



Intérêt des dosages pharmacologiques de Déférasirox en pédiatrie

Lucile Espeso

► To cite this version:

Lucile Espeso. Intérêt des dosages pharmacologiques de Déférasirox en pédiatrie. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01628631

HAL Id: dumas-01628631

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01628631>

Submitted on 3 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N°3174

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2017

Par Lucile ESPESO

Née le 31 août 1988 à Nogent sur Marne

Interne des Hôpitaux de Bordeaux et de l'île de la Réunion

**INTERET DES DOSAGES PHARMACOLOGIQUES
DE DEFERASIROX EN PEDIATRIE**

Sous la direction de

Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI

Membres du jury

Monsieur le Professeur Yves PEREL	Président du jury
Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD	Rapporteur
Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON	Juge
Monsieur le Docteur Stéphane BOUCHET	Juge
Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI	Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves PEREL,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous avez toujours fait preuve de disponibilité et gardé un œil bienveillant sur ce travail, je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse. Votre expérience et vos conseils m'ont été d'une très grande aide.

A Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON,

Vous me faites l'honneur de prendre part à mon jury de thèse, acceptez pour cela mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Stéphane BOUCHET,

Merci Stéphane de t'être lancé dans l'aventure et d'avoir été présent dès le début. Ta disponibilité et tes conseils avisés m'ont permis d'avancer de manière éclairée. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI,

Merci Nathalie de m'avoir proposé ce sujet et accompagnée dans les longs mois d'élaboration de ce travail. Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée.

Au Docteur Cyril FERDYNUS, pour votre aide et vos explications sur l'analyse statistique.

A tous les médecins m'ayant aidée pour le recueil de données, sur place ou à distance, en particulier le Docteur Isabelle Thuret pour m'avoir encouragée dans ce travail. Mais aussi Dr de Montalembert, Dr Hau, Dr Bertrand, Dr Gauthier, Dr Hatchuel, Dr Leblanc, Dr Lambilliotte, Elder Fernandez et Claire Bar.

Aux médecins qui ont contribué à ma formation, à la Réunion, à Bordeaux et à Paris, particulièrement aux services de pédiatrie générale et de réanimation néonatale et pédiatrique de Saint Denis pour ces 2 derniers semestres.

A Madame le Docteur Anne Turquet,

Travailler à tes côtés a été très enrichissant et stimulant. Je te remercie de la confiance que tu m'as accordée pour ce dernier semestre d'internat.

A ma famille,

Pour tout le soutien que vous m'avez apporté, avant même le début des études de médecine, et tout au long de celles-ci et pour les projets à venir.

A mes frères, Alexis et Aurélien

Pour cette complicité qui perdure malgré le temps et la distance.

A mes amis,

A la « sous-colle infernale », Céline, Vincent, Rémy, pour tous ces weekends dossiers cliniques et tea-time, et le reste de la bande (Thibaut, Marianne, Sandra, Inès, Lyse, Sumathy, Aurore et Aurore, Sophie)

A ceux avec qui j'ai découvert la Réunion, Marine, Aude, Julie, Antoine, Angélique, Thomas, et ceux avec qui j'ai découvert Bordeaux et sa région, Hélène, Nathalie, Marie, Kévin...

A mes co-internes, pour ces semestres riches en émotions, Anne, Léa, Marie. Lisa, Elodie et Amandine, on se retrouve bientôt !

A Julie et Jean-Baptiste pour le soutien moral et logistique au cours de ce dernier semestre !

A Benoît,

Ta patience et ton aide m'ont été précieuses ces derniers mois. J'ai hâte de débiter notre nouvelle vie à deux.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES.....	7
ABRÉVIATIONS.....	8
1 INTRODUCTION	10
1.1 Mécanismes de la surcharge en fer primitive ou secondaire	10
1.1.1 Métabolisme du fer	10
1.1.2 Régulation du métabolisme martial.....	10
1.2 Pathologies responsables de surcharge en fer primitive et secondaire chez l'enfant.....	11
1.2.1 Surcharge en fer primitive : l'hémochromatose génétique	11
1.2.2 Pathologies responsables de surcharge en fer secondaire chez l'enfant	12
1.3 Conséquences cliniques de la surcharge en fer	15
1.3.1 Atteinte hépatique	16
1.3.2 Atteinte cardiaque.....	16
1.3.3 Atteinte endocrine	16
1.3.4 Complications osseuses.....	17
1.4 Evaluation para-clinique de la surcharge en fer.....	17
1.4.1 Biologie	17
1.4.2 Biopsie hépatique.....	18
1.4.3 Imagerie.....	18
1.5 Traitements chélateurs de la surcharge en fer	20
1.5.1 Déféroxamine (DFO, Desféral®).....	20
1.5.2 Défériprone (DFP, Ferriprox®).....	20
1.5.3 Déférasirox (DFX, Exjade®)	21
1.6 Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments.....	21

