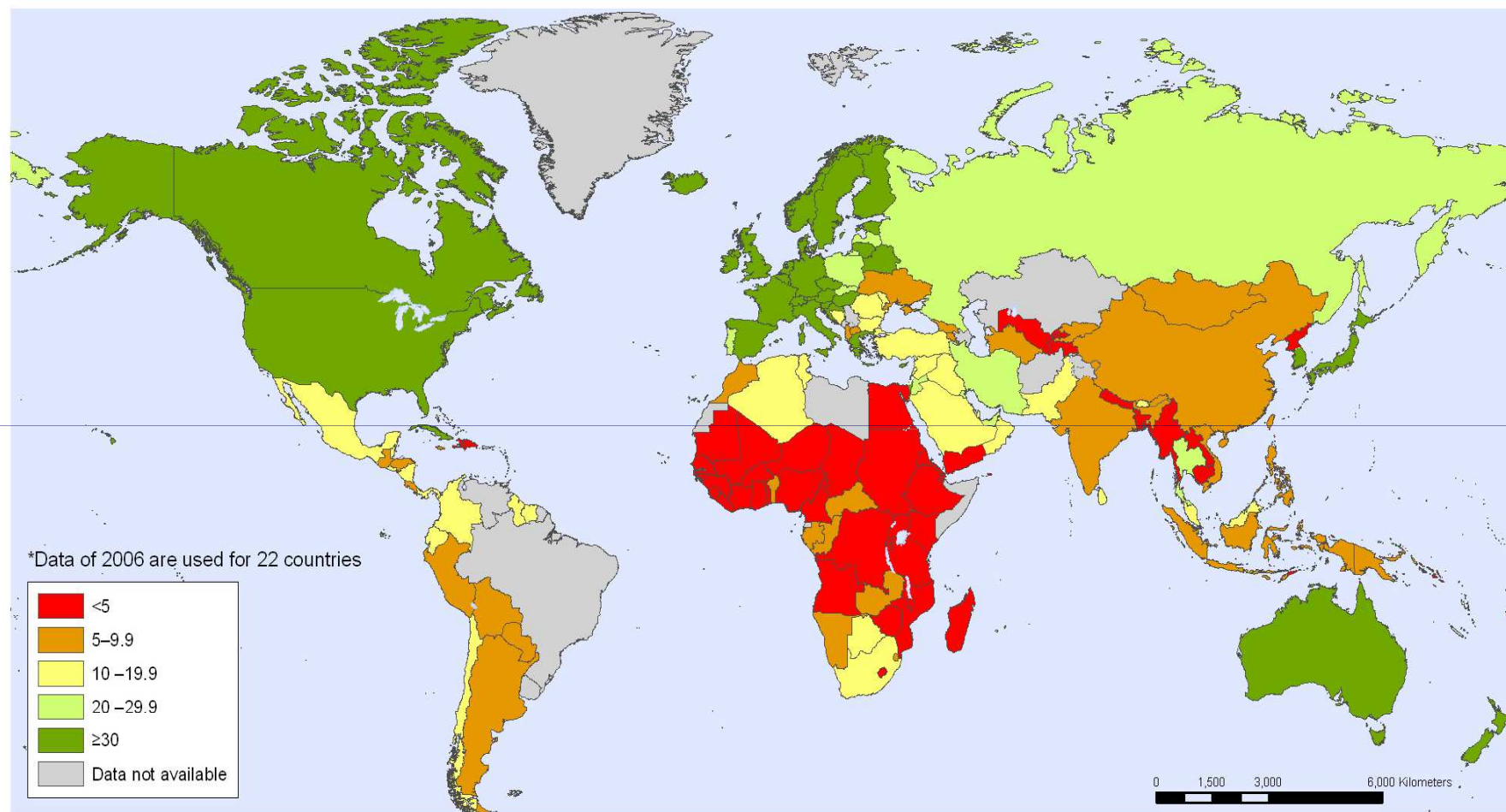
Transfusion sanguine AU LONG COURS

- ATCD d'AVC
- CVO et STA récidivants si Hydroxyurée impossible
- Ulcères de jambe récidivants
- Priapisme récidivant
- Défaillance multiviscérale
- Doppler transcranien anormal

Histoire transfusionnelle de 1078 syndromes drépanocytaires majeurs (Service d'Hématologie clinique de Dakar)



Blood donations per 1000 population, 2007*



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Blood Transfusion Safety (BTS)
World Health Organization



© WHO 2009. All rights reserved

Risque infectieux

Transfusion, March 2011, [Volume 51, Issue 3](#), pages 486–492,

Country	Months (study period)	Person-years	Number of incident cases	Incidence rates per 100,000 per year (95% CI)	RR per 1 million donations (95% CI)	RR per number of donations (95% CI)
Burkina Faso	36 (Jan 1, 2006-Dec 31, 2008)	19,887	6	30.2 (12.3-69.3)	18.2 (2.0-72.1)	1/55,000 (1/500,000-1/13,900)
Congo	72 (Dec 1, 2002-Dec 5, 2008)	33,918	22	64.9 (41.7-100.0)	39.1 (6.9-104.1)	1/25,600 (1/145,000-1/9,600)
Ivory Coast	36 (Jan 1, 2003-Dec 31, 2005)	128,397	83	64.6 (51.8-80.6)	39.0 (8.5-83.9)	1/25,700 (1/118,000-1/11,900)
Mali	24 (Jan 1, 2006-Dec 31, 2007)	8,016	5	62.4 (23.0-154.6)	37.6 (3.8-161.0)	1/26,600 (1/263,000-1/6,200)
Senegal	36 (Jan 1, 2006-Dec 31, 2008)	21,756	4	18.4 (5.9-50.6)	11.1 (1.0-52.6)	1/90,200 (1/1,000,000-1/19,000)

France (2007-2009):

