



Évaluation et prise en charge de la surcharge en fer post-greffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Aurélien Jaspers¹, Salaheddine Bouhya², Stéphanie Belaiche³, Patrice Chevallier⁴, Eric Hermet⁵, Carole Hospital-Gustems⁶, Mauricette Michallet⁶, Fanny Rialland⁷, Olga Samsonova⁶, Anne Sirvent⁸, Ibrahim Yakoub-Agha⁹, Pierre-Simon Rohrlach¹⁰, Yves Beguin¹

Reçu le 16 août 2016

Accepté le 1^{er} septembre 2016

Disponible sur internet le :

11 novembre 2016

1. CHU de Liège, service d'hématologie clinique, 4000 Liège, Belgique
2. CHRU de Montpellier, département d'hématologie clinique, 34295 Montpellier, France
3. CHRU de Lille, institut de pharmacie, 59037 Lille, France
4. CHU de Nantes, service d'hématologie clinique, 44093 Nantes, France
5. CHU de Clermont-Ferrand, service d'hématologie clinique adulte, 63100 Clermont-Ferrand, France
6. Centre hospitalier Lyon-Sud, service d'hématologie, 69310 Pierre-Bénite, France
7. CHU de Nantes, service d'hématologie et oncologie pédiatriques, 44093 Nantes, France
8. CHRU de Montpellier, département d'onco-hématologie pédiatrique, 34295 Montpellier, France
9. CHU de Lille, université Lille 2, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France
10. CHR de Nice, service d'hématologie clinique, 06202 Nice, France

Correspondance :

Yves Beguin, CHU Sart-Tilman, université de Liège, département d'hématologie, 4000 Liège, Belgique.
yves.beguin@chu.ulg.ac.be

Mots clés

Greffe

Surcharge martiale

Saignée

Chélation

■ Résumé

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) a organisé à Lille en septembre 2015 les sixièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe. Le but de ces ateliers est de proposer une attitude consensuelle après analyse des résultats des études publiées. Dans cet atelier, nous abordons l'impact, les méthodes d'évaluation et le traitement de la surcharge martiale post-greffe.

Keywords

Transplantation

Iron overload

Phlebotomy

Chelation

■ Summary

Assessment and management of post-transplant iron overload: Guidelines of the Francophone Society of Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

To harmonize clinical practice in hematopoietic stem cell transplantation, the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC) set up the sixth annual series of workshops which brought together practitioners from all member centers and took place in September 2015 in Lille. The main aim of this session was to describe the impact, evaluation and treatment of post-transplant iron overload.

Introduction

La surcharge en fer post-transfusionnelle est relativement fréquente dans le contexte de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). En effet, les besoins transfusionnels sont importants lors de la prise en charge initiale de l'hémopathie et avant la récupération hématologique après greffe de CSH. Un culot de globules rouges (GR) contient 200 mg de fer. La quantité totale de fer présente dans l'organisme normal est de 3-4 g alors que l'élimination physiologique est de seulement 1 mg/j [1]. Une surcharge martiale post-transfusionnelle cliniquement significative est évoquée après transfusion de plus de 20 concentrés de globules rouges (CGR) (à savoir 4 g de fer) et/ou lorsque la ferritinémie est supérieure à 1000 ng/mL. Nous n'aborderons pas les autres causes d'hyperferritinémie (inflammation secondaire aux infections post-greffe, à la maladie du greffon contre l'hôte, toxicité, infection ou complication hépatique).

La surcharge martiale est potentiellement une source de toxicités organiques après greffe de CSH, similaires à celles rencontrées dans l'hémochromatose primitive, que ce soit à court, moyen ou long terme : perturbations hépatiques, insuffisances endocriniennes (thyroïde, diabète, gonade...), dysfonction cardiaque, risque infectieux (bactéries, champignons) [2]. Néanmoins, les données dans la littérature concernant les complications à long terme post-allogreffe de CSH sont limitées [3], particulièrement dans les populations pédiatriques [2]. De nombreux articles rapportent qu'une hyperferritinémie supérieure à 1000 ng/mL en pré-greffe est associée à une moins bonne survie, un risque accru de mortalité liée au traitement et en particulier de VOD et d'infection (mais pas de GVH), et potentiellement à un risque accru de rechute après greffe [4-7]. De plus, il a été récemment démontré que l'hyperferritinémie post-greffe (observée chez 30-50 % des patients [8]) aurait également un impact pronostique négatif [9]. Cependant, l'hyperferritinémie n'est pas spécifique de la surcharge en fer, elle peut être retrouvée dans d'autres situations telles que l'inflammation, la cytolysse hépatique, l'insuffisance rénale... La mesure par IRM de la charge hépatique en fer est corrélée à la quantité de fer de l'organisme [10]. Pourtant, cette mesure est beaucoup moins prédictive du devenir post-greffe que l'hyperferritinémie [11], suggérant que l'impact pronostique de l'hyperferritinémie sur les résultats post-greffe proviendrait d'autres facteurs associés (inflammation, cytolysse hépatique secondaire...) et pas uniquement de la surcharge en fer.

