
Prise en charge transfusionnelle Surcharge en fer SMD faibles risques

C ROSE

Lille

L'anémie : un symptôme prédominant dans les SMD de bas risque

- 80% des patients sont anémiques au diagnostic
- 80% des patients vont nécessiter des transfusions
- L'anémie à une valeur pronostique importante et un impact majeur sur la QOL

Conséquences de l'anémie

- **Anémie chez des sujets âgés**
(Eisenstaedt et al. Blood Reviews 2006 : 20)

Culleton Bf, Blood 2006:107 (n=17030 personnes ≥ 66 ans)

- **Anémie liée à une augmentation de la mortalité**
- **Augmentation hospitalisation pour accidents cardio-vasculaires**

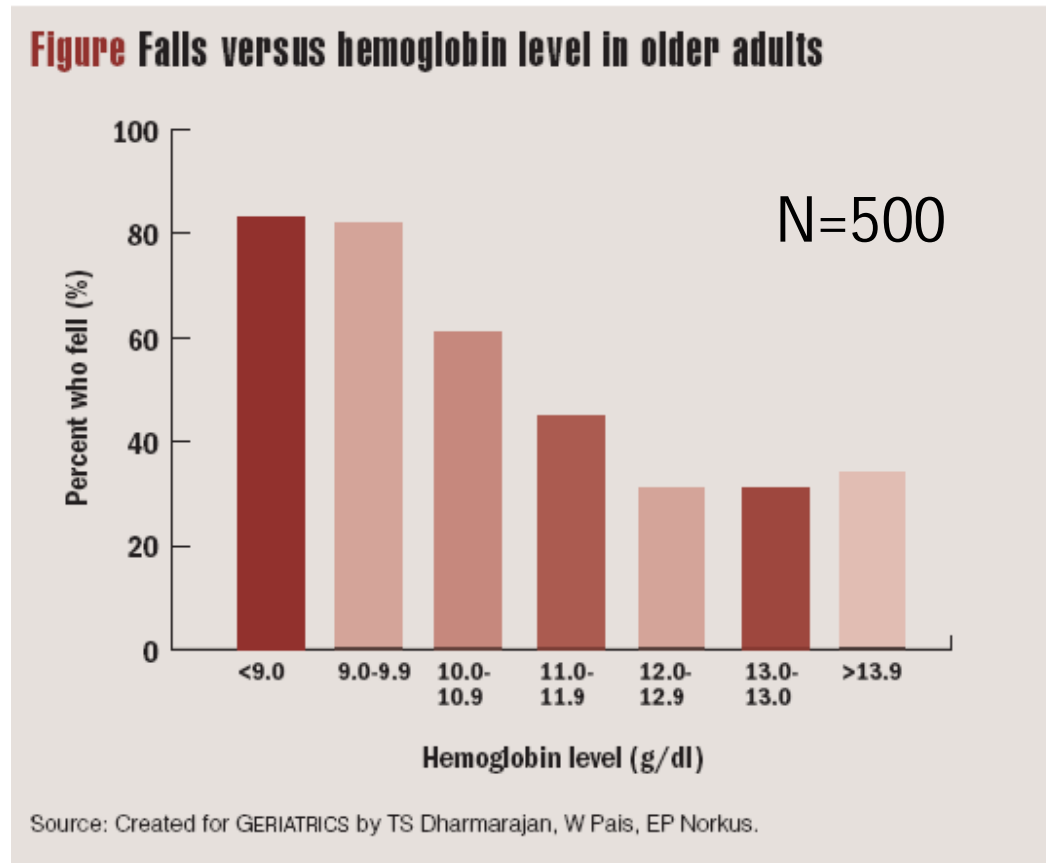
Penninx Bw J Am Geriatr Soc 2004:52 (n=1156 personnes ≥ 65 ans)

- **Anémie induit une diminution de la force musculaire**

Denny SD Am J Med 2006:119 (n=1744 personnes >71 ans)

- **Surmortalité après 70 ans**
- **Perte d'autonomie et altération des fonctions cognitives**

Anémie chez le patient âgé



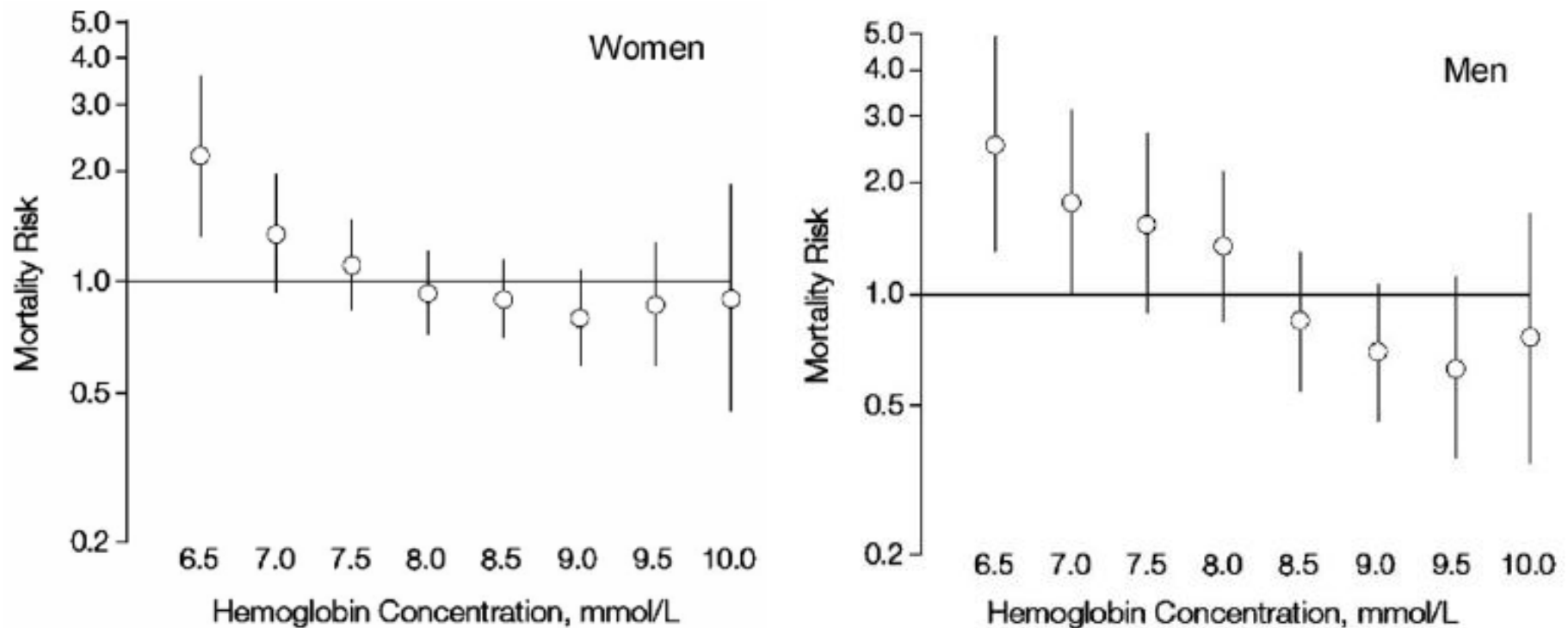
Gain d'**1g/dl d'Hb** = diminution de **45%** du risque de fracture (2)