1,38 – 1,63

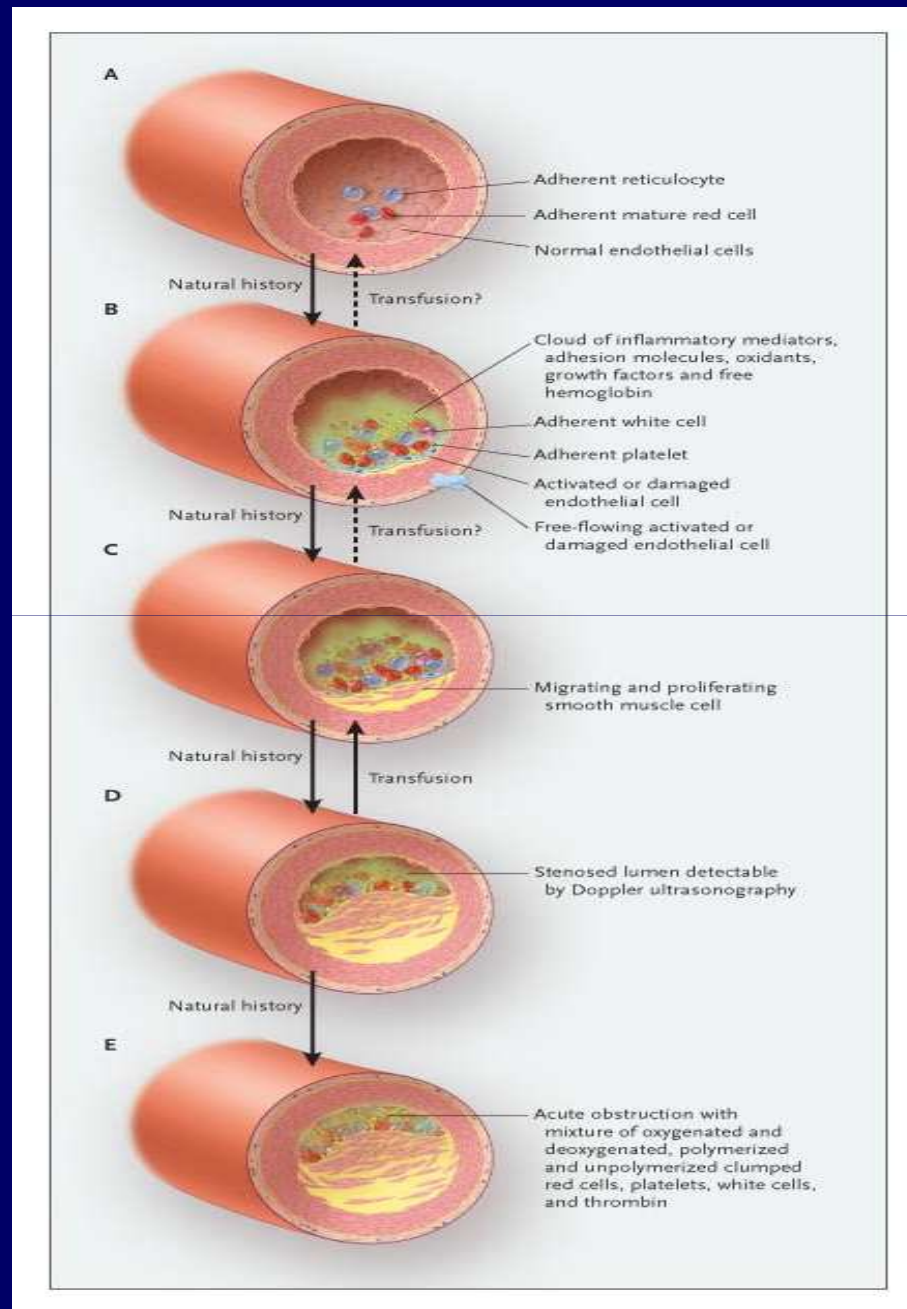
1/2 600 000

RR: X 15 – 48

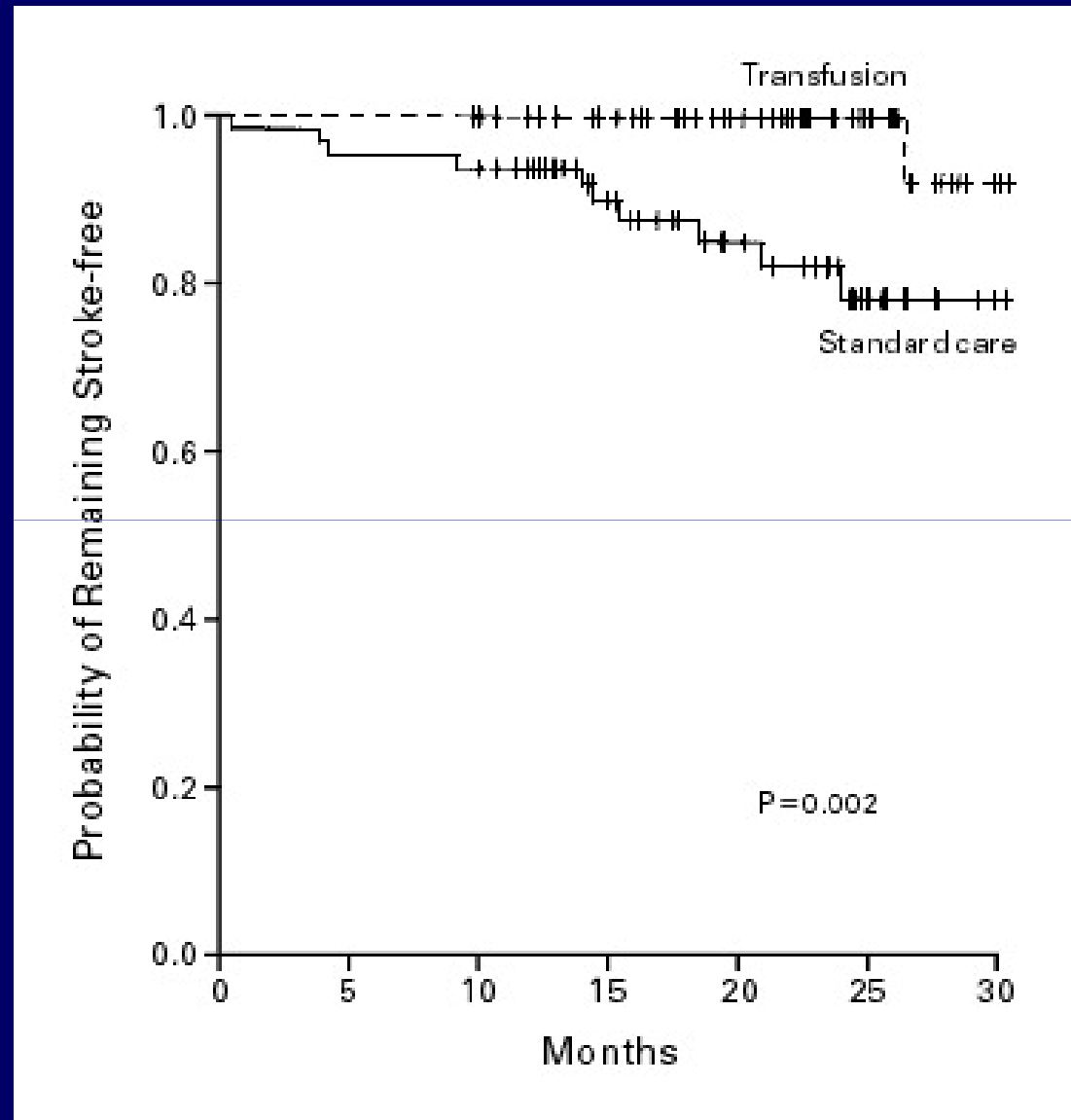
La transfusion sanguine au long
cours est actuellement le
traitement de référence de la
vasculopathie cérébrale dans la
drépanocytose

Cerebral Artery Damage and Healing in Sickle Cell Anemia.

Platt OS. N Engl J Med 2005;353:2743-2745.



Kaplan–Meier Estimate of the Probability of Not Having a Stroke among Patients Receiving Long-Term Transfusion and Patients Receiving Standard Care.



Adams RJ et al. N Engl J Med 1998;339:5-11.