Même si certains auteurs ont démontré que l'impact négatif d'une hyperferritinémie pouvait subsister en post-greffe [9], il n'existe aucun consensus quant au traitement de cette surcharge en fer. Une série d'études (la plupart prospectives) ont analysé l'impact des saignées dans le traitement de cette surcharge en fer post-greffe, particulièrement chez des patients atteints d'hémoglobinopathies [12-25]. Celles-ci sont résumées dans le [tableau IA](#). Une autre approche thérapeutique est la

chélation du fer ; les principales études étudiant l'intérêt des chélateurs du fer dans la surcharge martiale après greffe de CSH sont reprises dans le [tableau IB](#) [16,21,26-35].

Les questions auxquelles l'article cherche à répondre sont :

- quel est l'impact de la surcharge martiale préexistante à l'allogreffe, quels sont les examens d'évaluation pré-greffe recommandés ?
- quels sont les examens nécessaires pour déterminer et suivre une surcharge martiale, à quel moment ?
- quelles sont les mesures de prévention et de traitement de la surcharge martiale ?
- quelle est la place des saignées, des chélateurs du fer et de l'érythropoïétine dans le traitement de la surcharge martiale ? Quelles en sont les modalités pratiques ?

Méthodologie

Une revue de la littérature a été réalisée pour chacune des questions posées. Les définitions de niveau de preuve utilisés sont celles recommandées par l'Infectious Diseases Society of America [36] et utilisées par la Conférence européenne sur les infections dans les leucémies (ECIL) depuis 2009.

Recommandations

Prévention de la surcharge en fer

En pré-greffe

Le meilleur moyen de prévenir l'apparition d'une surcharge en fer pré-greffe est de diminuer au maximum le nombre de transfusions avant la greffe. Un seuil transfusionnel inférieur à 8 g/dL est recommandé, avec des exceptions en cas de cardiopathie sous-jacente, signes d'intolérance à l'anémie, particulièrement chez le patient âgé (BIII). Il est également possible de réduire les besoins transfusionnels en ne transfusant qu'un seul culot de GR à la fois si l'Hb est entre 7 et 8 g/dL (BII) [37]. Par ailleurs, une chélation est recommandée chez les patients régulièrement transfusés, selon leurs pathologies : hémoglobinopathies (AIII), Blackfan-Diamond, syndromes myélodysplasiques (SMD) avec longue période d'attente avant greffe (BII), aplasie médullaire (CIII) ; si possible avec un objectif de ferritine inférieur à 1000 ng/mL (AII pour les thalassémies, CIII pour les autres). De plus, chez des patients transfusion-dépendants et pour lesquels le délai prévu avant la greffe est inférieur à quelques mois, il vaut mieux ne pas retarder la greffe, afin de limiter le nombre de transfusions (CIII). Le traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) est une option à envisager dans les lymphomes ou myélomes (en cours de chimiothérapie) (AI) et les SMD de faible risque (AI pour la diminution des transfusions mais AII pour la surcharge en fer).

En post-greffe

Après la greffe de CSH, il est également possible de minimiser les transfusions : en utilisant un seuil transfusionnel inférieur à 8 g/dL d'Hb (avec les mêmes exceptions évoquées

TABLEAU IA

Études analysant l'impact des saignées (tableau IA) et des chélateurs du fer (tableau IB) dans la surcharge en fer post-greffe

Étude	Type d'étude	Nb de patients	Type de greffe	Maladie	Critères d'inclusion	Saignées	Initiation (I) et durée (D) des saignées	Principaux résultats
Angelucci et al., 1997 [12]	Prospective	41	Allogreffe	Thalassémie majeure	Ferritine > 2000 ng/mL Surcharge hépatique modérée/sévère (biopsie)	6 mL/kg toutes les 2 semaines	I > 2 ans post-greffe D 35 ± 18 mois	<ul style="list-style-type: none"> ↘ ferritine de 2587 à 417 ng/mL (médiane) ↘ Tsat de 90 à 50 % ↘ LIC de 20,8 à 4,2 mg/gps ↘ transaminases > 50 %
Mariotti et al., 1998 [13]	Prospective	32	Allogreffe	Thalassémie majeure	Ferritine > 2000 ng/mL Surcharge hépatique modérée/sévère (biopsie)	6 mL/kg toutes les 2 semaines	I > 2 ans post-greffe D 46 ± 23 mois	<ul style="list-style-type: none"> Amélioration de fonction cardiaque ↘ ferritine de 5422 à 2428 ng/mL après 8 mois et à 640 ng/mL à la fin de l'étude (moyenne) ↘ LIC de 22,8 à 17,7 après 8 mois et à 5,9 g/gps à la fin de l'étude (moyenne)
Lichtmann et al., 1999 [14]	Rétrospective	5	Autogreffe, allogreffe	LAM, Hodgkin	Ferritine élevée (1147-9942 ng/mL)	ND	I > 1 an post-greffe Objectifs : ferritine et Tsat normales	Normalisation de la ferritine et de la Tsat
Angelucci et al., 2000 [15]	Prospective	48	Allogreffe	Thalassémie majeure	Ferritine > 2000 ng/mL Surcharge hépatique modérée/sévère (biopsie) Pas de cirrhose	6 mL/kg toutes les 2 semaines	I 4,3 ± 2,7 ans post-greffe Objectif : ferritine < 250 ng/mL et Tsat < 50 %	<ul style="list-style-type: none"> ↘ ferritine de 1498 à 110 ng/mL ↘ Tsat de 87 à 23 % ↘ LIC de 10,8 à 1,1 mg/gps (médiane)
Li et al., 2000 [16]	Prospective	14	Allogreffe	Thalassémie majeure	Tôt après la greffe Pas de complication Hb > 10 g/dL	10 mL/kg toutes les 4 semaines	I 3 mois post-greffe Objectif : ferritine < 500 ng/mL (D 407 jours)	<ul style="list-style-type: none"> ↘ ferritine (de 2453 à 588 ng/mL) ↘ tests hépatiques Aussi efficace que la deferoxamine
Butt et Clark, 2003 [17]	Prospective	10	Autogreffe, allogreffe	LAM	Ferritine > 2000 ng/mL	ND	I > 3 ans après indépendance transfusionnelle	<ul style="list-style-type: none"> ↘ ferritine de 3245 à 631 ng/mL (de 1181 à 701 ng/mL chez les patients non saignés) Diminution plus lente