1.7	Justification du travail	22
2	OBJECTIFS DE L'ETUDE	24
2.1	Objectif principal	24
2.2	Objectifs secondaires	24
3	PATIENTS ET METHODES	25
3.1	Sélection des patients	25
3.2	Recueil des données.....	25
3.3	Définitions pour l'analyse des données	26
3.4	Analyses statistiques	27
3.5	Éthique	27
4	RESULTATS.....	28
4.1	Sélection et caractéristiques des patients.....	28
4.1.1	Sélection des patients	28
4.1.2	Caractéristiques des patients et de leur surcharge en fer	29
4.2	Description des dosages plasmatiques de DFX	31
4.3	Corrélation entre la concentration en déférasirox sur et la surcharge en fer	32
4.3.1	Corrélation entre la concentration en déférasirox et la ferritine	32
4.3.2	Corrélation entre la concentration en déférasirox et la CHF	32
4.3.3	Corrélations entre la concentration en DFX et le T2*	33
4.4	Relation entre la concentration plasmatique résiduelle de DFX et la survenue d'effets indésirables	33
5	DISCUSSION	36
5.1	Résultats principaux de notre étude et points forts	36
5.2	Difficultés liées à l'analyse des dosages pharmacologiques et limites de l'étude	38
5.3	Études pharmacologiques chez l'adulte.....	39
5.4	Études pharmacologiques chez l'enfant	39
5.5	Ces dosages permettent-ils d'évaluer l'efficacité et d'ajuster la posologie pour optimiser le bénéfice ?	42

5.6	Ces dosages permettent ils de prévoir une toxicité ?	43
6	CONCLUSION	45
	TABLEAUX ET FIGURES	46
	REFERENCES	56
	ANNEXES.....	62
	RÉSUMÉ.....	65
	ABSTRACT	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Répartition des patients et des dosages selon les centres cliniques	46
Tableau 2. Caractéristiques des 66 patients.....	47
Tableau 3. Description de la ferritine et de la surcharge en fer hépatique et cardiaque des 66 patients selon la pathologie	48
Tableau 4. Exposition au déférasirox en fonction de l'âge et de la pathologie	51
Tableau 5. Dosages résiduels de DFX après au moins 3 mois de traitement, en fonction des taux de ferritine à 6 mois de traitement et des données d'IRM (CHF et T2*) à 12 mois de traitement, chez 20 patients.....	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux	46
Figure 2. Valeurs de la ferritine en fonction de la concentration hépatique en fer en IRM	49
Figure 3. Relation entre la CHF et la ferritinémie pour 20 patients et 33 IRM	49
Figure 4. Valeurs de la ferritine en fonction de la surcharge cardiaque en fer en IRM	50
Figure 5. Relation entre le T2*et la ferritinémie pour 13 patients et 24 IRM	50
Figure 6. Concentration résiduelle du déférasirox en fonction de la posologie pour 39 patients et 96 dosages	51
Figure 7. Répartition des concentrations résiduelles de DFX chez 18 patients bons ou mauvais répondeurs sur la ferritine	53
Figure 8. Relation linéaire entre la concentration résiduelle de DFX et la ferritine chez 18 patients	53
Figure 9. Répartition des concentrations résiduelles de DFX chez 15 patients bons ou mauvais répondeurs sur l'IRM hépatique (CHF en $\mu\text{mol/g}$)	54
Figure 10. Relation linéaire entre la concentration résiduelle de DFX et la CHF ($\mu\text{mol/g}$) chez 15 patients	54
Figure 11. Répartition des concentrations résiduelles de DFX chez 8 patients bons ou mauvais répondeurs sur l'IRM cardiaque (T2* en ms)	55
Figure 12. Relation linéaire entre la concentration résiduelle de DFX et le T2* (ms) chez 8 patients	55

ABRÉVIATIONS

ABD	Anémie de Blackfan-Diamond
ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATP	Adénosine tri-phosphate
AUC	Aire sous la courbe (<i>Area Under Curve</i>)
AVC	Accident vasculaire cérébral
βTM	β thalassémie majeure
CA	Conditions d'applications
CHF	Concentration hépatique en fer
CVO	Crise vaso-occlusive
DFO	Déféroxamine
DFP	Défériprone
DFX	Déférasirox
GPI	Glucose-6-phosphate isomérase
IMC	Indice de masse corporelle
NTBI	Non-transferrin bound iron
PK	Pyruvate kinase
SQUID	Superconducting quantum interference device
STA	Syndrome thoracique aigu

« Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison. »

Par cette phrase, Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim – mieux connu sous le nom de Paracelse – a fondé la toxicologie.

1 INTRODUCTION

1.1 Mécanismes de la surcharge en fer primitive ou secondaire

1.1.1 Métabolisme du fer

Le corps humain contient 3 à 5 g de fer dont plus de 70% est sous forme héminique dans l'hémoglobine, servant au transport de l'oxygène vers les tissus (1,2). Le métabolisme des cellules musculaires requiert environ 2,5% du fer de l'organisme, qui est ainsi lié à la myoglobine, tandis que le métabolisme des autres cellules n'en requiert qu'une quantité infime. Le reste du fer de l'organisme est contenu dans les hépatocytes (20%) et les macrophages (5%). Les macrophages dégradent l'hème des érythrocytes sénescents avant de relarguer le fer ionique dans la circulation via la ferroportine, seul transporteur membranaire du fer. Les hépatocytes quant à eux stockent l'excès de fer de l'organisme au sein de la ferritine (3).