(1) Dharmarajan et al., Hematology, 2005, Vol. 60, p 24

(2) Dharmarajan et al., J Am Med Dir Assoc, 2004, Vol. 5, p 395-401

Impact de l'anémie chez le patient âgé

▲ Anémie et risque de mortalité N = 1016 âge ≥ 85 ans



Eisenstaedt et al., Blood reviews, 2006, Vol. 20, p 215

Culleton et al., Blood, may 2006, Vol. 107, N°10 p 3844

Traitement transfusionnel

Impact de l'anémie et recommandations transfusionnelles

- Impact de l'anémie : augmente le risque de mortalité

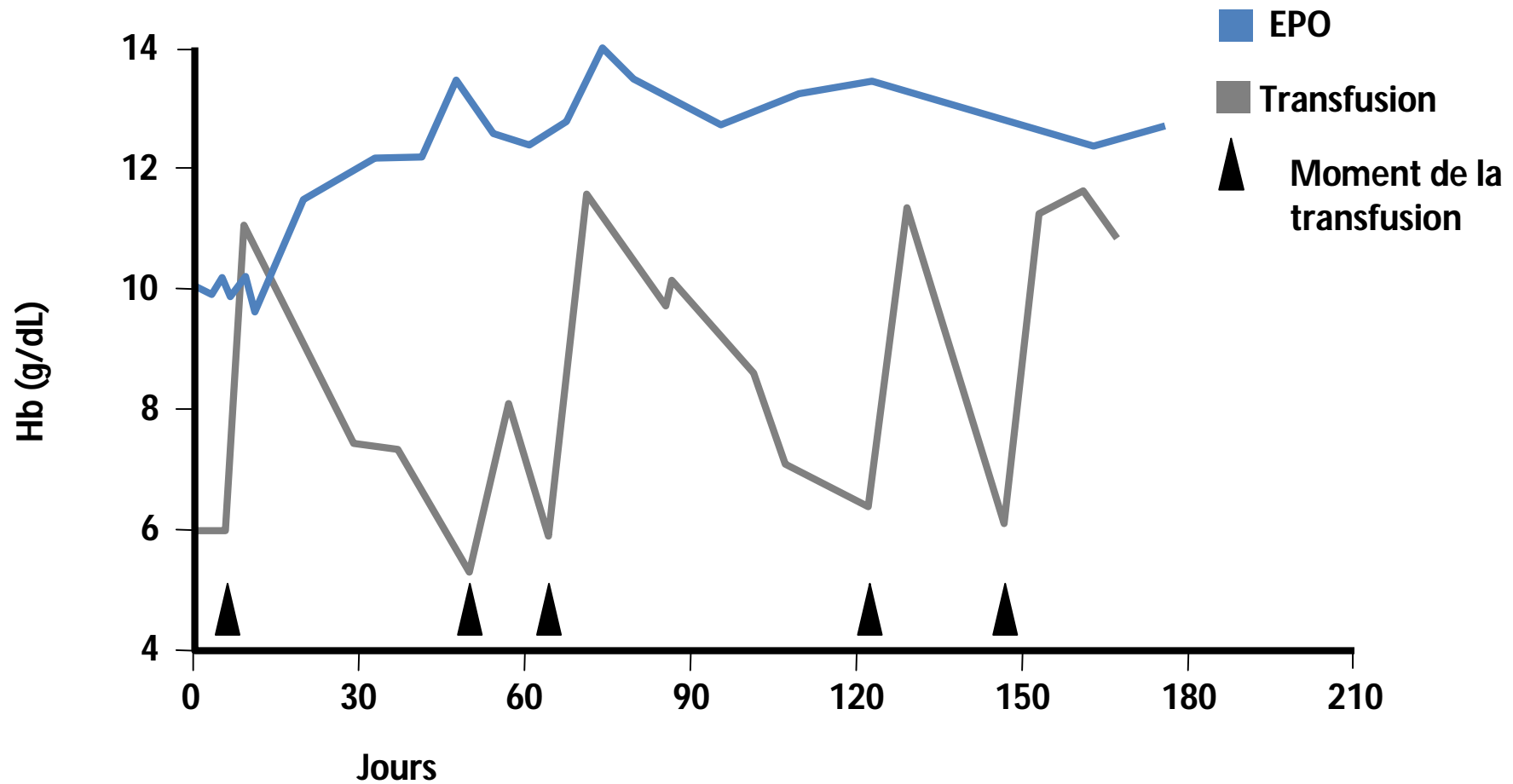
Recommandations ANAES :

- Maintenir un seuil d'Hb > 8 g/dl
- pour les patients > 55 ans : Hb > 9 – 10 g/dl
à adapter selon la tolérance de l'anémie et la fonction cardiaque du patient

Recommandations du GFM :

- Niveau cible post-transfusionnel à atteindre : Hb \geq 11 g/dl
prendre en compte les co-morbidités

Taux d'hémoglobine sous EPO *versus* transfusions

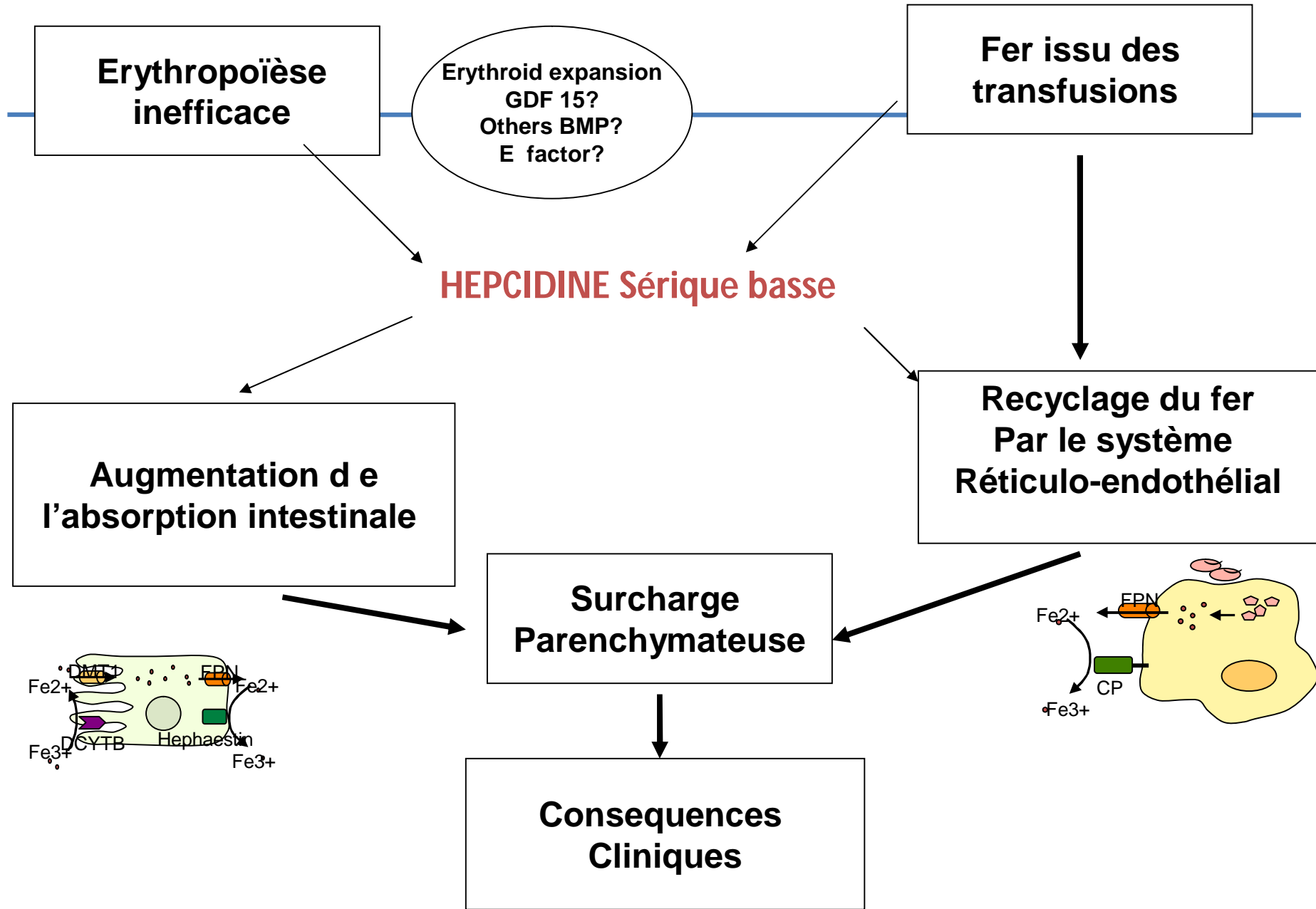


Modalités Transfusions

- Sang phénotypes
- Immunisation 20% des cas (*Stiegler Ann Hematol 2001*)
(*Saif Leuk Lymph 2002*)
- Surcharge volémique et co morbidité
- Obtenir chiffre post transfusionnel > 11g/l
- Coût des transfusions dans les SMD?
 - 4877\$ en moyenne par an aux USA (*Gupta P., Leuk Res. 1999*)
 - 11200 € sur une période de 24 mois en France (*Brechignac, 2004*)
 - 300 € par mois (*Goodman Blood*)