TABLEAU IA (suite)

Étude	Type d'étude	Nb de patients	Type de greffe	Maladie	Critères d'inclusion	Saignées	Initiation (I) et durée (D) des saignées	Principaux résultats
								(NS) si hétérozygote C282Y
Franchini et al., 2004 [18]	Prospective	26	Allogreffe	Leucémies aiguës	2 ans post-greffe Rémission complète	350 mL par semaine	I 26-96 mois post-greffe Objectif : ferritine < 250 µg/L et Tsat < 45 %	↘ ferritine de 1727 à 93 ng/mL ↘ Tsat de 55 à 23 % 37 saignées en moyenne
Kamble et al., 2006 [19]	Rétrospective	6	Allogreffe	LAM, SMD, LMC	GVH active Ferritine et Tsat élevées Tests hépatiques perturbés	350-500 mL toutes les 1-2 semaines rhEPO 40 000 U/semaine ou DA 200 µg/2 semaines si Hb < 11 g/dL	I post-greffe Objectif : ferritine < 240 ng/mL	Normalisation des tests hépatiques (médiane 7 mois) Normalisation de la ferritine (médiane 11 mois)
Jastaniah et al., 2008 [20]	Prospective	5 enfants	Allogreffe	Anémie falciforme, thalassémie majeure	ND	ND	I post-greffe	Ferritine et LIC normalisées après approximativement 40 mois post-greffe (+ rapide et plus complète comparé aux patient non saignés)
Majhail et al., 2010 [21]	Prospective	8	Allogreffe	LAM, SMD, lymphome, myélofibrose primitive	Ferritine > 1000 ng/mL et LIC > 5 mg/gps (IRM)	500 mL toutes les 2-4 semaines	I > 1 an post-greffe Objectif : ferritine < 300 ng/mL	↘ ferritine Amélioration des fonctions organiques chez 3/4 pts sans lésion organique terminale
Busca et al., 2010 [22]	Prospective	19	Allogreffe	LAM, SMD, lymphome, autres hémopathies malignes	Ferritine > 1000 ng/mL et LIC > 1 mg/gpm	350-500 mL toutes les 1-2 semaines	I > 3 mois post-greffe Objectif : ferritine < 500 ng/mL	13/19 patients ont atteint la cible (médiane 16 saignées) ↘ ferritine (de 459 à 373 ng/mL) ↘ LIC (de 1,4 à 0,6 mg/gpm) Retrait cumulé de fer : 2392 mg (médiane)
Eisfeld et al., 2012 [23]	Prospective	61	Allogreffe	LAL, LAM, SMD, LMC,	Ferritine > 1000 ng/mL (sans CRP)	150-300 mL toutes les 2 semaines Pas d'ESA	I 18 (3-52) mois post-greffe	Après 9 (3-23) saignées ↘ ferritine (de 1697 à 1046 ng/mL)

TABLEAU IA (Suite)

Étude	Type d'étude	Nb de patients	Type de greffe	Maladie	Critères d'inclusion	Saignées	Initiation (I) et durée (D) des saignées	Principaux résultats
				autres hémopathies	Rémission complète Hb > 8 g/dL			↗ Hb (12 à 12,6 g/dl) ↘ tests hépatiques, mais pas en parallèle de la ↘ ferritine
Hsieh et al., 2014 [24]	Prospective	15	Allogreffe	Anémie falciforme	Ferritine > 1000 ng/mL	ND	I 3-6 mois post-greffe Objectif : ferritine < 300 ng/mL	7/15 patients ont atteint la cible
Panch et al., 2015 [25]	Rétrospective	67	Allogreffe	AA, anémie falciforme, SMD, autres hémopathies	Hb > 10 g/dL	200-500 mL (max. 10,5 mL/kg) toutes les 1-6 semaines ESA si Hb < 11 g/dL	I 6 (1-67) mois après indépendance transfusionnelle Objectif : ferritine < 300 ng/mL	Nb de saignées 13 (1-89) ~50 % pts ont complété le programme ↘ ferritine (de 1950 à 446 ng/mL), ↘ Tsat (de 55 à 21 %), enzymes hépatiques ~50 % pts n'ont pas complété le programme mais ont eu > 5 saignées ↘ ferritine (de 3134 à 1091 ng/mL), ↘ Tsat (de 60 à 31 %), enzymes hépatiques

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LMC : leucémie myéloïde ; GVH : maladie du greffon ; ND : non disponible.