Chez l'adulte en bonne santé, 1 à 2 mg de fer, soit environ 10% du fer ingéré, sont absorbés chaque jour au niveau du duodénum pour compenser les pertes (desquamations cutanées et intestinales, fuites biliaires, urinaires et sudorales, et chez la femme les pertes dues aux menstruations, à la grossesse ou à l'allaitement) (3). Le fer héminique est absorbé au pôle luminal de l'entérocyte grâce à un transporteur spécifique : HCP 1 (*heme carrier protein 1*), puis il est libéré à l'état ferreux dans le cytoplasme. Le fer non héminique est réduit en ion divalent dans la lumière duodénale par une ferriréductase (Dcytb), puis est ensuite capté par l'entérocyte via un transporteur spécifique (DMT1) (4). Les ions ferreux du cytoplasme peuvent ensuite soit être stockés par la ferritine, soit exportés vers le plasma par l'intermédiaire de la ferroportine.

1.1.2 Régulation du métabolisme martial

Un contrôle précis des flux intra et extra-hépatiques de fer est nécessaire pour maintenir un stock de fer suffisant pour répondre à la demande métabolique, tout en restant en dessous du seuil de cytotoxicité, c'est-à-dire sans dépasser la capacité de la cellule à lier et stocker le fer. Cet objectif est atteint grâce à un réseau de protéines

qui régulent de façon coordonnée l'absorption, le stockage, le recyclage et l'utilisation du fer, tant au niveau systémique que cellulaire. Les stocks plasmatiques et tissulaires de fer sont principalement régulés par l'hepcidine, une hormone synthétisée dans le foie. L'hepcidine, en se liant à la ferroportine, transporteur membranaire du fer présent à la surface des entérocytes et des macrophages, entraîne son internalisation et sa dégradation (5), le fer ne peut donc plus entrer dans l'entérocyte ni sortir du macrophage.

Le taux d'hepcidine est régulé négativement par l'anémie et l'hypoxie. En cas d'anémie, la synthèse d'hepcidine baisse, son effet inhibiteur diminue et la quantité de fer provenant de l'alimentation ou du pool des macrophages et des hépatocytes disponible pour la synthèse de l'hème augmente (6). L'hepcidine est également contrôlée par la charge en fer. Le fer issu de l'alimentation ou les transfusions sanguines augmentent la synthèse l'hepcidine. Sa synthèse est également augmentée par l'infection et l'inflammation (7).

Des taux d'hepcidine bas ont été retrouvés chez les patients souffrant d'anémies héréditaires (thalassémie, anémies congénitale dysérythropoïétiques ou sidéroblastiques) avec une hyperplasie de la moelle osseuse et une dysérythropoïèse (8,9). L'absorption du fer est augmentée chez ces patients, en dépit d'un stock de fer déjà important, et conduit ainsi à la surcharge martiale en dehors de tout support transfusionnel (3). Plusieurs facteurs (GDF15, TWSG1) ont été identifiés comme des régulateurs négatifs de l'hepcidine dans la thalassémie ou les dysérythropoïèses congénitales (10–13).

Schéma d'illustration en annexe 1 : Le métabolisme du fer et sa régulation.

1.2 Pathologies responsables de surcharge en fer primitive et secondaire chez l'enfant

1.2.1 Surcharge en fer primitive : l'hémochromatose génétique

Caractérisée par une hyper absorption intestinale du fer, la physiopathologie de l'hémochromatose génétique s'explique par des défauts dans les mécanismes de régulation du fer décrits précédemment. Il s'agit de la maladie génétique pour laquelle le nombre de sujets prédisposés est le plus important en Occident, avec plus d'une personne sur 300 porteuse de la prédisposition génétique. L'hémochromatose

génétique de type 1, liée à la mutation C282Y sur le gène HFE, est la forme la plus fréquente et entraîne des symptômes à partir de 40 ans (14). Mais il existe des formes juvéniles de la maladie (type 2A et 2B), impliquant d'autres gènes que HFE, avec un début des symptômes avant l'âge de 30 ans. Moins de 100 cas ont été décrits (15).

1.2.2 Pathologies responsables de surcharge en fer secondaire chez l'enfant

- β -Thalassémie majeure

Les thalassémies constituent un groupe de maladies héréditaires, de transmission autosomique récessive, caractérisées par une diminution de la production de l'hémoglobine normale. On distingue selon la chaîne d'hémoglobine déficitaire les alpha ou bêta-thalassémies. La forme majeure de β -thalassémie est la forme la plus fréquente de thalassémie en France et la plus sévère. La β -thalassémie majeure est décrite chez les enfants du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, de l'Asie du Sud-Est, d'Inde et de Chine. On estime que 100 000 enfants naissent chaque année avec une forme grave de thalassémie, et environ 260 enfants et adultes sont atteints de β -thalassémie en France (16,17). Le mécanisme de l'anémie est la dysérythropoïèse avec la destruction des érythroblastes médullaires, et secondairement l'hémolyse périphérique (18). Le dépistage peut se faire lors du programme de dépistage de la drépanocytose en période néonatale, sur l'absence d'hémoglobine A. Le frottis sanguin montre des hématies microcytaires et hypochromes, ainsi qu'une anisocytose. L'électrophorèse de l'hémoglobine confirme le diagnostic. Plus de 200 mutations ponctuelles du gène de la chaîne β de l'hémoglobine ont été décrits, plus rarement des délétions. En dehors de l'allogreffe de moelle proposée aux enfants qui ont un donneur identique, la plupart des enfants débutent dans la première année de vie un programme transfusionnel au long cours. Les données du registre font état d'une prévalence de l'insuffisance cardiaque de 19% après 25 ans (17).