Progress of Children with Sickle Cell Disease through the Study.
The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial
Investigators. N Engl J Med 2005

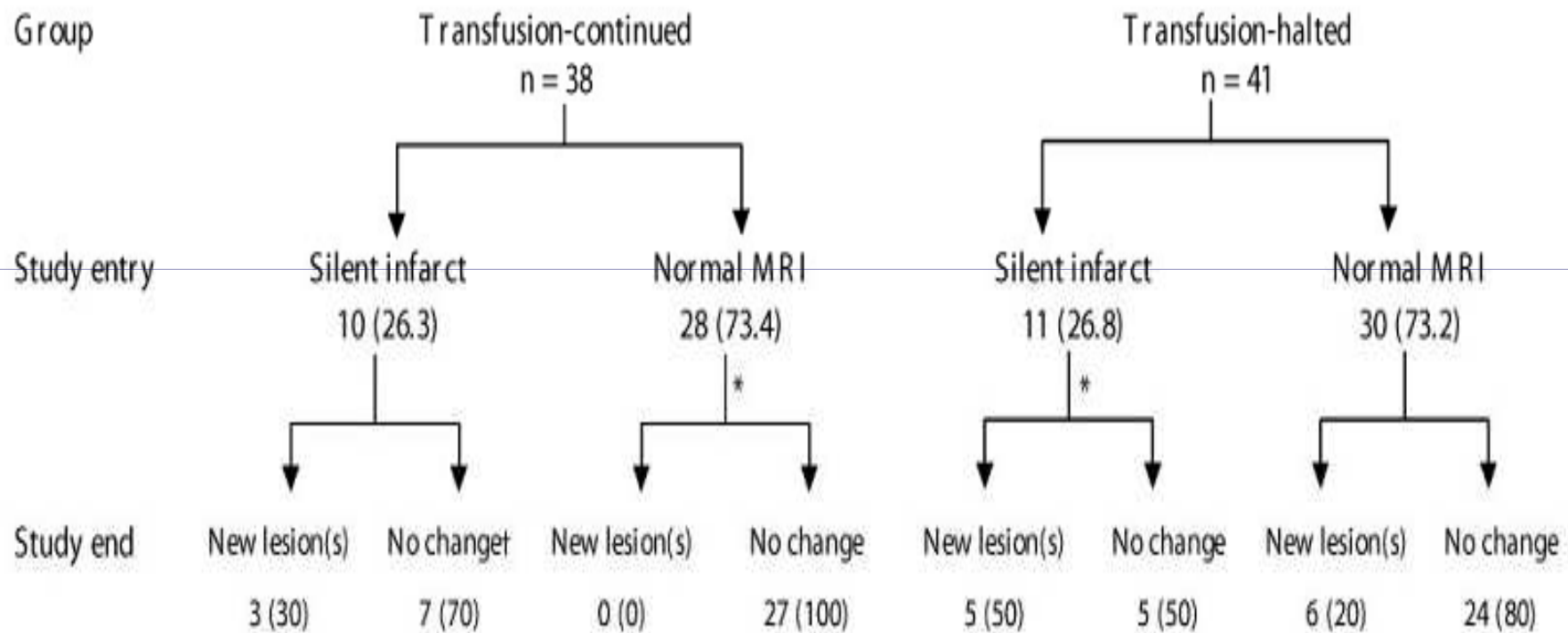
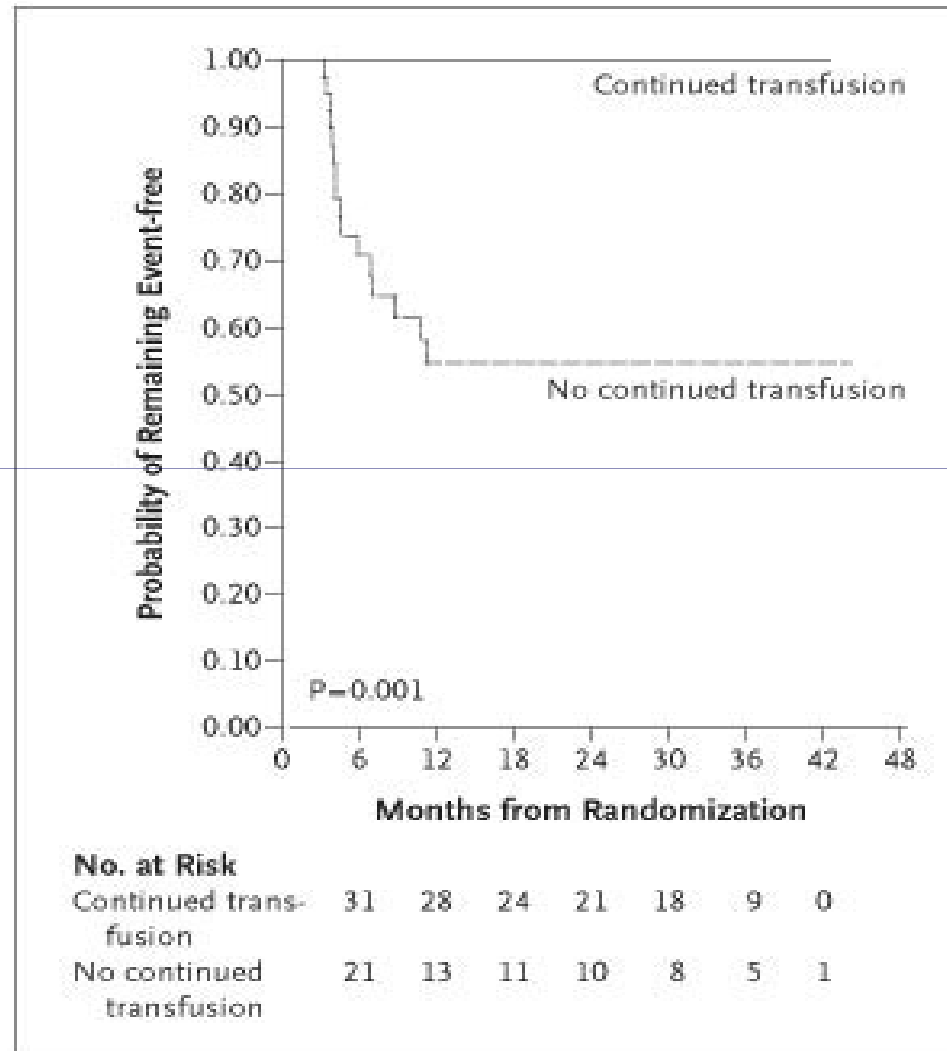


Figure 1. Brain MRI findings in the study population at study entry and study end. Data presented as n (%). *One patient had no follow-up MRI. †Three patients actually had a decrease in the number of lesions, 1 reverting back to a normal scan.

Kaplan–Meier Estimates of the Probability of No End-Point Event among Patients Assigned to Continued or No Continued Transfusion.

The Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. N Engl J Med 2005

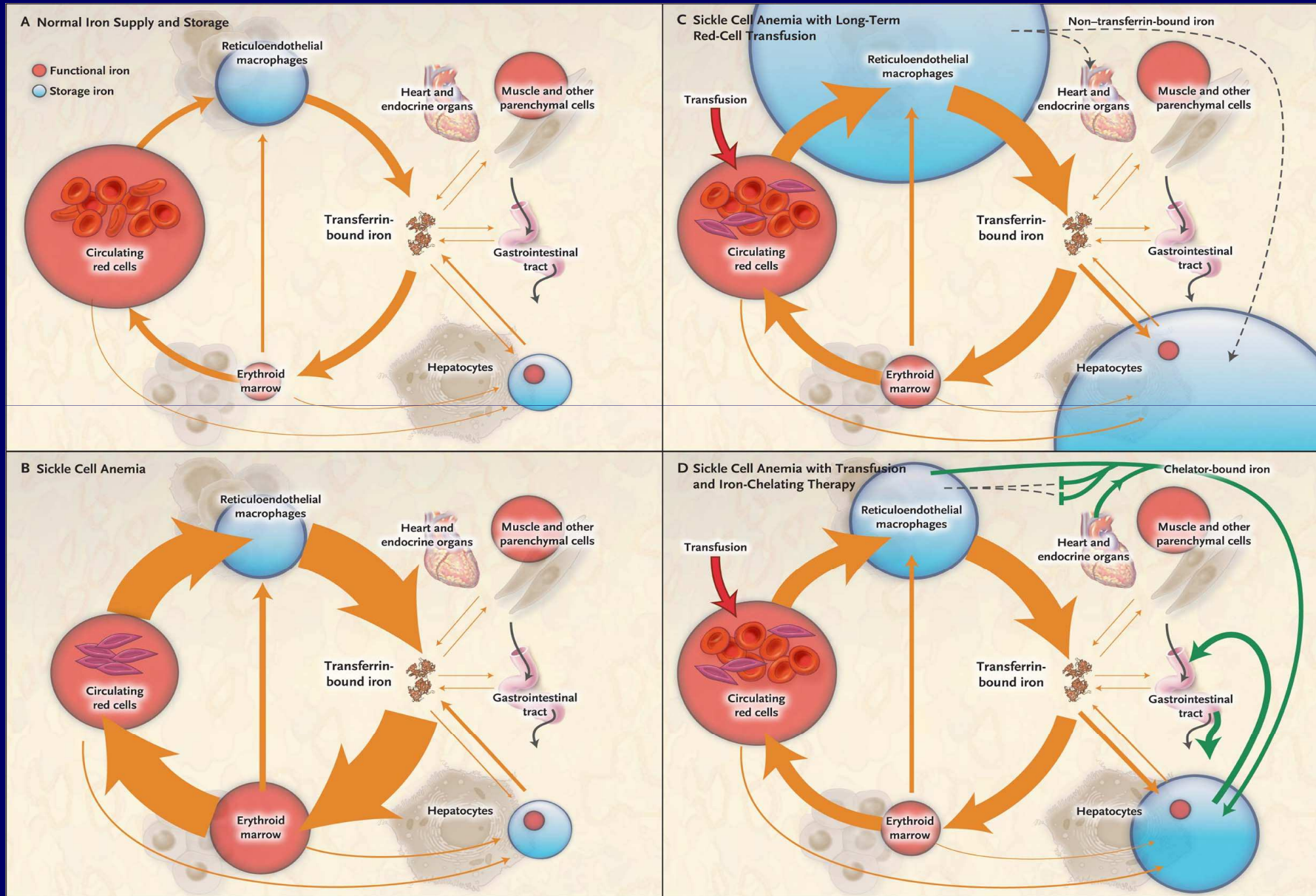


La surcharge en fer

- Il n'y a pas de mécanisme d'élimination du fer par l'organisme
- 1 CGR apporte 200 -250 mg de fer
- 1 seule transfusion de 2 CGR équivaut à l'absorption habituelle de fer alimentaire pendant un an
- Elle est inéluctable dans les programmes de transfusion au long cours (10-20 transfusions)
- Le niveau de surcharge en fer est proportionnel au nombre d'unités transfusées

Métabolisme du fer dans la drépanocytose: effets de la transfusion chronique et du traitement chélateur du fer

Brittenham GM. N Engl J Med 2011;364:146-156



La surcharge en fer

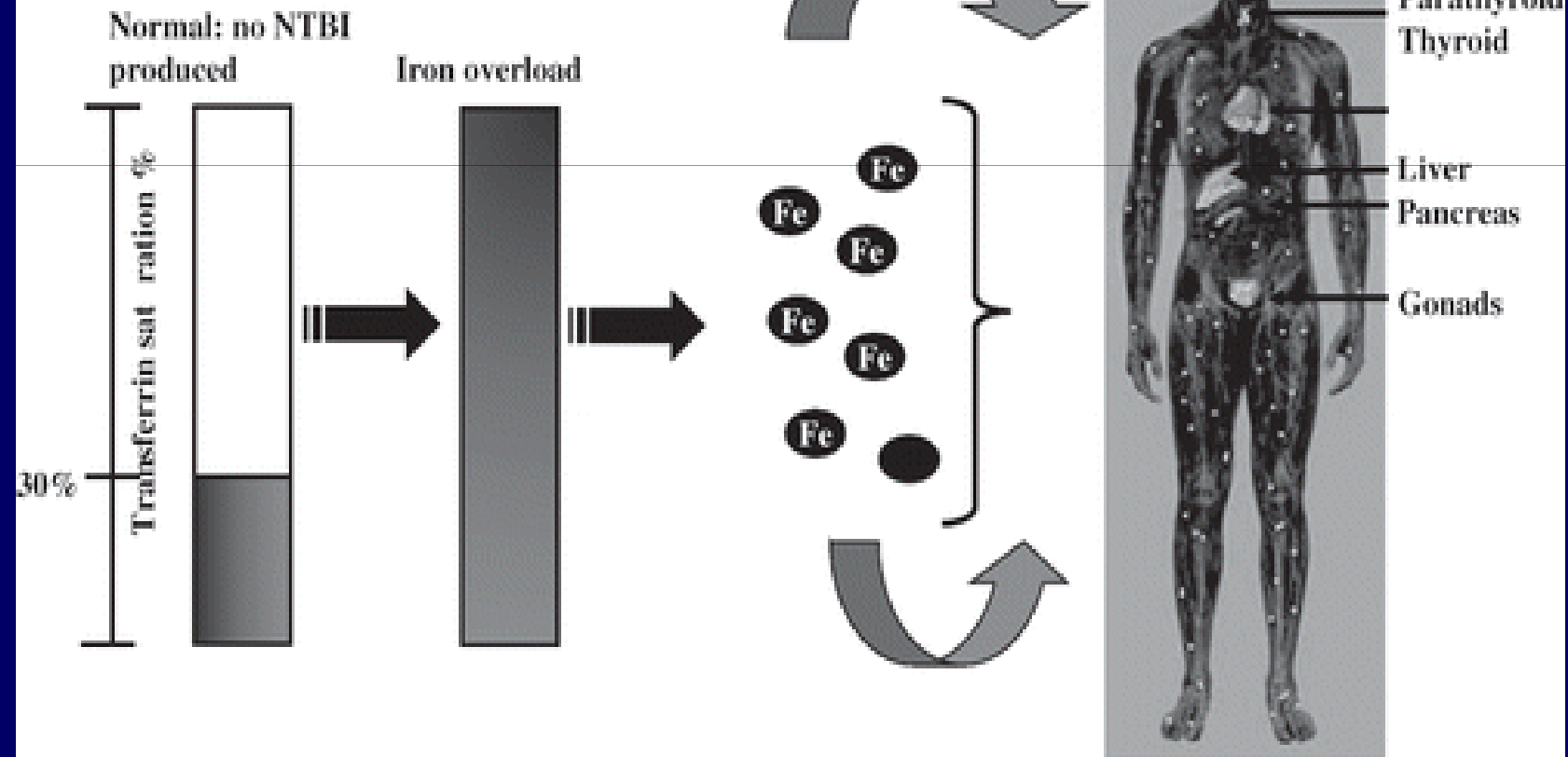
Taher AL, Hemoglobin, 2009

Transferrin saturation because of

- frequent blood transfusions or
- ineffective erythropoiesis leading to increased iron absorption