TABLEAU IB

Études analysant l'impact des saignées (tableau IA) et des chélateurs du fer (tableau IB) dans la surcharge en fer post-greffe

Étude	Type d'étude	Nb de patients	Type de greffe	Maladie	Critères d'inclusion	Chélation	Initiation (I) et durée (D) de la chélation	Principaux résultats
Gaziev et al., 1995 [26]	Prospective	15	Allogreffe	Thalassémie majeure	Allogreffe pour thalassémie	Deferoxamine IV 40 mg/kg/j	I avant et pendant la greffe : de j-9 à j+60, ou de j-9 à j-2 et de j+28 à j+60	Comparé à des contrôles Prise de greffe, aGVHD et infection similaires ↘ ferritine au j180 (2081 vs 4187 ng/mL), différence persistante jusqu'à 4 ans post-greffe
Chueh et al., 2012 [27]	Prospective	18 enfants	Tandem chimio intensive/ autogreffe	Neuroblastome, tumeur cérébrale	Ferritine > 1000 ng/mL	Deferasirox 25 mg/kg/j	I avant la greffe D 86 jours (30-218 j)	Comparé à des contrôles ↘ ferritine avant greffe (1268 vs 1828 ng/mL) ↘ incidence MVO ↗ dysfonction rénale
Armand et al., 2013 [28]	Prospective	5	Allogreffe	SMD, leucémie aiguë	Ferritine > 1000 ng/mL et LIC > 5 mg/gps (IRM)	Deferoxamine 50 mg/kg/j	I 2-4 semaines avant greffe jusqu'à la greffe	↘ ferritine à 901 ng/mL 100 % survie globale sans progression à 2 ans
Giardini et al., 1995 [29]	Prospective	18	Allogreffe	Thalassémie majeure	Ferritine > 2000 ng/mL et surcharge martiale modérée/sévère (biopsie) ET inéligible pour les saignées	Deferoxamine SC 40 mg/kg	I > 1 an post-greffe (jusqu'à 6 ans) D 5-20 mois	↘ ferritine, Tsat et LIC (biopsies) Normalisation des tests hépatiques
Li et al., 2000 [16]	Prospective	21	Allogreffe	Thalassémie majeure	Tôt après la greffe Bonne prise de greffe Pas de complication	Deferoxamine 50 mg/kg/j	I 3 mois post-greffe Objectif : ferritine < 500 ng/mL (D 444 jours)	↘ ferritine de 5292 à 655 ng/mL Amélioration tests hépatiques Compliance réduite (n = 4) et convulsion (n = 1)
Yesilipek et al., 2010 [30]	Rétrospective	7	Allogreffe	Thalassémie majeure	Classe de risque II ou III après la greffe	Deferasirox 30 mg/kg/j	I 6-12 mois post-greffe D 7-17 mois	↘ ferritine de 4137 à 945 ng/mL (médiane) ↘ tests hépatiques
Unal et al., 2010 [31]	Rapport de cas	2 enfants	Allogreffe	Thalassémie majeure	ND	Deferasirox 20-25 mg/kg/j	I 11-27 mois post-greffe Objectif : ferritine < 500 ng/mL	↘ ferritine ↘ surcharge à l'IRM cardiaque et hépatique
Majhail et al., 2010 [21]	Prospective	3	Allogreffe	LAM	Ferritine > 1000 ng/mL et LIC > 5 mg/gps (IRM)	Deferasirox 20 mg/kg/j	I > 1 an post-greffe D 6 mois	↘ ferritine chez 3 patients ↘ LIC chez 2 patients

TABLEAU IB (Suite)

Étude	Type d'étude	Nb de patients	Type de greffe	Maladie	Critères d'inclusion	Chélation	Initiation (I) et durée (D) de la chélation	Principaux résultats
					ET inéligible pour les saignées (Hb < 11 g/dL)			
Sivgin et al., 2012 [32]	Rétrospective	23	Allogreffe	LAM, LAL	Ferritine > 1000 ng/mL et Tsat > 50 %	Deferasirox 20 mg/kg/j + Saignées (450 mL/3-4 semaines) si Hb > 12 g/dL (8 pts)	I post-greffe D 94 jours (72-122)	Dans le groupe chélation seule ↘ ferritine de 2646 à 1143 ng/mL (p = 0,02) Dans le groupe chélation + saignées ↘ ferritine de 2759 à 1412 ng/mL (p = 0,02)
Sivgin et al., 2013 [33]	Rétrospective	80	Allogreffe	LAM, LAL, SMD, AA, lymphome	Ferritine > 1000 ng/mL	Deferasirox 20-30 mg/kg/j	I post-greffe D 122 jours (médiane)	Comparé à des contrôles ↘ ferritine de 2684 à 1097 ng/mL ↗ survie globale, survie sans progression, ↘ mortalité
Visani et al., 2014 [34]	Prospective	8	Allogreffe	LAM, LAL, AA	Ferritine > 1800 ng/mL ou Tx > 20 CGR Dépendance transfusionnelle en CGR Rémission complète	Deferasirox 10 mg/kg/j	I post-greffe (3-10 mois)	Indépendance transfusionnelle (médiane de 23 jours) ↘ ferritine
Vallejo et al., 2014 [35]	Prospective	30	Allogreffe	LAM, SMD, autres hémopathies	Ferritine > 1000 ng/mL ou Tx > 20 CGR	Deferasirox 10 mg/kg/j	I > 6 mois post-greffe D 1 an ou arrêt quand ferritine < 400 ng/mL	↘ Ferritine de 1541 à 581 ng/mL ↘ LIC de 14,5 à 4,6 mg/gps Pas d'effets indésirables sérieux