Surcharge en fer et maladies hématologiques

Diseases	Dyserythropoiesis	Incidence (EU)	Clinical Impact
Congenital			
Thalassemia major	++++	++	major
Erythroblastopenia(Blackfan Diamond)	+	+	+++
Congenital Dyserythropoiesis	++++	+	+++
PK and G6PD deficiency	+	++	+
Acquired			
Myelodysplastic syndromes	+ to +++	++++	+
Aplastic anemia	0	+	+?
Off-therapy leukemia, BMT recipients	0	++	+



Transfusions et accumulation du fer

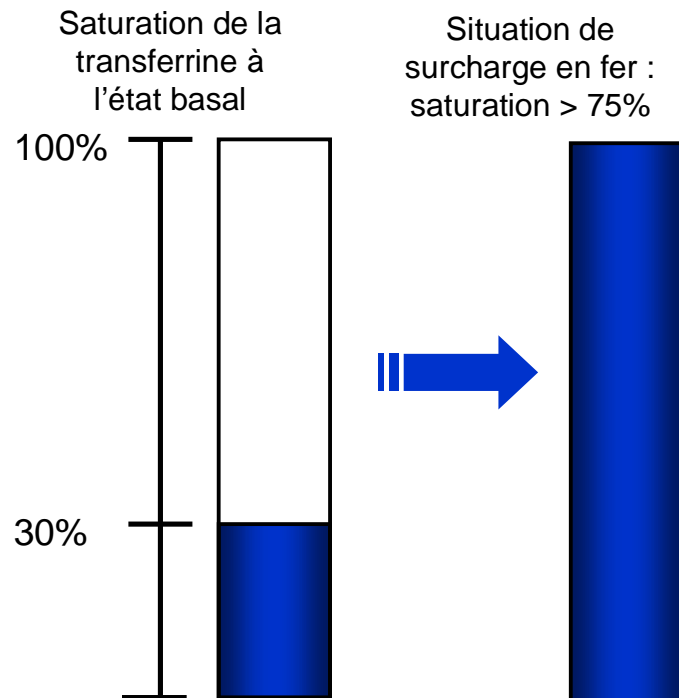
Besoins transfusionnels modérés

	24 unités/an 2 unités/mois	
	≥25 g fer/an	
	Ferritine sérique ~1000 µg/L	
	le mécanisme d'ac physiologique	



Conséquences de la surcharge en fer : risque de lésions tissulaires

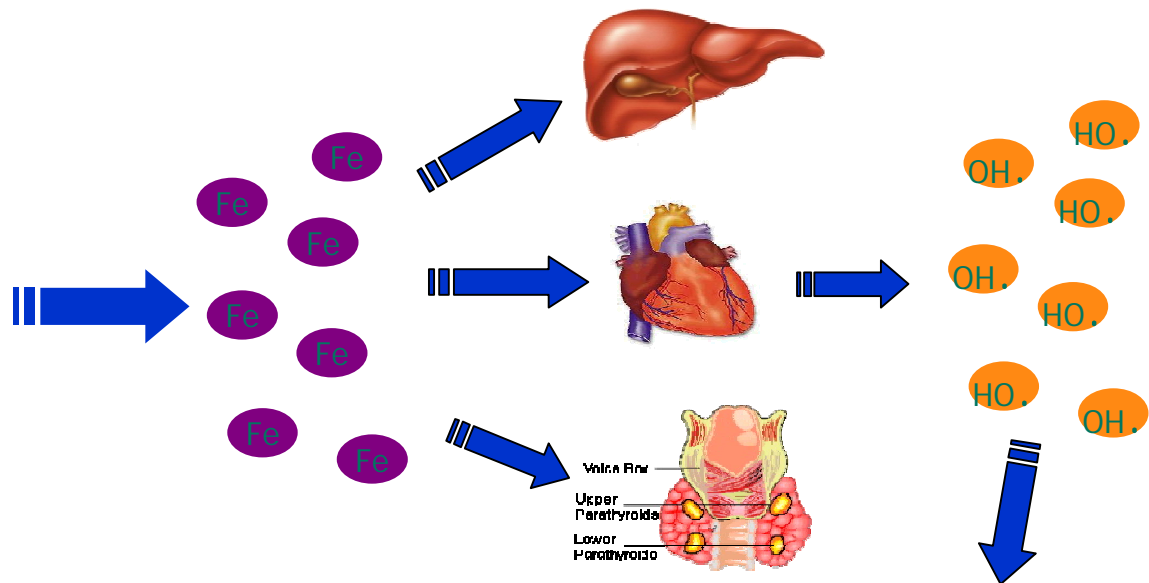
1. Augmentation de la saturation de la transferrine



2. Formation de fer libre plasmatique :
NTBI, LPI*

3. Pénétration du fer libre dans les organes
(non régulée)

4. Formation de radicaux libres



5. Lésions tissulaires
(fibrose, mort cellulaire)

NTBI = non-transferrin-bound iron
LPI : Labile Plasma Iron

Faut-il chélater les patients atteints de SMD de faibles risques ?

- Pas d'essais contrôlés
- Données du métabolisme du fer
- Données biologiques et cliniques rétrospectives des patients atteints de SMD
- Arguments de bénéfice de survie
- Arguments d'amélioration d'hématopoïèse

Conséquences de la surcharge en fer chez les patients SMD

- **Manifestations cliniques**

- Atteinte des organes cibles : foie, cœur,
- Délai d'apparition des complications : < 4 ans

Tenir compte de l'âge des patients SMD et des co morbidités (cardiopathies...)