Subsequent formation
of NTBI in plasma

Uncontrolled iron
loading of organs



Conséquences de la surcharge en fer

- Longtemps asymptomatique (surcharge importante au début des signes cliniques)
- Atteinte hépatique
 - Premier organe de la surcharge
 - Infiltration des cellules parenchymateuses puis fibrose portale (2 ans après début des transfusions) puis cirrhose (5 à 10 ans)
- Atteinte cardiaque :
 - plus lente que la surcharge hépatique
 - Principale cause de décès (arythmie et insuffisance cardiaque)
- Endocrinopathies
- Arthropathies

Evaluation de la surcharge en fer

Méthode	Avantages	Inconvénients
Ferritinémie	<ul style="list-style-type: none"> - Accessible, peu coûteux - Corrélation positive avec la morbidité et la mortalité - Mesures à répéter pour surveiller le traitement chélateur 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure indirecte du stock en fer - Augmente avec l'inflammation, une cytolysé hépatique - Une seule mesure n'est pas fiable

Méthode	Avantages	Inconvénients
<p>Mesure de la concentration hépatique (CHF) en fer par Biopsie hépatique</p> <p>Stock en fer de l'organisme (mg/kg) = CHF (mg/g de poids sec) x 10,6</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure directe de la concentration hépatique en fer - Technique quantitative, sensible, spécifique avec un standard validé - Corrélation positive avec la morbidité et la mortalité - Informe sur l'histopathologie du foie 	<ul style="list-style-type: none"> - Technique invasive - Difficile à répéter pour le suivi - Variations inter laboratoires

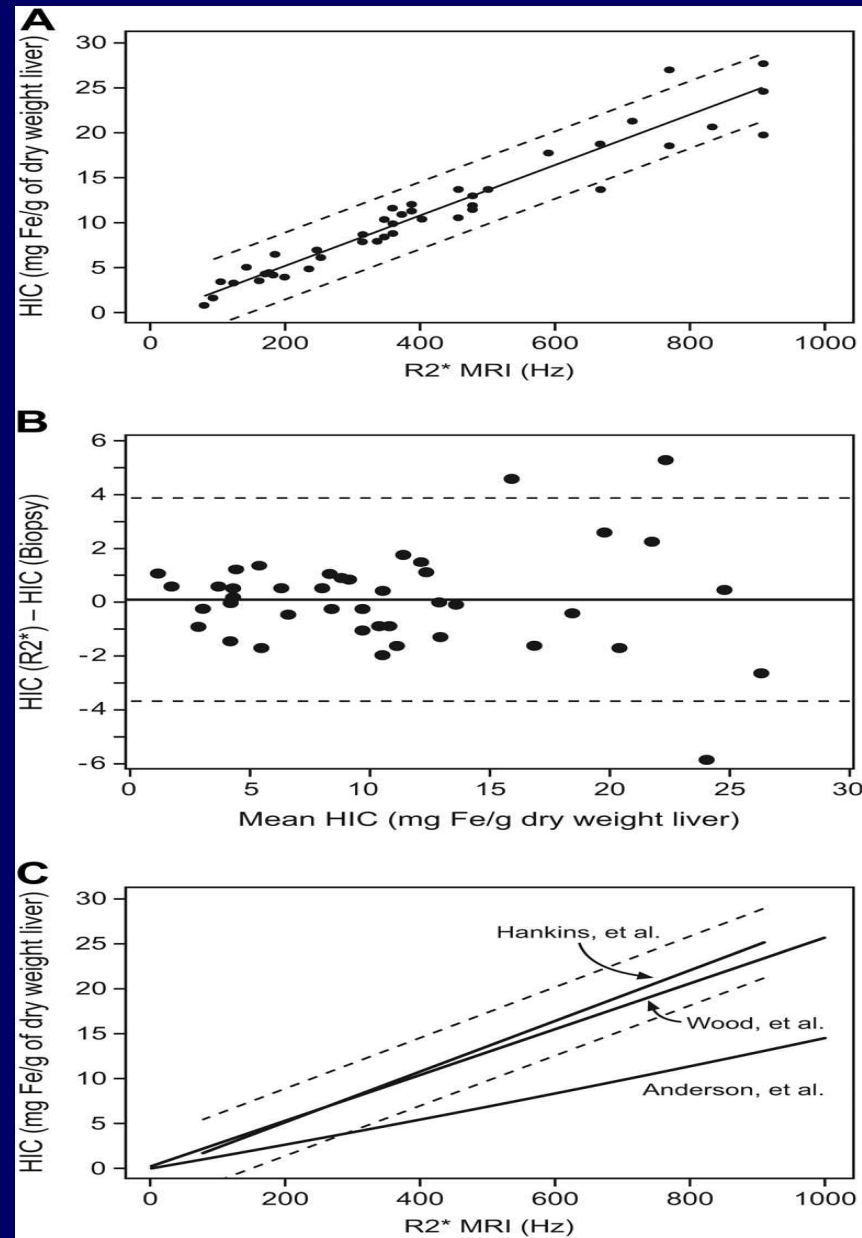
Evaluation de la surcharge en fer

Méthode	Avantages	Inconvénients
IRM hépatique R2	<ul style="list-style-type: none"> -Evalue le fer sur tout le foie - Corrélé avec la concentration hépatique en fer -La surcharge hépatique et cardiaque peuvent être évaluées en parallèle -Permet un suivi régulier 	<p>Mesure indirecte du fer Intra hépatique</p> <ul style="list-style-type: none"> -méthode relativement lourde, coûteuse, longue et nécessite un logiciel spécial -Anesthésie générale pour les enfants

Méthode	Avantages	Inconvénients
IRM cardiaque T2*	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluation reproductible du fer intra cardiaque -Paramètres fonctionnels cardiaques évalués en même temps La surcharge hépatique et cardiaque peuvent être évaluées en parallèle -Permet un suivi régulier 	<p>Mesure indirecte du fer Intra hépatique</p> <ul style="list-style-type: none"> -méthode relativement lourde, coûteuse et longue te nécessite un logiciel spécial -Anesthésie générale pour les enfants

Bonne corrélation entre R2*-MRI et HIC.