- Drépanocytose

La drépanocytose est causée par la mutation de la chaîne de β -globine. La forme la plus fréquemment rencontrée et la plus sévère est la forme HbSS. Le mode de transmission est autosomique récessif. Certaines formes peuvent associer une mutation S sur un des 2 allèles et une β -thalassémie. On estime à 20 000 le nombre de personnes drépanocytaires en France. Grâce au dépistage néonatal généralisé en l'an 2000, ce sont 400 nouveau-nés qui sont identifiés chaque année (19). Dans la drépanocytose, le globule rouge change rapidement de forme selon l'oxygénation du sang, passant de sa forme normale biconcave à sa forme en faucille, qui va occlure les vaisseaux et provoquer ischémies et inflammation répétées. Les complications de ces crises vaso-occlusives (CVO) sont la douleur intense et les infections. La répétition des crises mène à l'insuffisance rénale, cardiaque, ainsi que l'hypertension artérielle pulmonaire, généralement dans la 3^{ème} décennie (20). Les transfusions sanguines, avec pour objectif un taux d'HbS inférieur à 30%, permettent de diminuer le risque d'accident vasculaire cérébral et de syndrome thoracique aigu (STA) (21). L'étude STOP 2 a montré que les enfants randomisés pour arrêter les transfusions redéveloppaient des anomalies du doppler cérébral ou des AVC contrairement à ceux qui les continuaient régulièrement (16 sur 41 vs 0 sur 38, $p < 0,001$) (22). En dehors de l'hydroxyurée (qui permet d'augmenter la synthèse d'HbF), très peu de traitements existent. La greffe de cellules souches intrafamiliale, en cas de succès et avec les risques liés à la greffe, permet de guérir la drépanocytose. Plusieurs essais de thérapies géniques sont également en cours. Les autres traitements sont préventifs et palliatifs (vaccinations anti-pneumococcique, anti-méningococcique, antibiothérapie en cas de fièvre, antalgiques de palier adapté en cas de CVO, prise en charge réanimatoire du STA)

- Déficits enzymatiques (déficit en pyruvate kinase, déficit en GPI)

Le déficit en pyruvate kinase est le déficit glycolytique responsable d'anémie hémolytique non-sphérocytique le plus fréquent. La pyruvate kinase transforme le phosphoénolpyruvate en pyruvate, créant 50% de l'ATP de l'érythrocyte. La durée de vie du globule rouge est dépendante de l'ATP produit par la glycolyse. Ainsi, le déficit

en PK conduit à moins d'ATP et une durée de vie plus courte du globule rouge. Il existe 4 iso-enzymes PK (M1, M2, L et R), codées par 2 gènes, PK-M et PK-LR. L'iso-enzyme PK-R est uniquement présente dans le globule rouge. La transmission est autosomique récessive avec plus de 200 mutations décrites. La prévalence est estimée à 1 pour 20000 dans la population caucasienne sur les mutations les plus fréquentes (23). Le traitement est palliatif, consistant à maintenir un taux d'hémoglobine en fonction des objectifs, par des transfusions sanguines régulières. Parfois la splénectomie peut être proposée. L'hyperbilirubinémie néonatale peut être traitée par photothérapie ou exsanguino-transfusion. De rares cas d'hépatite fulminante ont été décrits, probablement en lien avec une expression également hépatique de la pyruvate kinase LR.

Le déficit en glucose 6 phosphate isomérase (GPI) est le 2ème déficit glycolitique le plus fréquent responsable d'anémie hémolytique non-sphérocytique, après le déficit en PK. La GPI est une enzyme dimérique permettant la transformation du fructose-6-phosphate en glucose-6-phosphate et inversement. La transmission est autosomique récessive, avec 29 mutations décrites. Cinquante cas ont été rapportés dans le monde, touchant toutes les populations. Le déficit en pyruvate kinase peut être associé à un *hydrops fetalis*, un décès néonatal ou des troubles neurologiques. La prise en charge est la même que le déficit en pyruvate kinase.

- Anémie de Blackfan Diamond (ABD)

L'anémie de Blackfan Diamond ou érythroblastopénie congénitale est une anémie macrocytaire d'origine centrale se révélant dans la première année de vie dont l'incidence est estimée entre 1/100000 et 1/200000 naissances avec des variations selon les populations (24). Elle est caractérisée par une cellularité médullaire normale en dehors d'une paucité des précurseurs érythroïdes. Les gènes impliqués dans la maladie codent pour des protéines ribosomales ou pour GATA1 ou TSR2. Le mode de transmission est autosomique dominant, sauf pour GATA1 et TSR2 dont la transmission est liée l'X, et environ 6% des formes sont liées à des mutations *de novo* (25). L'ABD peut être associée à des malformations congénitales (50% des patients) ou des retards de croissance (30%). Ces patients ont un risque augmenté de développer une leucémie aiguë myéloblastique, un syndrome myélodysplasique

ou des tumeurs solides comme des sarcomes, avec un âge médian de survenue à 15 ans. Le traitement repose sur la corticothérapie orale et les transfusions sanguines en cas d'échec ou de non réponse secondaire à la corticothérapie, 40% des patients sont corticodépendants, 40% dépendants des transfusions, et 20% en rémission (maintien d'une hémoglobine stable sur au moins 6 mois après l'arrêt de tout traitement) (24). La greffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif.