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; AA : anémie aplastique ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LIC : contenu hépatique en fer (gps : g de poids sec) ; ND : non disponible ; Tx : transfusion ; CGR : concentré de globules rouges ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané.

précédemment) (BIII) et en essayant de ne transfuser qu'un seul culot de GR à la fois si Hb entre 7 et 8 g/dL (BII). Un traitement par ESA peut être utile (AI pour diminution des transfusions mais AII pour la surcharge en fer) surtout en cas d'insuffisance rénale chronique associée. Le traitement par ESA consiste en de l'érythropoïétine recombinante humaine (rhEPO) à la dose de 500 U/kg/semaine (ou 30 000 U/semaine) en sous-cutané ou de la darbepoétin alpha (150 µg/semaine ou 300 µg/2 semaines ou 500 µg/3 semaines) en sous-cutané. Ce dernier ne doit pas être initié avant le jour 30 post-greffe, doit être retardé en cas d'infection active jusqu'à sa résolution (en raison d'une inefficacité dans ce cas-là) et être arrêté en cas de rechute. En outre, il est indispensable de limiter au minimum les prises de sang pendant les périodes de transfusion-dépendance ; par la suite, tout prélèvement sanguin supplémentaire sera salu- taire à la surcharge en fer (BIII).

Évaluation de la surcharge en fer : bilan pré-greffe

Pour déterminer la présence d'une surcharge martiale, plusieurs analyses peuvent s'avérer utiles : la ferritine (attention à l'interprétation en cas d'inflammation, de cytolysse ou encore d'insuffisance rénale) (AII), le coefficient de saturation de la transferrine (Tsat) (BII), et s'il est disponible le fer non lié à la transferrine (*non-transferrin bound iron* [NTBI]) (CIII). L'IRM hépatique, quant à elle, permet une évaluation plus spécifique de la surcharge en fer (examen de confirmation et de quantification). Elle est donc recommandée chez les patients présentant une ferritine supérieure à 1000 ng/mL et/ou ayant reçu plus de 20 culots de GR et présentant des signes cliniques/biologiques potentiels de surcharge toxique (tests hépatiques, fonction cardiaque...) (AII). Elle permet de quantifier la surcharge en fer : 1 mg = 17,9 µmol de fer/g de poids sec (dw) [38]. Entre 57 et 125 µmol Fe/gdw, la surcharge est considérée comme faible ; entre 125 et 269 µmol Fe/gdw, elle est modérée et est responsable d'une majoration des complications secondaires à l'excès de fer ; et lorsqu'elle est supérieure à 269 µmol Fe/gdw, elle est sévère avec un risque accru de cardiopathie et de décès prématuré [38]. L'IRM cardiaque peut être proposée chez les patients ayant déjà une indication d'IRM hépatique et qui souffrent en plus d'une dysfonction cardiaque (CIII).

Suivi de la surcharge martiale : suivi post-greffe

Afin d'évaluer l'évolution de la surcharge martiale, la ferritine doit être contrôlée à 3 mois, 6 mois et 1 an, puis annuellement si elle reste supérieure à 500 ng/mL (AII). Il est important d'attendre résolution d'un phénomène inflammatoire (infection, GVH aiguë) pour la mesurer. Les autres paramètres, Tsat (BII) et NTBI (CIII), peuvent être analysés au même rythme. Une IRM hépatique est préconisée en cas d'hyperferritinémie supérieure à 1000 ng/mL, à 1 an post-greffe (ou entre 6 et 12 mois, avant de commencer un traitement par saignées ou chélateur) (AII). Il n'est pas recommandé d'effectuer une biopsie hépatique (AIII). Une IRM cardiaque est envisageable à 1 an post-greffe s'il existe

une perturbation de la fonction cardiaque et une surcharge hépatique à l'IRM (CIII) ; elle est indispensable si une surcharge cardiaque avait été démontrée en IRM dans le bilan pré-greffe.

Traitement de la surcharge martiale

Indications de traitement

Il est recommandé de traiter les patients présentant une ferritine supérieure à 1000 ng/mL et une surcharge en fer démontrée à l'IRM hépatique > 5 mg/g (> 90 µmol/g) de poids sec (AII), pour autant qu'ils aient une « bonne » espérance de vie (c'est-à-dire supérieure à 1 an) (BIII). Idéalement, le traitement devrait débuter entre 6 et 12 mois après la greffe (BII).