Hankins J S et al. *Blood* 2009;113:4853-4855



Indications du traitement chélateur

- Après 10-20 transfusions de GR
- Ferritinémie > 1000 ng/ml
- Conc. hépatique en fer > 3-7 mg de fer /g poids sec

Agents chélateurs du fer

VARIABLE	DEFEROXAMINE Desferal®	DEFERASIROX Exjade®	DEFERIPRONE Ferriprox®
Posologie (mg/kg/jour)	25 -50	24 - 40	75 - 100
Administration	SC ou IV 8 – 10 h /j 5-7 jours/sem.	Per os 1 prise/jour	Per os 3 prises /jour
DV plasmatique	20 – 30 mn	8 – 16 heures	2 – 3 heures
Voies d'élimination	Biliaire et urinaire	Surtout biliaire	Surtout urinaire
Indications	Surcharge en fer post transfusionnelle	Surcharge en fer post transfusionnelle	Surcharge en fer post transfusionnelle chez thalassémiques
Effets secondaires	Irritation site d'injection, trbles oculaires et auditifs, retard de croissance, allergie, détresse respiratoire	Trbles digestifs, hyper creatininémie, Insuff rénale ou hépatique	Agranulocytose, Trbles digestifs, arthropathies, atteinte hépatique,
Coût mensuel en FCFA du TTT (pt 50 kg)	350 000 à 400 000	1 200 000 à 1 500 0000	400 000 à 450 000

Quelle stratégie de prise en charge de la surcharge en fer post transfusionnelle en Afrique ?

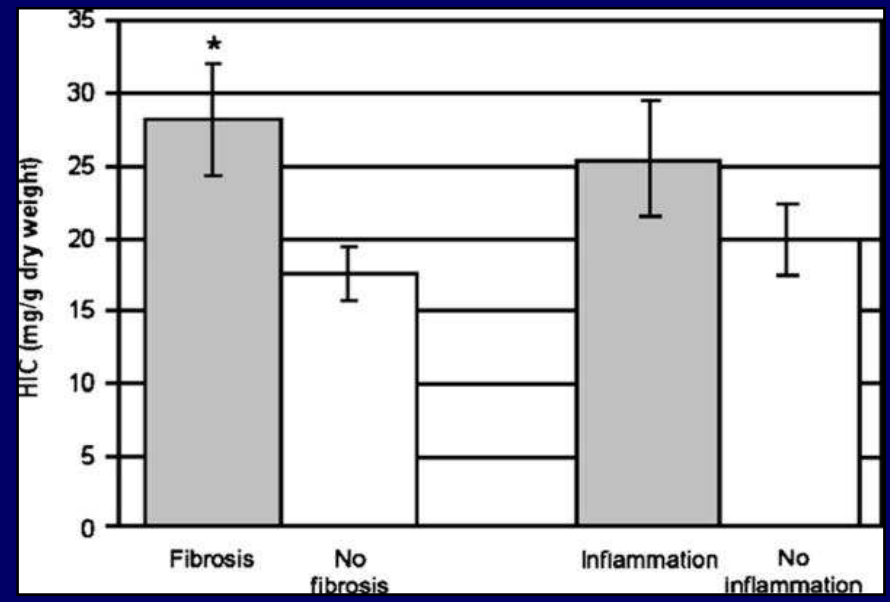
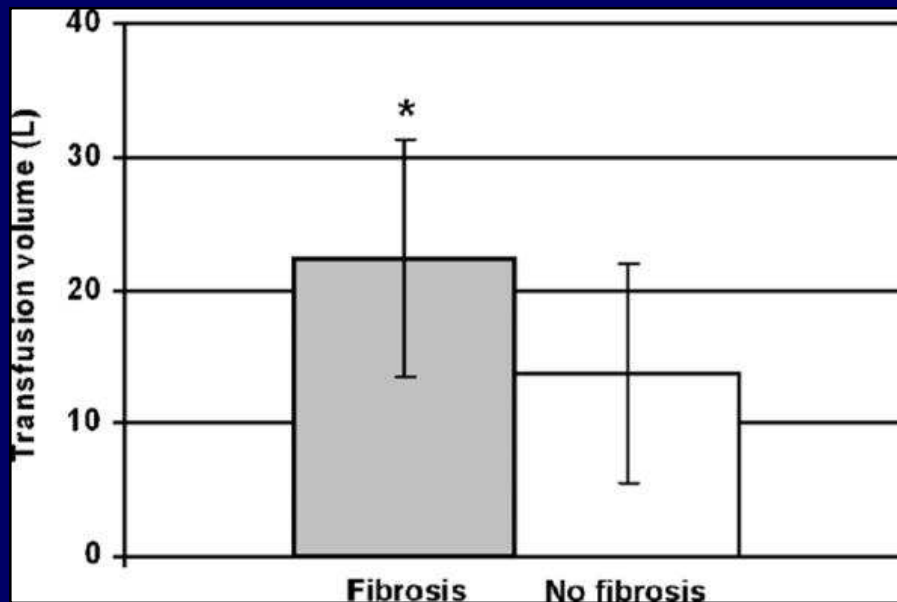
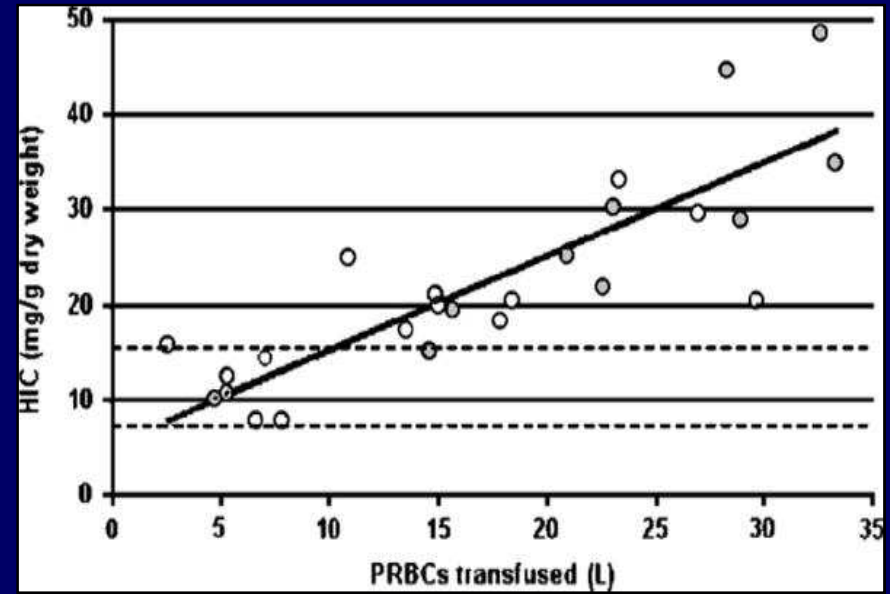
Stratégie 1: Ne pas traiter la surcharge en fer

- **Rational:** Différences avec la thalassémie
 - Taux de fer non lié à la transferrine moins élevé
 - Hyperferritinémie moins prédictive d'une surcharge en fer de l'organisme
 - Fréquence moindre de la surcharge hépatique, cardiaque et endocrinienne
 - Absence d'évidence que le traitement chélateur réduit la morbidité et la mortalité
- **Contre cette hypothèse:** Etudes autopsiques: 7-11 % des patients présentent une surcharge en fer sans symptômes cliniques

Surcharge en fer hépatique chez les drépanocytaires sous programme transfusionnel

Brown K J Pediatr Hematol/Oncol 31(5):309-312, May 2009.