- Hémopathies malignes

On peut observer une surcharge martiale post-transfusionnelle chez des patients traités par des chimiothérapies aplasiantes ou les conditionnements pré greffe de moelle osseuse. Le risque de persistance d'une surcharge en fer en cas de succès de la greffe a été estimé à 14% pour les enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique (26).

1.3 Conséquences cliniques de la surcharge en fer

Dans les cas d'hémochromatose primaire ou secondaire, la capacité de la transferrine à lier le fer est dépassée et du fer libre circule dans le plasma (NTBI, *non-transferrin bound iron*). Le fer non lié à la transferrine peut atteindre des concentrations élevées dans le plasma et est rapidement pris en charge par le foie et d'autres organes. Le fer s'accumule dans ces tissus et devient toxique. Le fer non lié participe à la formation de radicaux libres, endommageant les membranes et les organites cellulaires. Les radicaux libres sont également produits par le métabolisme cellulaire normal, par exemple des mitochondries ou des peroxysomes. En situation physiologique, l'organisme dispose de moyens pour lutter contre les radicaux libres : antioxydants, systèmes de réparation de l'ADN et de stockage du fer sous forme non toxique par l'intermédiaire de la ferritine (27).

1.3.1 Atteinte hépatique

Le fer va se déposer sous forme de ferritine dans les hépatocytes et les macrophages du foie. La plus grande partie s'accumule autour des espaces portes, conduisant à une fibrose intra-lobulaire. L'évolution peut ensuite se faire vers la cirrhose et dans certains cas le carcinome hépatocellulaire. Les infections virales à tropisme hépatique, notamment l'hépatite C, constituaient un facteur hépatique aggravant dont la prise en charge a été améliorée par la sécurité transfusionnelle depuis les années 1990.

1.3.2 Atteinte cardiaque

Le fer se dépose dans le myocarde et le péricarde. Dans le myocarde, la formation de radicaux libres altère la chaîne respiratoire mitochondriale. L'atteinte la plus grave correspond à une accumulation de fer dans les ventricules et dans le système de conduction atrio-ventriculaire, entraînant des troubles de conduction. Les autres manifestations cliniques peuvent être des poussées de myocardite, péricardite, une hypertrophie ventriculaire, pouvant évoluer vers l'insuffisance cardiaque (28). L'atteinte cardiaque représente la 1^{ère} cause de mortalité chez les patients polytransfusés avec une surcharge en fer.

1.3.3 Atteinte endocrine

Elle concerne principalement l'hypophyse, mais aussi le pancréas, la thyroïde, les parathyroïdes et les gonades. Chez les enfants et les adolescents, en particulier ceux porteurs d'une thalassémie, la puberté peut être retardée avec des signes pubertaires incomplets à la fin de celle-ci. Le retard statural est fréquent et aggravé par le retard pubertaire (29). L'insuffisance gonadique est secondaire à la surcharge de l'hypophyse antérieure. La surcharge pancréatique est responsable d'une intolérance au glucose, voir d'un diabète insulino-dépendant (30, 31). Les insuffisances surrénales sont rares mais probablement sous-diagnostiquées (32).

1.3.4 Complications osseuses

Les complications osseuses et articulaires sont classiques dans les surcharges en fer, avec en 1^{er} lieu l'ostéoporose. La physiopathologie est plurifactorielle (expansion érythroblastique chez les patients thalassémiques, anomalies du métabolisme phospho-calcique et de la vitamine D, accumulation de fer dans l'os...) (28).

1.4 Evaluation para-clinique de la surcharge en fer

1.4.1 Biologie

- La ferritine

Le dosage plasmatique de la ferritine est le plus utilisé en pratique courante et surtout disponible dans tous les pays. Son coût est faible et généralement corrélé avec les réserves en fer de l'organisme. Mais la valeur prédictive de la ferritine sur la surcharge en fer est faible et dépendante du fait que le patient soit sous un programme transfusionnel ou non. Les patients non transfusés ont généralement une ferritine plus basse que les patients transfusés, pour une même surcharge en fer. Les taux plasmatiques de ferritine peuvent également être augmentés en cas d'inflammation, de maladie hépatique ou de régénération cellulaire rapide, tandis qu'ils seront abaissés lors d'un déficit en vitamine C (33). Des dosages mensuels de ferritine permettent de lisser ces fluctuations et d'obtenir une tendance d'évolution de la ferritine plasmatique.

- Le coefficient de saturation de la transferrine

Le fer lié à la transferrine ne produit pas de radicaux libres ni ne participe à la surcharge martiale extra-hépatique. Dès lors que le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à 85%, du fer non lié circule dans le plasma et il existe un risque d'accumulation cardiaque ou au niveau des glandes endocrines. Le coefficient de saturation de la transferrine est accessible mais son interprétation ne peut se faire qu'en l'absence de chélation (arrêt au moins 24h avant le dosage).

La mesure du fer non lié à la transferrine et du fer libre plasmatique utilisent des méthodes de chromatographie liquide (*high-pressure liquid chromatography*), dont l'utilisation est actuellement limitée à la recherche.