- **Morbidité :**

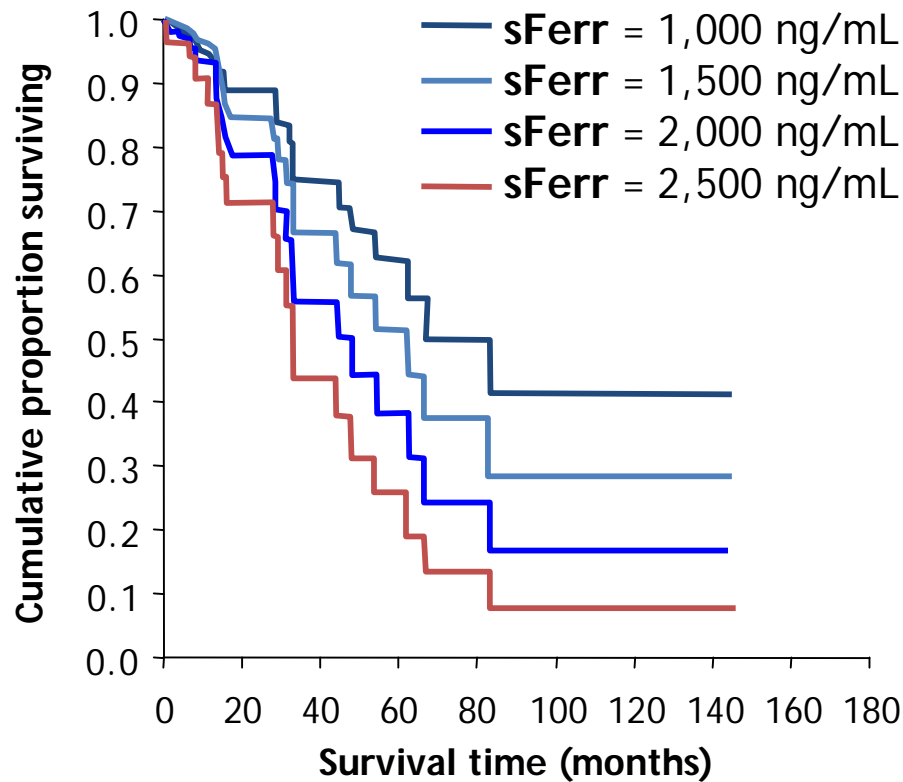
- Ins. Cardiaque : 16-25%
- Diabète : 9-10% (2, 3, 4)

- **Mortalité** : 5 – 25%

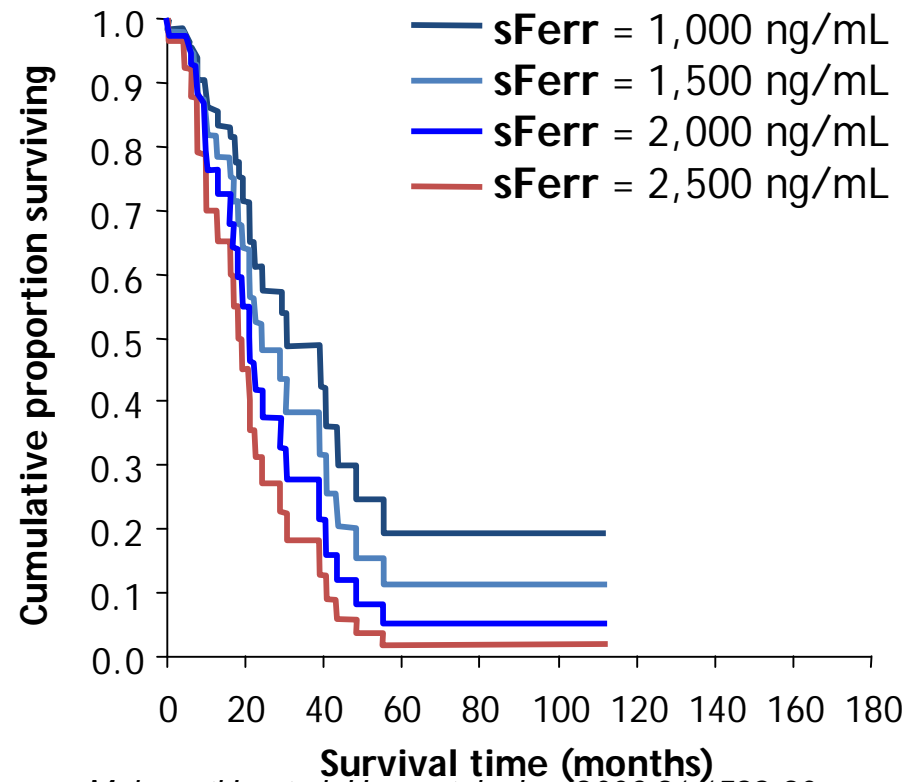
- Complications cardiaques : 24% **(5)**
- Complications hépatiques : 7% **(5)**

Impact de la surcharge en fer sur la survie globale des patients

RA/RARS/5q-
(HR = 1.42, p < 0.001)



RCMD/RCMD-RS
(HR = 1.33, p = 0.07)



Malcovati L, et al. *Haematologica*. 2006;91:1588-90.

Jerez A *Leukemia* 24, 640-642 (March 2010)

Chee CE, *Am J Hematol* 2008

Impact de la ferritine sur la survie

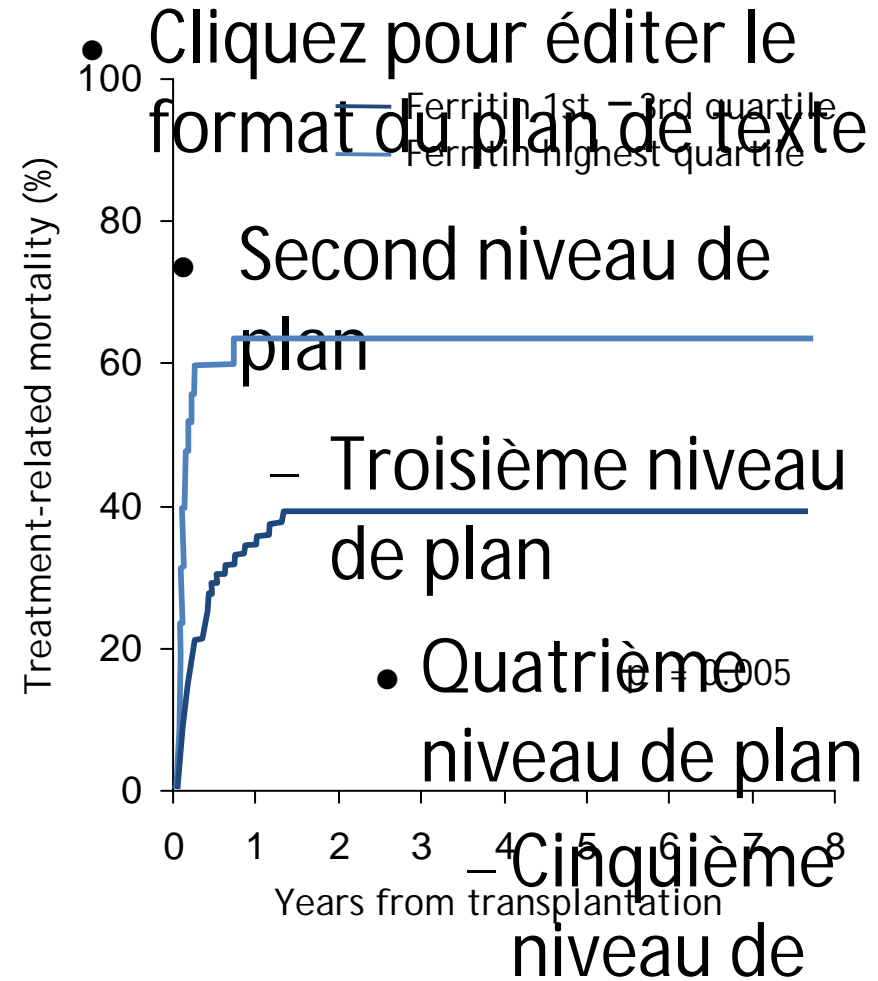
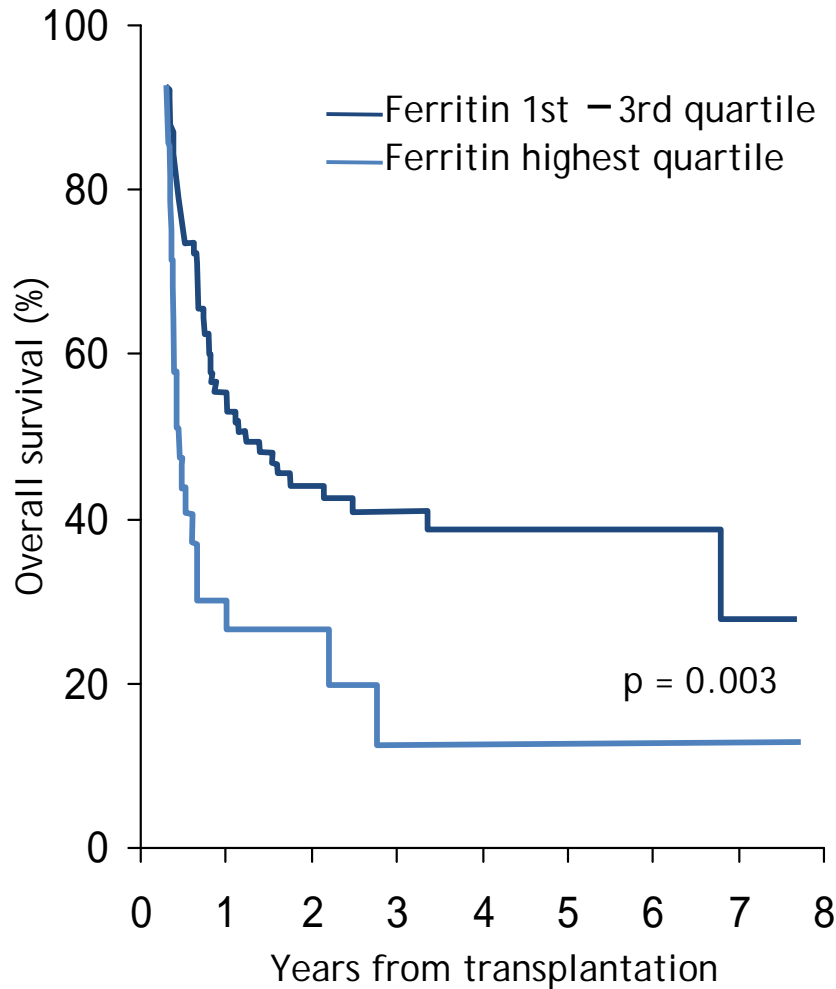
1. **prognostic value of serum ferritin (SF) at diagnosis :**
318 newly diagnosed IPSS lower risk MDS patients (French registry)
 - requiring RBC transfusions
 - Increased baseline SF level (>300ng/ml) correlated with : male gender, more pronounced anaemia, and diagnosis of RARS
- **no negative impact on progression to AML or survival.**