	Average (SD)	Median	Range
Age (y)	11.0 (3.3)	10.5	5.4-18.1
Transfusion duration (mo)	48.1 (23.7)	49.5	15-112
Transfusion volume (L)	17.0 (9.4)	15.7	2.6-33.3
Transfusion volume/ weight (mL/kg)	449.8 (198.5)	463.6	114.0-814.8
Hepatic iron content (mg/g dry weight)	21.8 (10.4)	20.3	7.6-48.5



Est-ce que le traitement chélateur réduit la morbidité et la mortalité chez les patients drépanocytaires ?



Etudes prospectives

Stratégie 2 : Autres alternatives à la transfusion sanguine

- Greffe de moelle allo génique
 - Indisponible en Afrique sub saharienne
- Hydroxyurée
 - Augmente le taux d'Hb F, la CCMH et le VGM
 - Diminue le nombre de GB, PNN, réticulocytes et plaquettes
 - Réduit la fréquence des CVO
- Autres médicaments ?

Hydroxyurée et prévention d'une récurrence d'AVC

Mécanismes d'action

- ❖ Myélosuppression
- ❖ Réduction des molécules d'adhésion cellulaire
- ❖ Macrocytose avec réduction de la viscosité
- ❖ Libération local de NO

Hydroxyurée: alternative au programme transfusionnel dans la prévention des AVC?

Gulbis et al. Blood, 2005; 105 : 2685-2690

Prévention primaire:

- 34 patients avec TCD anormal
- 7 des 21 patients explorés avaient une IRM anormale
- Suivi : 96 patients années
- Seul 1/34 (2,9 %) ont présenté une vasculopathie cérébrale

Prévention secondaire

8 patients ATCD AVC sous Hydroxyurée

Suivi : 6 ans (44 pts années)

1 rechute d'AVC (12,5 %)

Long-term results using hydroxyurea/phlebotomy for reducing secondary stroke risk in children with sickle cell anemia and iron overload

Greenway A et al. Am J Hemat, 2011, 86 : 357-61

- ✓ 35 Patients avec TCD AVC sous Hydroxyurée
- ✓ Suivi : 5,6 ans (219 pts années)
- ✓ 10 rechutes d'AVC (29 %)

TABLE II. Iron Loading and Life-Time Transfusion History in Patients who Continued Treatment with Hydroxyurea/Phlebotomy Versus Patients who Restarted Transfusions

	Hydroxyurea (<i>n</i> = 19) ^a	Transfusions (<i>n</i> = 8) ^a	<i>P</i>
Ferritin data			
Ferritin at initiation of hydroxyurea/phlebotomy (ng/mL)	2,779 ± 1,536	492 ± 1,435	0.47
Lowest ferritin after initiating hydroxyurea/phlebotomy (ng/mL)	137 ± 63	859 ± 689	0.05
Ferritin at last follow-up (ng/mL)	591 ± 574	3,410 ± 4,190	0.02
Transfusion data			
Life-time transfusions (units)	113 ± 151	511 ± 273	0.007
Life-time transfusions (yr)	7.6 ± 5.9	12.4 ± 2.8	0.01

Values are given as mean ± SD or median (range).

^a Five subjects who had no extended follow-up and one subject who had fatal stroke during initial follow-up are excluded.

Hydroxyurée ou transfusions chroniques dans la prévention d'une récurrence d'AVC ?

TABLE I. Incidence and Rate of Secondary (Recurrent) Stroke in Children With SCA, by Therapeutic Intervention Following the First Stroke Event

Author	Year [Refs.]	# Patients	Recurrence (%)	Secondary stroke rate per 100 patient-years
Observation alone				
Powars and Imbus	1980 [19]	19	63	13
Moohr et al.	1982 [20]	14	83	54
Russell et al.	1984 [21]	10	90	108
Balkaran et al.	1992 [1]	15	47	25 (estimated)
Chronic transfusions				
Moohr et al.	1982 [20]	7	0	0
Russell et al.	1984 [21]	20	14	2.0 (estimated)
Pegelow et al.	1995 [22]	61	15	4.8
Ohene-Frempong et al.	1998 [2]	72	14	6.4
Scothorn et al.	2002 [23]	137	23	2.2
Ware et al.	Unpublished	44	11	3.3
Transfusion discontinuation				
Wilimas et al.	1980 [4]	10	70	Unavailable
Moohr et al.	1982 [20]	7	14	10
Wang et al.	1991 [5]	10	50	51 (estimated)
Rana et al.	2001 [24]	9	0	0
Change from transfusions to hydroxyurea prophylaxis				
Ware et al. ^a	1999 [15]	15	33	6.8
Ware et al. ^b	2004 [16]	21	10	3.1
Ware et al. ^c	2004 [16]	36	19	5.0

^aSubjects who had an abrupt discontinuation of transfusions; ^bSubjects with an overlap period of transfusions and hydroxyurea; ^cAll subjects who switched from chronic transfusions to hydroxyurea therapy for secondary stroke prophylaxis.

Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH): A Phase III Randomized Clinical Trial for Treatment of Children With Sickle Cell Anemia, Stroke, and Iron Overload