1.4.2 Biopsie hépatique

La concentration hépatique en fer mesurée par la biopsie hépatique suit de manière linéaire le stock total de fer de l'organisme estimé lors de saignées chez des patients thalassémiques majeures ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse (34). Des valeurs élevées (15-20 mg de fer/g de foie sec) étaient associées à plus de fibrose hépatique, de surcharge cardiaque en fer (35) et de mortalité chez les patients avec une β -thalassémie majeure (36, 37). L'histologie permet également de préciser la nature des cellules surchargées en fer (hépacocytes ou cellules de Küpffer). La biopsie hépatique a été proposée comme outil de routine pour surveiller l'efficacité de la chélation du fer. Les erreurs d'échantillonnage élevées et la contrainte pour les patients ont fait abandonner son utilisation en pratique courante dans cette indication. Elle reste pratiquée pour évaluer le stade de cirrhose.

1.4.3 Imagerie

- La méthode SQUID (*Superconducting quantum interference device*)

Par une mesure quantitative non sanglante du fer contenu dans les tissus, la méthode SQUID permet une mesure précise et reproductible (38). Bien que développée depuis de nombreuses années, son utilisation est limitée par le très faible nombre de centres équipés dans le monde et est donc *de facto* réservée à la recherche.

- La tomodensitométrie

La sensibilité du scanner est réduite et il comporte des faux positifs (traitement par l'amiodarone) ou négatifs, y compris lors de fortes surcharges s'il existe une stéatose associée. Dans les autres situations il est assez précis pour les fortes concentrations

mais a du mal à distinguer une surcharge modérée de fluctuations normales du fer hépatique. De nouveaux scanners existent mais n'ont pas encore été évalués. L'irradiation liée aux évaluations répétées au cours du suivi n'a pas fait retenir le scanner comme examen non invasif de première intention.

- L'imagerie par résonnance magnétique

Développé depuis les années 1980 pour évaluer la surcharge en fer, l'IRM est considérée comme l'examen de référence quand il est disponible et préconisé tous les 2 ans à partir de l'adolescence dans les β -thalassémies majeures, et tous les 1 à 2 ans dans la drépanocytose (18, 39–41). Le fer est stocké dans les tissus sous forme de ferritine et de son produit de dégradation, l'hémosidérine. Ces 2 "composants" sont paramagnétiques et deviennent magnétiques quand ils sont placés dans un fort champ magnétique. Les zones d'augmentation de la concentration hépatique en fer passent plus rapidement en hyposignal. Ce processus d'hyposignal est décrit comme un temps de demi-vie exprimé en ms, $T2^*$ en écho de gradient. Le $T2^*$ est d'autant plus court que la teneur en fer du tissu est élevée. Le résultat peut aussi être rapporté en $R2^*$ qui correspond à $1000/T2^*$, exprimé en Hertz. Le $R2^*$ est donc proportionnel à la surcharge en fer. Le $T2^*$ est communément utilisé pour le cœur et le $R2^*$ pour le foie.

Pour le foie : on définit une absence de surcharge en dessous de 50 $\mu\text{mol/g}$, faible entre 50 et 100 $\mu\text{mol/g}$, marquée entre 100 et 200 $\mu\text{mol/g}$ et importante au-delà de 200 $\mu\text{mol/g}$. (42)

Pour le cœur : Les valeurs de $T2^*$ normales, signant une absence de surcharge myocardique, se situent au dessus de 20 ms. Une surcharge faible à modérée correspond à un $T2^*$ entre 10 et 20 ms, et une surcharge élevée à un $T2^*$ inférieur à 10 ms (43).

1.5 Traitements chélateurs de la surcharge en fer

1.5.1 Déféroxamine (DFO, Desféral®)

La Déféroxamine est le plus ancien des chélateurs du fer, son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France remonte à 1965. Sa faible biodisponibilité orale et sa demi-vie courte font préférer une administration intraveineuse ou sous-cutanée en perfusions de 8 à 12h, 5 à 7 jours par semaine. Son efficacité pour diminuer les réserves en fer cardiaque et hépatique en font une molécule de choix en cas de surcharge importante avec un risque vital. En dehors de ces situations, la compliance des patients a été évaluée à 60% (44), et même 40% chez les adolescents (45), liée aux contraintes d'administration. Les principaux effets secondaires rapportés sont les réactions d'hypersensibilité, d'hypotension voir de collapsus en cas de perfusion trop rapide, les troubles gastro-intestinaux, les infections bactériennes ou fongiques, les atteintes neuro-sensorielles et les cataractes, nécessitant un suivi ophtalmologique et otologique annuel. Chez les enfants, des retards de croissance ont également été décrits. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère, de grossesse ou d'infection bactérienne non contrôlée.

1.5.2 Défériprone (DFP, Ferriprox®)

La défériprone bénéficie d'une AMM depuis 1999 chez l'enfant de plus de 6 ans, initialement dans les cas de contre-indication à la déféroxamine. La défériprone s'administre par voie orale, en 3 prises par jour. Elle présente une très bonne efficacité sur la surcharge myocardique en fer, en raison de sa petite taille et l'absence d'ionisation des molécules, passant plus facilement la membrane des cardiomyocytes. Ainsi on observe une clairance 2,5 fois plus élevée sous traitement par défériprone per os que sous déféroxamine sous-cutanée (43). Son principal effet indésirable est la survenue d'une neutropénie voir d'une agranulocytose (respectivement 5 et 0,6 / 100 patients-années), nécessitant une surveillance rapprochée de la numération sanguine. Ce risque en fait une molécule peu utilisée par les praticiens. Des troubles gastro-intestinaux, une augmentation des transaminases, une arthropathie dose-dépendantes ont également été rapportés.