Park Leukemia Research 2011

1. **Neither serum ferritin nor the number of red blood cell transfusions affect overall survival in RARS .**
(median F 567 ng/mL) (24 PRBC mean)

Chee CE, Am J Hematol 2008

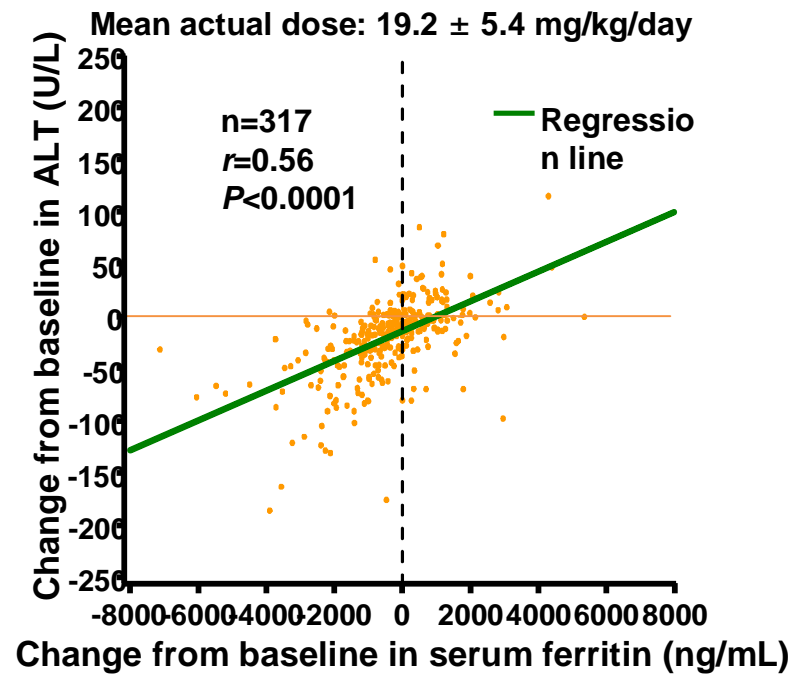
Impact de la surcharge en fer pré-greffe sur la survie globale des patients greffés



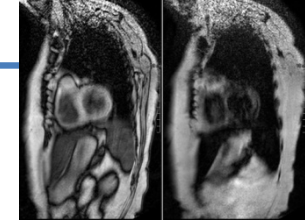
Armand P, et al. *Blood*, 2007;109:4586-8.

Corrélation entre la baisse de la ferritine sérique et l'amélioration des transaminases sous tt chélateur deferasirox (EPIC study)

Analyse à un an de traitement chélateur



Cardiac MRI T2* : clinical impact MDS



⌘ Cardiac MRI T2* is specific of iron overload and not influenced by confounding factors

	n	MRI Tech	Cardiac iron overload (N, %)	PRBC	Message
Jensen PD <i>Blood</i> 2003	14	SIR	11/14 (78%)		Frequent in case of >110PRBC and LIC>300μmol/gdw
Chacko <i>Brit J Haematol</i> 2007	11	T2*	1/11 (9%)	63PRBC	Not clinically relevant
Konen <i>AM J Hematol</i> 2007	10	T2*	0/10 (0%)	90PRBC	Not clinically relevant
Di Tucci <i>Haematologica</i> 2008	27	T2*	3/27(11%)	>290ml/kg	Correlation PRBC and T2*
Roy N <i>Brit J Haematol</i> 2011	43	T2*	(17%) 13/ 43 chelated	64 PRBC	no Correlation PRBC and T2*; AUC Ferritin correlation
Pascal L <i>GFM Leuk research abs t Patras</i>	71	T2*	8/71 (11%)	69	Few patients but clinically relevant - Correlation PRBC and T2*

Impact of iron chelation on survival

Vancouver study

- ^ retrospective : 18/178 MDS ICT (median duration ICT=15 M)
- ^ In low/INT-1 OS was 40 M not reached at 160 M for ICT ($p < 0.03$) (Leitch 2007)

Japan Study

- ^ Retrospective, MDS and others anemia $n = 292$
- ^ 75 deaths (Cardiac and liver 24 % and 7%)
- ^ Ferritin $> 1000 \text{ ng/ml}$ 97% (Takatoku M 2007)

GFM study

non randomized partly Prospective study (30months follow up) ,165 regularly transfused patients , 97 lower risk patients with prognostic factors and comorbidities well defined (IPSS, comorbidities, WPSS) : median 115 Vs 51 Mois ($p = .0001$) *Leuk Research 2010*

German Study

matched study (Düsseldorf MDS Registry) Duration of iron chelation therapy 39 months:
Median survival time: 74 months versus 49 months $p = 0.002$ Fox *et al*ASH2009

Fer et Régulation du cycle cellulaire

- Une surcharge en fer entraîne
 - Augmentation de la croissance tumorale avec surexpression des récepteurs de la transferrine¹
 - Une diminution des BFU-E2
 - 2,35 Vs 10,1 colonies/culture ($p < .004$)
 - Augmentation des radicaux libres oxygénés dans les cellules CD34+ (MDS)³
 - Stress oxydatif
 - Altérations génomiques aboutissant à des délétions et translocations⁴