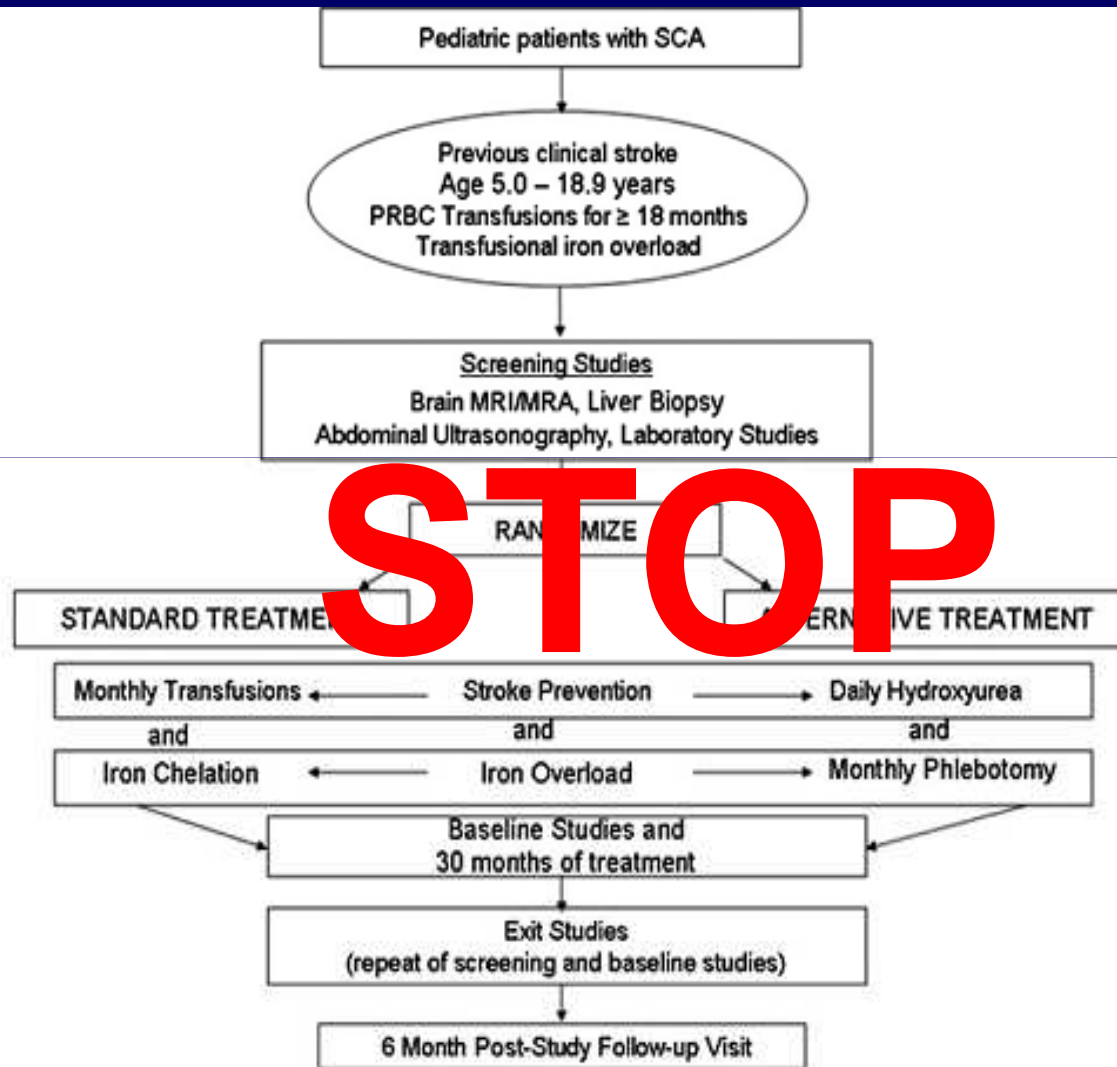


Fig. 1. Overview of the Phase III SWiTCH randomized clinical trial (NCT00122980).

Stratégie 3 : Echanges transfusionnels

Avantages

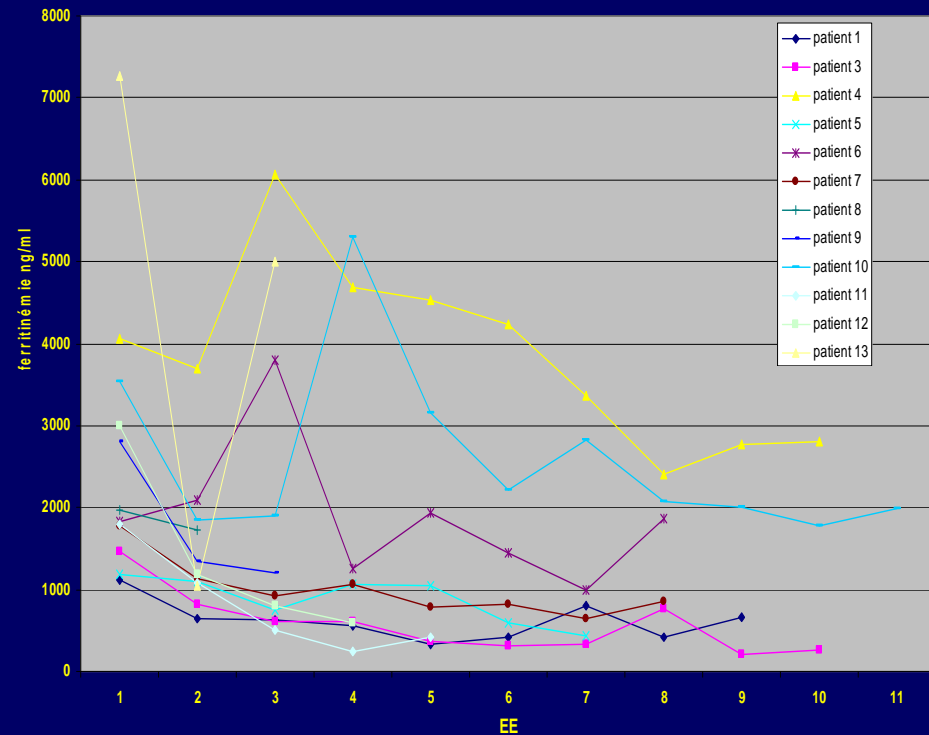
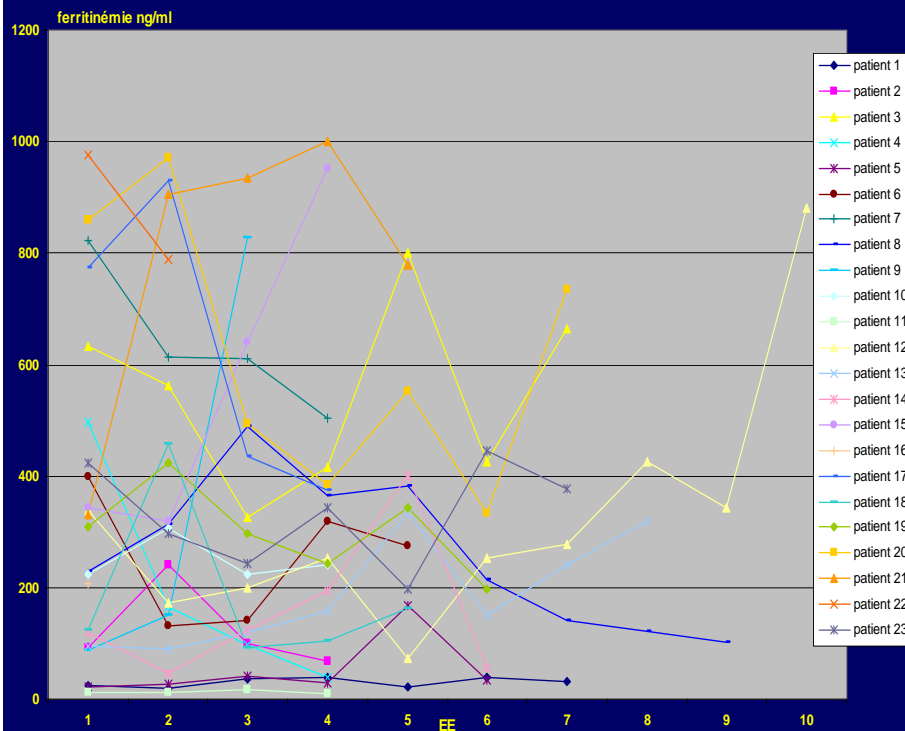
- Réduit les risques de surcharge

Inconvénients

- Il faut deux fois plus de CGR
- Coût élevé de l'appareil et des consommables
- Echanges manuels ?
Problème de l'abord veineux

Echanges transfusionnels et surcharge en fer

F Driss, 2006



11 patients sous EE avec surcharge en fer :
7 ont normalisé la ferritinémie

F Driss, Br J Hematol, 2011, 154(4):656

Stratégie 4 : Rendre disponibles les agents chélateurs du fer

- Introduire ce point dans les programmes de dépistage de la vasculopathie cérébrale
- Lobbying
- Générique...

Conclusion – Recommandations -Perspectives

- Evaluer la surcharge en fer chez les patients transfusés
- Approche multidisciplinaire
- Programmes de prévention:
 - A adapter selon les pays et les moyens disponibles
 - Il faut plus d'études prospectives dans différentes régions sur la transfusion et le traitement chélateur
- Recommandations sur le traitement transfusionnel dans la drépanocytose