Première option : les saignées

Le premier choix pour réduire une surcharge martiale est les saignées. En effet, il s'agit d'un traitement peu coûteux, dépourvu d'effets secondaires avec une certaine rapidité d'action (AIII). Néanmoins, celles-ci ne sont possibles que si l'Hb est supérieure à 12 g/dL sans transfusion préalable. Les patients doivent avoir un accès veineux facile et un état général satisfaisant (BIII). Le volume conseillé est de 6 mL/kg jusqu'à un maximum de 400–(500) mL (AII). On peut commencer au rythme d'une saignée toutes les 2 à 4 semaines, puis augmenter jusqu'à une saignée toutes les 1 à 2 semaines en fonction de la tolérance (maintien d'un taux d'Hb > 12 g/dL) (AII). Un traitement par ESA peut être envisagé afin d'obtenir ou de maintenir l'Hb au-dessus de 12 g/dL (BII), surtout en présence d'une insuffisance rénale chronique associée (GFR < 45 mL/min). Les remarques quant aux produits, les doses et les recommandations d'usage sont les mêmes que pour les ESA utilisés pour la prévention des transfusions et de la surcharge en fer en pré-greffe (rhEPO 500 U/kg/semaine ou 30 000 U/semaine SC ou darbepoétin alpha 150 µg/semaine ou 300 µg/2 semaines ou 500 µg/3 semaines SC, attendre la résolution d'une infection active et arrêt en cas de rechute). En cas de photophérèse, il est possible de remplacer (certaines) saignées par une non-restitution des GR en fin de séance (équivalent d'une saignée de 100–200 mL) (BIII). En cas de mauvaise tolérance immédiate, un remplacement du volume par une perfusion de liquide physiologique peut être nécessaire. La restitution de volume doit être systématique chez l'enfant de moins de 5 ans et/ou de moins de 15 kg (BIII). Chez l'enfant de moins de 12 ans, il faut veiller à utiliser un débit de saignée inférieur à 5–10 mL/min (BIII).

Deuxième option : les chélateurs du fer (AII)

Il existe 3 chélateurs du fer disponibles sur le marché : la deferoxamine (Desferal®), le deferasirox (Exjade®) et la deferiprone (Ferriprox®). En raison du risque d'agranulocytose (1 %) lié à l'utilisation de la deferiprone, celle-ci n'est pas recommandée après greffe de CSH. De plus, afin de limiter les effets secondaires, les associations de chélateurs sont déconseillées. Les principales caractéristiques de ces produits sont résumées dans le [tableau II](#). La deferoxamine est utilisée à la dose de 40 mg/kg/j, 5 jours/7, en perfusion sous-cutanée ou

TABLEAU II
Principales caractéristiques des chélateurs du fer

Dénomination du médicament	Indications	Voie d'administration Posologie	Demi-vie	Élimination	Effets secondaires	Avantages/inconvénients
Desferal® Deferoxamine	Intoxication aiguë au fer Surcharge en fer des anémies avec dépendance transfusionnelle	Sous-cutanée IV Posologie 40 mg/kg/j Prix 500 mg = 5,85 € 50 kg = 24 €/j + coût infirmière et matériel Remboursement : 100 %	20 à 30 min	Rénale et biliaire	<i>Affections du système nerveux</i> Fréquent : céphalées <i>Affections oculaires</i> Rare : scotome, rétinopathies, névrite optique, cataracte, diminution de l'acuité visuelle, vision floue, diminution de la vision nocturne, altération du champ visuel, troubles de la perception des couleurs, opacités cornéennes, cécité <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i> Peu fréquent : surdité neurosensorielle sur les hautes fréquences et acouphènes <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i> Peu fréquent : asthme <i>Affections gastro-intestinales</i> Fréquent : nausées Peu fréquent : vomissements, douleurs abdominales <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : urticaire <i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i> Très fréquent : arthralgie/myalgie <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Très fréquent : réactions au site d'injection incluant douleur, tuméfaction, infiltration, érythème, prurit, ulcérations, croûtes Fréquent : fièvre	<i>Avantages</i> Traitement chélateur de référence Absence de toxicité digestive et rénale Bonne tolérance au traitement <i>Inconvénients</i> Son principal inconvénient est lié à sa voie d'administration qui est très contraignante (douleurs et rougeurs aux points d'injections) Durée de perfusion longue (minimum 8 à 12 heures) Contrainte/nécessité la plupart du temps de faire appel à un auxiliaire paramédical. (possibilité de former les patients pour autogérer les injections s/c à domicile, existence de petites pompes ou diffuseurs s/c) Nécessité d'un bilan auditif et ophtalmologique annuel
Exjade® Deferasirox	Surcharge en fer secondaire à une dépendance transfusionnelle quand la deferoxamine	Per os Posologie 20 à 30 mg/kg/j Prix 28 cp de 125 mg = 181,54 € ; 28 cp de 500 mg = 692,83 €	8 à 16 h	Biliaire	<i>Affections du système nerveux</i> Fréquent : céphalées <i>Affections oculaires</i> Peu fréquent : cataracte précoce, maculopathie <i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	<i>Avantages</i> Avantage lié à la voie d'administration (orale) 1 prise quotidienne unique Absence de toxicité hématologique <i>Inconvénients</i>

TABLEAU II (Suite)