¹ Calzolari A, et al; *Blood Mol Cells Dis* 2007

² Hartmann J, et al; *Blood* 2008

³ Chan LSA, et al; *Blood* 2008

⁴ Salimyr A, et al; *Cancer Lett*

Fer et Régulation du cycle cellulaire

- Une déplétion en fer entraîne
 - Une diminution de la masse tumorale sur des modèles animaux¹
 - Activité antiproliférative et induction de l'apoptose dans les cellules malignes²
 - Une différenciation des cellules blastiques³
 - Une différenciation des progéniteurs vers la lignée monocytaire/macrophagique⁴

1 Hann HW, et al; Ca,cer Res 1988

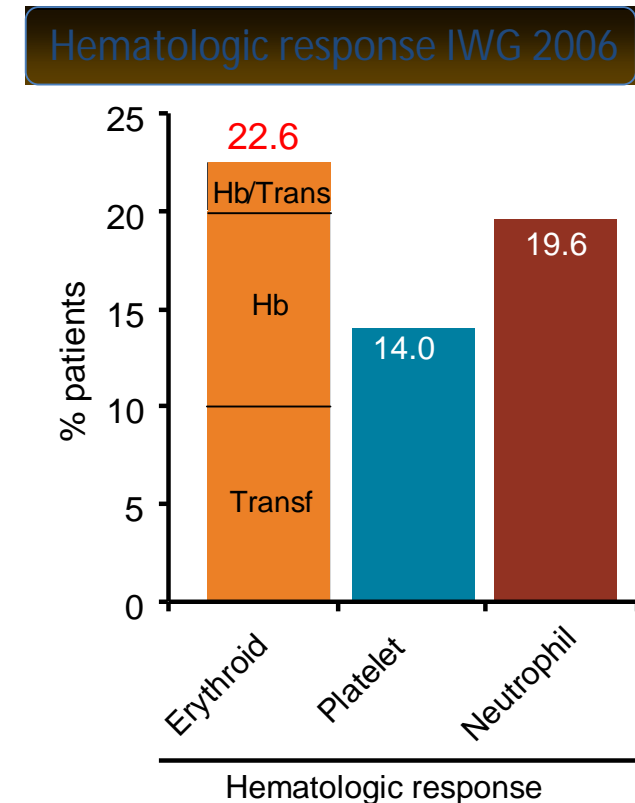
2 Yuan J, et al; Blood 2004

3 Jiang Y, et al; Leukemia 2005

4 Callens C, et al; J Exp Med; 2010

Effets de la Chélation sur l'hématopoïèse

- Amélioration des cytopénies
 - Plusieurs cas rapportés dans la littérature
 - Concerne les 3 lignées, EPIC study¹
- Post hoc analysis of 341 MDS patients
- Deferasirox initiated at 20 mg/kg/day; adjusted up to 40 mg/kg/day
 - Plusieurs mécanismes possibles
 - Réduction du stress oxydatif (ROS)²
 - Inhibition de la voie NF-KB³
 - Différentiation cellulaire et des progéniteurs⁴
 - Augmentation du taux d'EPO⁵



¹JN Gattermann *Leukemia Research* 2011

²Rachmilewitz E, et al; *Blood* 2008

³Messa E, et al; *Haematologica* 2010

⁴Callens C, et al; *J Exp Med* 2010

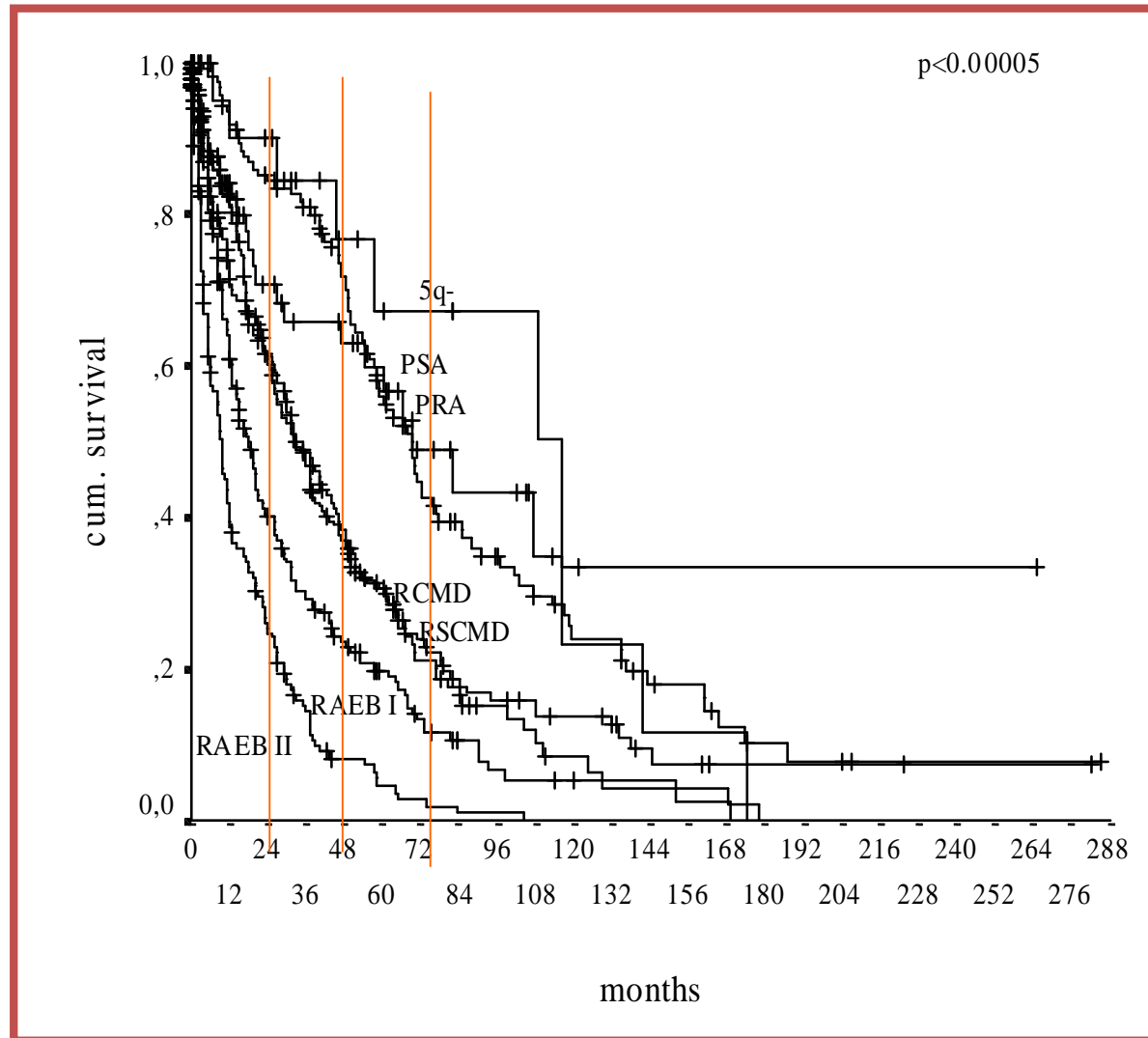
⁵Ren X, et al; *J Appl Physiol* 2000

QUI Chélaté?

Consensus

- SMD régulièrement transfusés
 - Candidat à une allogreffe
 - Ferritine supérieure à 1000 ng/ml et ou présence de signes clinique de surcharge en fer
 - Nombre de CE 20-50 ?
 - AR ARSI 5q-
 - IPSS faible ou int 1
 - SMD non évolutifs sans co morbidité majeure limitant l'espérance de vie
 - Intensité de la chélation en fonction âge et IPSS
- Cliquez pour éditer le format du plan de texte
 - Second niveau de plan
 - Troisième niveau de plan
 - Quatrième niveau de plan
 - Cinquième niveau de plan

Validation of the WHO Classification (Düsseldorf group)



Comment chélaté?