1.5.3 Déférasirox (DFX, Exjade®)

Le déférasirox bénéficie d'une AMM depuis 2006, chez les patients âgés de plus de 2 ans. Sa biodisponibilité orale de 70% par rapport à une dose intraveineuse et sa demi-vie de 8 à 16h permet une prise per os par jour (2 prises par jour peuvent être proposées dans certaines situations). Il est recommandé de débiter à une posologie de 20 mg/kg/jour puis d'augmenter par palier de 5mg/kg/jour jusqu'à 30 mg/kg/jour si la réponse est insuffisante (46–48). Des posologies au-delà de 40 mg/kg/jour n'ont pas été suffisamment étudiées. Le déférasirox est métabolisé par glucuronisation au niveau du foie, principalement par l'enzyme UGT1A1. Des polymorphismes de l'UGT1A1 ont été décrits, dont la mutation la plus fréquente (UGT1A1*28) entraîne une diminution de l'expression de la protéine. La population caucasienne compte 10% d'homozygotes UGT1A1*28 et 40% d'hétérozygotes.

Les effets indésirables rapportés les plus fréquents sont gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées et vomissements, ulcères gastro-duodénaux, hémorragies digestives), hépato-biliaires (lithiase biliaire pouvant se compliquer de pancréatite, élévation des transaminases), rénaux (tubulopathie, élévation de la créatinine), cutanés (rash, prurit), neuro-sensoriels (baisse de l'audition, cataracte précoce) (49). Chez les enfants les principaux effets rencontrés sont la diarrhée et la tubulopathie rénale. Les effets secondaires fréquents et peu sévères peuvent être pris en charge de manière simple et codifiée (50).

1.6 Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments

Le suivi thérapeutique pharmacologique se justifie par la constatation qu'une même dose administrée ne produit pas toujours la même intensité et parfois la même nature d'effets chez tous les patients. Deux concepts expliquent ce phénomène : la pharmacocinétique, variabilité entre dose administrée et concentration au site d'action, et la pharmacodynamie, variabilité entre la concentration et l'effet observé. La variabilité pharmacocinétique peut concerner toutes les différentes phases du devenir du médicament : phases d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination. Elle peut être corrigée par ajustement de la dose à chaque patient en fonction de la concentration, mesurée dans le plasma le plus souvent.

Dans le cas du DFX, commercialisé depuis 2006 en France, des modifications de pharmacocinétique ont été montrées chez 28 adultes volontaires sains et 12 adultes porteurs d'une β -thalassémie majeure avec surcharge en fer post transfusionnelle, selon que le déférasirox soit administré à jeun ou au cours du repas, et la teneur en lipides de celui-ci (51). Dans une autre étude principalement réalisée chez des patients porteurs d'une β -thalassémie majeure, Mattioli ne retrouvait pas de relation significative entre dose et concentration, en revanche l'existence d'un polymorphisme de l'UGT1A1 était lié à des concentrations plasmatiques de DFX plus élevées (52). La population pédiatrique est également soumise à des variations pharmacocinétiques, avec une exposition à l'état d'équilibre 20 à 30% inférieure à celle retrouvée chez les adultes (53). Lors du développement de la méthode de dosage du DFX au laboratoire de Bordeaux par Chauzit *et al.*, les ferritinémies des patients ont été analysées (54). Sur 37 patients adultes chélatés sur des durées variables pour différentes maladies (syndrome myélodysplasique, β -thalassémie majeure, drépanocytose, leucémie aigüe, post greffe de cellules souches hématopoïétiques, anémie de Blackfan-Diamond), 7 patients avec une ferritine inférieure à 1000 $\mu\text{g/l}$ avaient des concentrations plasmatiques de DFX plus élevées que 30 patients avec une ferritine supérieure à 1000 $\mu\text{g/l}$ (18,2 vs 9,4 $\mu\text{g/ml}$, ns), sans qu'aucune relation linéaire ne soit retrouvée entre dose et concentration (54). Dans une autre partie de ce même travail, une corrélation forte avait pu être montrée entre concentration hépatique en fer et concentration plasmatique de DFX chez 5 patients, 4 atteints de β -thalassémie majeure et 1 en post greffe pour une leucémie lymphoïde chronique (r^2 0,98). Un traitement par DFX justifie donc d'un monitoring pharmacocinétique, en particulier chez les enfants, afin de diminuer le taux d'échec thérapeutique lié à une exposition insuffisante et le risque d'effets secondaires en cas de dose excessive.

1.7 Justification du travail

Chez l'enfant, les anémies hémolytiques constitutionnelles et l'érythroblastopénie de Blackfan-Diamond sont des maladies rares dont le pronostic est sévère en l'absence de traitement. Les programmes transfusionnels intensifs, tant en fréquence qu'en

volume transfusé, sur de longues périodes, permettent d'assurer une bonne croissance staturo-pondérale et une qualité de vie au long cours satisfaisante. Cependant ils sont responsables d'une surcharge en fer secondaire susceptible de causer à moyen ou long terme insuffisance cardiaque, cirrhose ou dysfonctions endocriniennes de pronostic également péjoratif (2,27).