Dénomination du médicament	Indications	Voie d'administration Posologie	Demi-vie	Élimination	Effets secondaires	Avantages/inconvénients
	est contre-indiquée ou inappropriée	50 kg = 62 €/j Remboursement : 65 %			Peu fréquent : perte d'audition <i>Affections gastro- intestinales</i> Fréquent : diarrhées, constipation, vomissements, nausées, douleurs abdominales, ballonnements, dyspepsie <i>Affections hépatobiliaires</i> Fréquent : augmentation des transaminases <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : rash cutané, prurit <i>Affections du rein et des voies urinaires</i> Très fréquent : augmentation de la créatininémie Fréquent : protéinurie	Nécessite une surveillance stricte du bilan biologique toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis tous les mois, en particulier pour surveiller la fonction rénale (+ protéinurie), et la fonction hépatique Nécessité d'un bilan auditif et ophtalmologique annuel Tolérance digestive moyenne engendrant souvent une baisse de posologie Prise le matin à jeun, 30 min avant de manger. C dissous dans eau ou jus
Alternative Saignée						<i>Avantages</i> Aucune toxicité médicamenteuse Rapidité d'action Indication préférentielle en post-greffe à condition d'avoir un taux d'hémoglobine > 12 g/L, saignée de petit volume 6 mL/kg jusqu'à max. 400- (500) mL à répéter selon les besoins <i>Inconvénients</i> Risque de mauvaise tolérance au niveau tensionnel Nécessité d'un bon capital veineux ou voie d'abord

intraveineuse de 8-12 heures (AII). Ses contre-indications principales sont une insuffisance rénale sévère non dialysée ou une infection active. Pour le deferasirox, il est conseillé de débiter à une dose de 10 mg/kg/j (prise orale), qui peut être augmentée à 20-(30) mg/kg/j en fonction de la tolérance (digestive, rénale, hépatique, céphalées) (AII). Les contre-indications majeures sont une clairance de créatinine inférieure à 60 mL/min (prudence si le patient est toujours sous ciclosporine/tacrolimus) et une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

En cas de traitement chélateur par deferoxamine ou deferasirox, une consultation systématique d'ophtalmologie et ORL avec tests audiométriques est nécessaire.

Suivi en cours de traitement

La ferritine doit être évaluée 1 ×/3 mois au début du traitement, puis 1 ×/mois lorsque l'on approche de l'objectif (AIII). La T_{sat} peut être utile lorsque la ferritine est < 500 ng/mL (BIII). En revanche, le suivi par IRM n'est pas nécessaire (BIII).

Il est également conseillé de surveiller les effets toxiques des traitements médicamenteux (AII) (fonctions rénale et hépatique : 1 ×/semaine pendant 1 mois, puis 1 ×/mois, troubles digestifs avec le deferasirox) et de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement si nécessaire.

Objectifs et critères d'arrêt

L'objectif à considérer est différent de celui de l'hémochromatose primitive en raison de la localisation de la surcharge qui est

différente (tissus parenchymateux vs macrophages dans la surcharge en fer post-transfusionnelle). Ainsi, le taux de ferritine visé est inférieur à 500 ng/mL si la Tsat est normalisée, et inférieur à 300 ng/mL si la Tsat reste élevée (BIII). Un traitement d'entretien par chélateur est à considérer si le patient reste transfusé régulièrement (BIII).

Perspectives

Certaines données publiées suggèrent un effet positif des chélateurs du fer sur le risque de rechute post-greffe, avec une amélioration de la survie globale [33,39]. Le rationnel repose sur l'hypothèse que les chélateurs du fer posséderaient un effet anti-prolifératif dans les leucémies aiguës et pourraient induire une différenciation des cellules blastiques et des précurseurs médullaires [40]. Une autre explication évoquée est la réduction de la formation des radicaux libres par les chélateurs du fer, qui pourraient favoriser la quiescence des cellules souches leucémiques.

Dans ce contexte, une étude observationnelle multicentrique sur la chélation du fer post-greffe va être initiée début 2016, coordonnée par le Centre hospitalier de Lyon-Sud. Cette étude, qui inclura des patients qui recevront de l'Exjade® en post-greffe (à partir de 6 mois post-greffe, pour une durée de 3 à 6 mois), aura pour but d'évaluer l'impact de la chélation du fer sur l'incidence de rechute et la survie globale.

Questions à explorer

Les questions à explorer sont :

- quelle est la place de l'IRM dans le suivi prospectif ?
- quelle est la place de la rhEPO après allogreffe en pédiatrie concernant la prévention des transfusions et la surcharge en fer ?
- les autres agents stimulants de l'érythropoïèse sont-ils aussi indiqués pour la prévention des transfusions et la surcharge en fer post-greffe ?
- le développement d'Hb artificielles (toujours au stade expérimental, et actuellement extrêmement coûteux), pourra-t-il prévenir une surcharge en fer post-transfusionnelle ?

Financement : la SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

Déclaration de liens d'intérêts : Yves Beguin est consultant pour et a reçu des fonds de recherche de la part des laboratoires Amgen, Janssen-Cilag et Vifor.