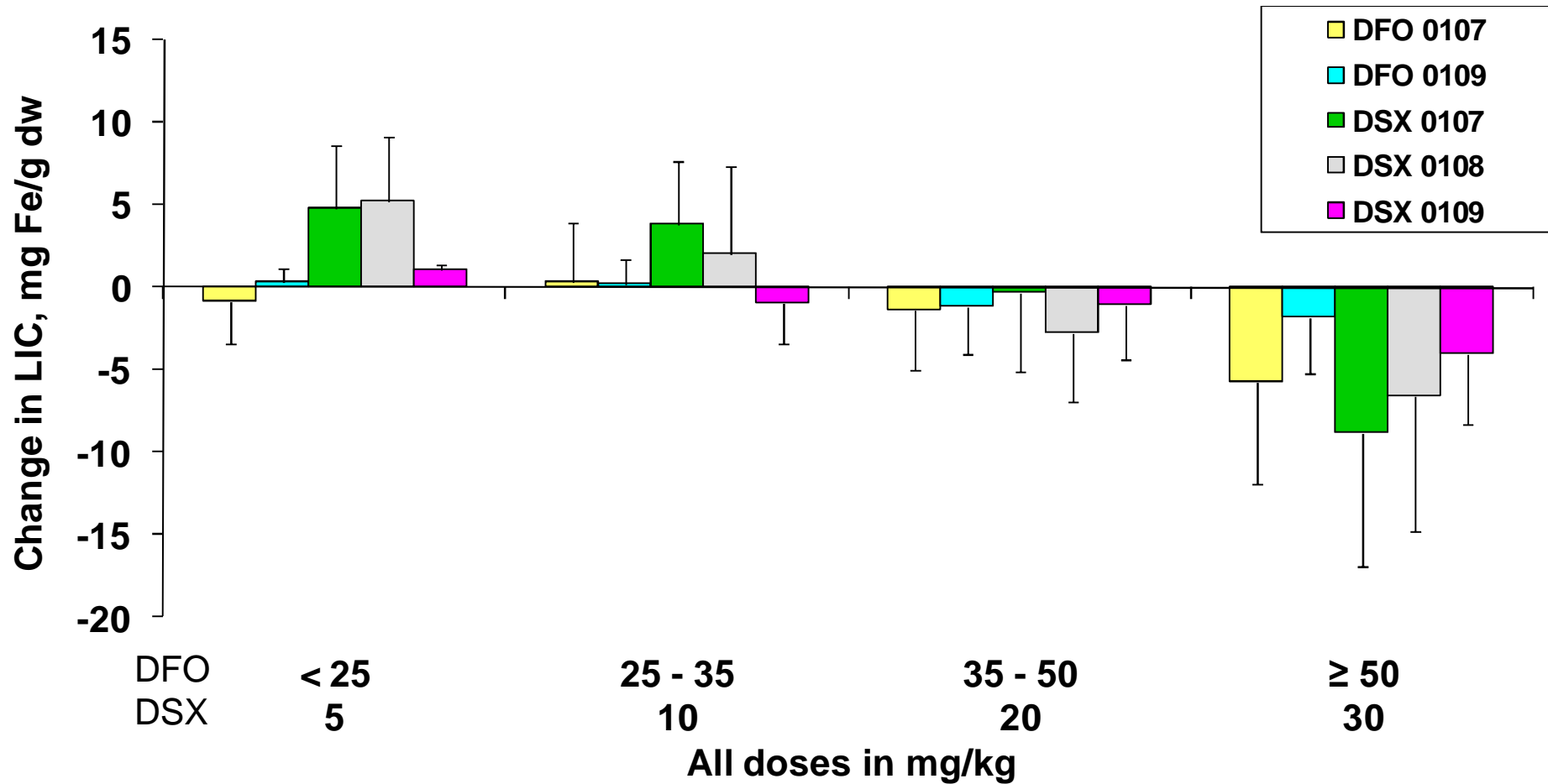
Caractéristiques des traitements chélateurs

	Desferal® 1,2	Deferiprone 3,4	Deferasirox 5,6
Dose (mg/kg/j)	25-60	75	20-30
Voie d'administration	s.c., i.v. (8-12 heures, 5 j/sem)	Orale 3 prises par jour	Orale 1 prise par jour
Demi-vie	20-30 minutes	3-4 heures	8-16 heures
Excrétion	Urinaire, fécale	Urinaire	Fécale
Principaux Effets secondaires	réactions locales, troubles ophtalmologiques et auditifs, Observance ??	agranulocytose, neutropénie, arthralgie, augmentation des enzymes hépatiques	gastro-intestinaux, rash, augmentation de la créatinine
Indications	Seul (tolérance et observance?) Association DFO + dextran	CI DFO β-Thalassémie majeure Tt ref en cas d'atteinte cardiaque en association DFO	Beta thal >6ans CI DFO: SMP, autres anémies >6ans

1Olivieri NF, et al. Blood. 1997;89:739-61. 2Deferoxamine [package insert]. Novartis; 2002. 3Kushner JP, et al. Hematology. 2001;47-61. , 4Deferiprone [Apotex Europe Ltd; 1999. 5Cappellini MD, et al. Blood. 2006;107:3455-62. 6Deferasirox Novartis; 2005.

Une Très bonne Efficacité quelque soit la pathologie

Deferasirox : LIC



DFO, deferoxamine; DSX, deferasirox.

Porter J European J Haematol 2008
 Piga A Haematologica 2006
 Vichinski Br J Haematol 2007

Une Tolérance acceptable mais variable selon les pathologies (Epic Study)

	Thalassemia (n=1115)	MDS (n=341)	AA (n=116)	SCD (n=80)	Rare anemias (n=43)	Others (n=49)	All Patients (n=1744)
Discontinued treatment, n	105	166	28	17	13	26	355
Adverse event, n	39	78	13	2	8	13	153
Consent withdrawn, n	28	33	6	7	1	2	77
Unsatisfactory Therapeutic Effect, n	13	6	0	0	1	0	20
Lost to follow-up, n	6	2	1	1	0	0	10
Death*, n	4	26	5	0	2	5	42
No longer requires study drug	2	8	2	1	0	2	15
Other, n	13	13	1	6	1	4	38
Patients completed, n	1010	175	88	63	30	23	1389

Surveillance SMD chélatés

● Suivi de la surcharge en fer

● Au diagnostic, puis à intervalle régulier, selon le rythme transfusionnel

● En pratique :

- Rythme transfusionnel

- Ferritinémie tous les 3 mois pour les patients régulièrement transfusés

- Evaluation de la surcharge organique par IRM cardiaque et hépatique

- Evaluation des fonctions cardiaques et hépatiques

● Suivi traitement chélateur

- Deferasirox Exjade (uree creat, ferritine, TGO, TGP, gamma GT, bil, proteinurie)

- Deferiprone (Nf Hebdomadaire)

Conclusions

La surcharge en fer post transfusionnelle a un impact négatif dans l'évolution des SMD faibles risques