Aurélien Jaspers, Salah Bouhya, Patrice Chevallier, Eric Hermet et Anne Sirvent n'ont aucun lien d'intérêts à déclarer.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ. Hereditary hemochromatosis: genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2006;52(6):950-68.
- [2] Chotsampancharoen T, Gan K, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, et al. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2009;13(3):348-52.
- [3] Brissot E, Savani BN, Mohty M. Management of high ferritin in long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012;49(1):35-42.
- [4] Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109(10):4586-8.
- [5] Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeyer B, Dajis A, Patane K, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42(12):799-805.
- [6] Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, Rybicki L, Pohlman B, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2009;146(3):310-6.
- [7] Bazuave GN, Buser A, Gerull S, Tichelli A, Stern M. Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(1):60-4.
- [8] Majhail NS, Defor T, Lazarus HM, Burns LJ. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(7):790-4.
- [9] Meyer SC, O'Meara A, Buser AS, Tichelli A, Passweg JR, et al. Prognostic impact of post-transplantation iron overload after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):440-4.
- [10] Rose C, Ernst O, Hecquet B, Maboudou P, Renom P, et al. Quantification by magnetic resonance imaging and liver consequences of post-transfusion iron overload alone in long term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Haematologica* 2007;92(6):850-3.
- [11] Armand P, Kim HT, Virtanen JM, Parkkola RK, Itala-Remes MA, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(8):1248-51.
- [12] Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, et al. Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for phlebotomy treatment of transplanted thalassemia patients. *Blood* 1997;90(3):994-8.
- [13] Mariotti E, Angelucci E, Agostini A, Baronciani D, Sgarbi E, et al. Evaluation of cardiac status in iron-loaded thalassaemia patients following bone marrow transplantation: improvement in cardiac function during reduction in body iron burden. *Br J Haematol* 1998;103(4):916-21.
- [14] Lichtman SM, Attivissimo L, Goldman IS, Schuster MW, Buchbinder A. Secondary hemochromatosis as a long-term complication of the treatment of hematologic malignancies. *Am J Hematol* 1999;61(4):262-4.
- [15] Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343(5):327-31.

- [16] Li CK, Lai DH, Shing MM, Chik KW, Lee V, et al. Early iron reduction programme for thalassaemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(6):653-6.
- [17] Butt NM, Clark RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2003;32(9):909-13.
- [18] Franchini M, Gandini G, Veneri D, de Matteis G, Federici F, et al. Efficacy and safety of phlebotomy to reduce transfusional iron overload in adult, long-term survivors of acute leukemia. *Transfusion* 2004;44(6):833-7.
- [19] Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, et al. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(5):506-10.
- [20] Jastaniah W, Harmatz P, Pakbaz Z, Fischer R, Vichinsky E, et al. Transfusional iron burden and liver toxicity after bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and hemoglobinopathies. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(2):319-24.
- [21] Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. A prospective study of iron overload management in allogeneic hematopoietic cell transplantation survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(6):832-7.
- [22] Busca A, Falda M, Manzini P, D'Antico S, Valfre A, et al. Iron overload in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: quantification of iron burden by a superconducting quantum interference device (SQUID) and therapeutic effectiveness of phlebotomy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):115-22.
- [23] Eisfeld AK, Krahl R, Jaekel N, Niederwieser D, Al-Ali HK. Kinetics of iron removal by phlebotomy in patients with iron overload after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Blood Res* 2012;2(4):243-53.
- [24] Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, Link ME, Coles WA, et al. Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA* 2014;312(1):48-56.
- [25] Panch SR, Yau YY, West K, Diggs K, Sweigart T, et al. Initial serum ferritin predicts number of therapeutic phlebotomies to iron depletion in secondary iron overload. *Transfusion* 2015;55(3):611-22.
- [26] Gaziev D, Giardini C, Angelucci E, Polchi P, Galimberti M, et al. Intravenous chelation therapy during transplantation for thalassaemia. *Haematologica* 1995;80(4):300-4.
- [27] Chueh HW, Sung KW, Lee SH, Yoo KH, Koo HH, et al. Iron chelation treatment with deferasirox prior to high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation may reduce the risk of hepatic veno-occlusive disease in children with high-risk solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(3):441-7.
- [28] Armand P, Sainvil MM, Kim HT, Rhodes J, Cutler C, et al. Pre-transplantation iron chelation in patients with MDS or acute leukemia and iron overload undergoing myeloablative allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(1):146-7.
- [29] Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G, Polchi P, Angelucci E, et al. Desferrioxamine therapy accelerates clearance of iron deposits after bone marrow transplantation for thalassaemia. *Br J Haematol* 1995;89(4):868-73.
- [30] Yesilipek MA, Karasu G, Kazik M, Uygun V, Ozturk Z. Posttransplant oral iron-chelating therapy in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(5):374-9.
- [31] Unal S, Kuskonmaz B, Hazirolan T, Eldem G, Aytac S, et al. Deferasirox use after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with beta-thalassemia major: preliminary results. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(6):482-9.
- [32] Sivgin S, Eser B, Bahcebasi S, Kaynar L, Kurnaz F, et al. Efficacy and safety of oral deferasirox treatment in the posttransplant period for patients who have undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). *Ann Hematol* 2012;91(5):743-9.
- [33] Sivgin S, Baldane S, Akyol G, Keklik M, Kaynar L, et al. The oral iron chelator deferasirox might improve survival in allogeneic hematopoietic cell transplant (alloHSCT) recipients with transfusional iron overload. *Transfus Apher Sci* 2013;49(2):295-301.
- [34] Visani G, Guiducci B, Giardini C, Loscocco F, Ricciardi T, et al. Deferasirox improves hematopoiesis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(4):585-7.
- [35] Vallejo C, Batlle M, Vazquez L, Solano C, Sampol A, et al. Phase IV open-label study of the efficacy and safety of deferasirox after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2014;99(10):1632-7.
- [36] Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32(6):851-4.
- [37] Berger MD, Gerber B, Arn K, Senn O, Schanz U, et al. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. *Haematologica* 2012;97(1):116-22.
- [38] St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105(2):855-61.
- [39] Michallet M, Sobh M, Morisset S, Labussiere H, Detrait M, et al. Significant impact of iron chelation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on disease recurrence: potential anti-leukemic activity [abstract]. *Blood* 2013;122:180.
- [40] Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010;207(4):731-50.