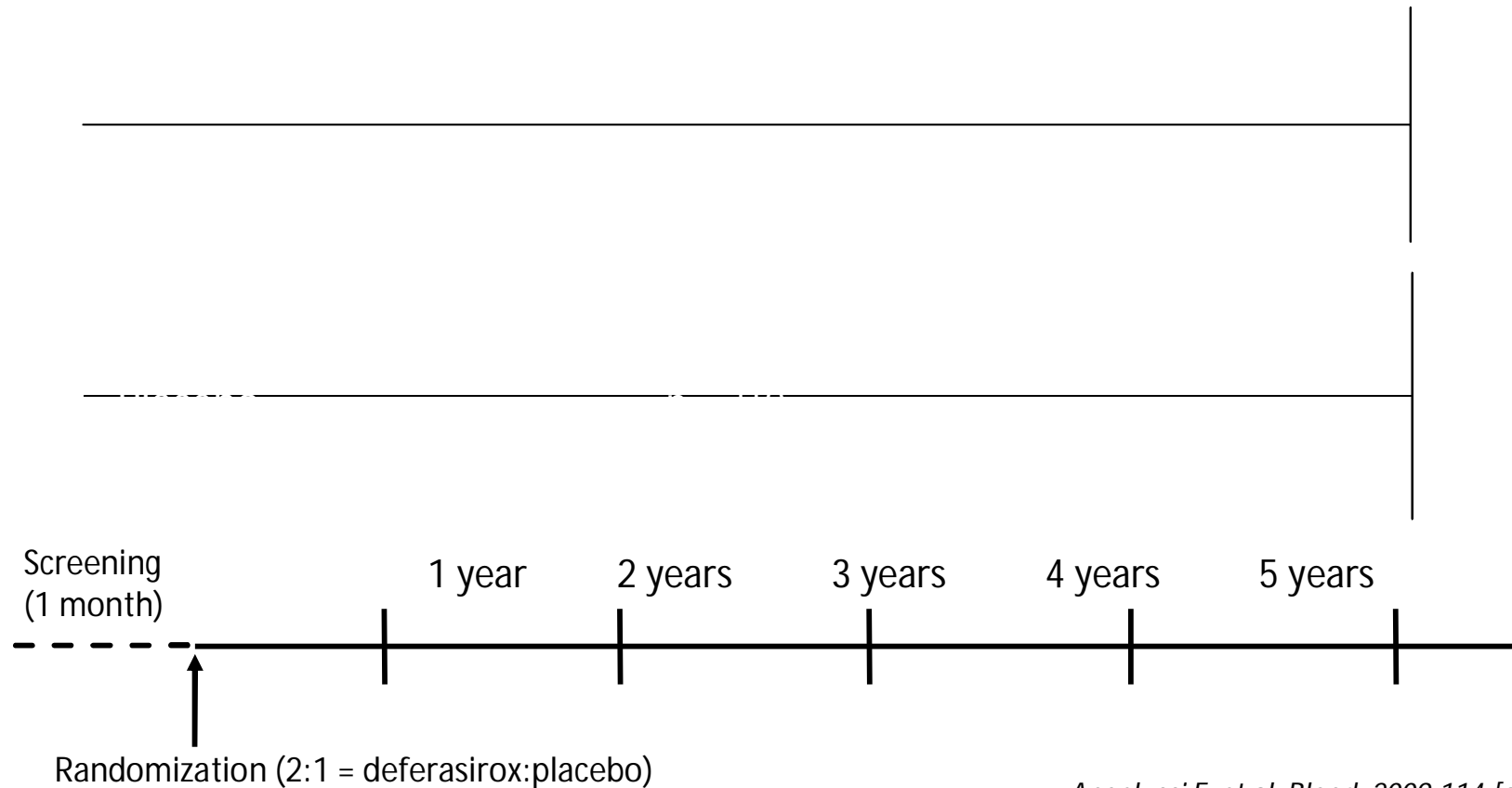
Nécessite d e préciser l'amplitude et les mécanismes (hématopoïèse, surcharge en fer, co morbidités)

Traitement chélateur préventif indiqué pour tous les SMD régulièrement transfusés de faible risque avec survie prolongée

Nécessité d'affiner les indications : âge, Rapport cout bénéfice , effet II, etc

TELESTO : A prospective study of deferasirox in MDS: study design

- Prospective, multicentre study to investigate the clinical benefit of chelation therapy with deferasirox in 630 MDS patients
- Primary study end-point: event-free survival (death, cardiac and hepatic non-fatal events)



Essai de phase I / II évaluant l'association deferasirox, vitamine D et azacytidine dans le traitement des syndromes myelodysplasiques de haut risque (IPSS intermediaire-2 ou élevé)

MDS int 2, HR

- 41 patients
- 6 mois de traitement et 1 an de suivi

Objectif principal :

- Pour la partie phase I : Escalade de dose ☐ Déterminer la tolérance de l'association Deferasirox – Vitamine D – Azacytidine dans le traitement des SMD de haut risque.
- Pour la partie phase II : évaluer le taux de réponse (défini selon les critères IWG2006) (1)
- Début de l'étude : fin 2011

Investigateur Coordonateur
Olivier Hermine
Groupe français de myélodysplasies
P Fenaux

<http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/FR/HemoCalc15.html>

<http://oernst.f5lvg.free.fr/liver/iron.html>

Calcul de la charge hépatique en fer par IRM (1,5 Tesla)

Patient:

Saisissez la valeur moyenne des ROIs, trois pour le foie et deux pour les muscles paraspiniaux droit et gauche. Ne rentrez pas les décimales !

TR / TE / PA*	Foie (1)	Foie (2)	Foie (3)	Muscle (1)	Muscle (2)
T1 : GRE 120 / 4 / 90°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DP : GRE 120 / 4 / 20°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
T2 : GRE 120 / 9 / 20°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
T2+ : GRE 120 / 14 / 20°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
T2++ : GRE 120 / 21 / 20°	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Utilisez Internet Explorer si rien ne s'affiche en dessous quand vous cliquez !

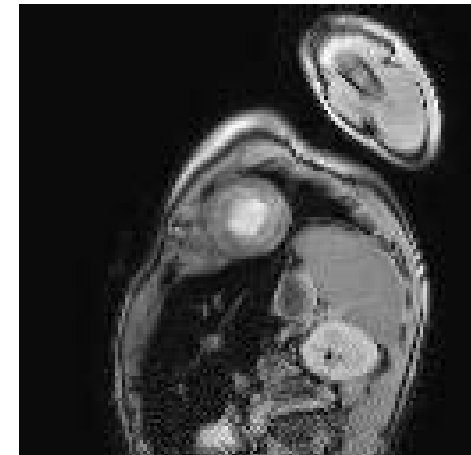
Form1

MEASUREMENT OF HIGH LIVER IRON CONCENTRATION (LIC)
with a routine MR scan at 1.5 T (TR/TE/angle: 48ms / 1.8ms / 60°)

Liver signal intensity Muscle signal intensity

Liver Iron Concentration $\mu\text{mol/g dw}$ Liver Iron Concentration mg/g dw

D. ERNST, C ROSE Freeware



LIC < 300 $\mu\text{mol/g dw}$

LIC > 300 $\mu\text{mol/g dw}$ up to 800

Cardiac T2*

MRI Study (GFM)

Ranks			
	catégories	N	Mean Rank
	- de 50CE	<i>18</i>	<i>44,78</i>
Valeur du T2* cardiaque en ms IRM1	entre 50 et 150 CE	<i>33</i>	<i>32,53</i>
	+ de 150 CE	<i>16</i>	<i>24,91</i>
	Total	<i>67</i>	

• niveau de
kruskal wallis sur ces 3 catégories $p = 0.010$

• Quatrième

Corrélation entre insuffisance cardiaque sévère (FEVG<35%) et surcharge myocardique en fer (pas avec FE)

		Myocardial Iron Overload (Cardiac T2* \leq 20ms)		Total
		Yes	No	
Severe cardiac failure (LVEF \leq 35%)	Yes	3	1	
	No	8	45	
Total		11	46	57

Fisher t test p=0,02

Le fer libre plasmatique ou NTBI : Non-Transferrin Bound Iron

Présent dans le sérum lorsque la saturation de la transferrine > 80 %

Deux composants:

une fraction facilement chélatable

une fraction qui doit être mobilisée avant d'être chélatable

En pathologie, la fraction importante est celle capable de diffuser à travers les membranes et de participer à la surcharge du foie, du cœur et du pancréas

LPI : labile plasma iron

Pénètre dans les cellules
Forme redox-active
Accessible à la chélation