En France, en pédiatrie, ces patients atteints d'anémies hémolytiques constitutionnelles ou d'ABD sont pris en charge dans les centres d'hématologie pédiatrique de chaque région et inclus dans des registres nationaux. Les pratiques sont encadrées par des recommandations émanant des centres de référence maladies rares pour la surveillance de la ferritine, de l'IRM hépatique et cardiaque, pour l'initiation de la chélation dès que la ferritine dépasse 1000 µg/l (18,40).

L'administration de médicaments chélateurs du fer a permis d'améliorer le pronostic de ces hémochromatoses secondaires et d'offrir une meilleure espérance de vie à ces enfants, et c'est depuis 2006, chez les enfants de plus de deux ans, le DFX qui est proposé en première intention. Le dosage plasmatique du DFX en spectrométrie de masse a été mis en place dès 2008 dans un laboratoire de référence, au CHU de Bordeaux, pour tous les patients français (4,46), ce qui permet de centraliser les informations pharmacologiques et cliniques concernant ces patients. Les travaux menés chez des patients adultes ont soulevé l'intérêt du dosage pharmacologique, qui définit l'équilibre entre le bénéfice et les risques et permet d'optimiser l'utilisation de ce médicament. Ces corrélations n'ont pas été étudiées en pédiatrie (53).

2 OBJECTIFS DE L'ETUDE

2.1 Objectif principal

Notre objectif principal était d'étudier chez les enfants de moins de 18 ans, chélatés pour une hémochromatose secondaire, l'effet de la concentration en DFX sur la ferritine et sur la surcharge en fer hépatique et cardiaque évaluée sur l'IRM.

2.2 Objectifs secondaires

Nos objectifs secondaires étaient de décrire les pratiques d'utilisation des dosages résiduels de DFX chez l'enfant en France, d'étudier les relations entre la concentration plasmatique résiduelle de DFX et la posologie de DFX, stratifiée sur l'âge et la pathologie ; ainsi qu'avec la survenue d'effets indésirables.

A l'issue de ce travail, nous espérons que nos données pourront guider d'éventuelles recommandations pour le dosage pharmacologique du DFX chez l'enfant.

3 PATIENTS ET METHODES

3.1 Sélection des patients

Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de moins de 18 ans lors d'un premier dosage de DFX réalisé au laboratoire de pharmacologie du Pr Molimard au CHU de Bordeaux.

Critères d'exclusion

Patients atteints d'hémochromatose primitive ou d'hémochromatose secondaire dans un contexte de pathologie maligne (hémopathies, cancers, greffe de moelle, myélodysplasie).

Patients dont les dossiers étaient incomplets ou trop anciens.

3.2 Recueil des données

Le questionnaire (annexe 2) accompagnant la demande d'analyse permettait de recueillir le centre adressant le patient et le médecin prescripteur, l'âge, le sexe, la pathologie du patient, la date de début de traitement par DFX et l'indication du dosage. La fiche de renseignement comprenait également le poids du patient, la posologie de DFX, la date et l'heure de la dernière prise ainsi que celles du prélèvement ; les taux de ferritine, de créatinine, des transaminases, l'existence d'une protéinurie ; la date de la dernière IRM hépatique et cardiaque ainsi que les valeurs de concentration en fer hépatique (CHF en μmol de fer/g de foie) et cardiaque ($T2^*$ en ms). Ces données étaient parfois partiellement renseignées.

Un contact systématique avec le médecin prescripteur de chaque centre a été réalisé pour chaque patient, afin de compléter les données cliniques, biologiques, d'imageries, thérapeutiques et pharmacologiques. Le dossier médical du patient a été consulté sur place lorsqu'il était disponible. Un tableau de recueil de données spécifique de l'étude a été construit. L'existence d'effets indésirables, décrits sur la fiche VIDAL du DFX, a été recueillie : élévation de la créatinine plasmatique, élévation des transaminases, troubles gastro-intestinaux (ulcères et hémorragies digestives hautes, nausées, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales), rash

cutané, troubles de l'audition et de la vision. Si le traitement a été arrêté, les raisons de l'arrêt ont été décrites. Le suivi médian sous traitement était calculé quand la date du début du traitement par DFX était connue.

Les résultats des dosages plasmatiques de DFX ont été extraits de la base de données du laboratoire de pharmacologie du CHU de Bordeaux. Le résultat de l'étude génétique de l'UGT1A1 était recueilli quand il a été effectué.

3.3 Définitions pour l'analyse des données

Un dosage résiduel de DFX était défini comme une dernière prise à $24 \text{ h} \pm 3 \text{ h}$ avant la réalisation du dosage plasmatique. L'objectif thérapeutique, sur la base des résultats obtenus dans la population adulte pour diverses maladies, était une concentration plasmatique entre 5 et 20 $\mu\text{g/ml}$. Trois groupes définissent les cibles chez l'adulte : sous dosage ($< 5 \mu\text{g/ml}$), surdosage ($> 20 \mu\text{g/ml}$) et zone thérapeutique (entre 5 et 20 $\mu\text{g/ml}$).

Le volume transfusionnel annuel, exprimé en ml/kg/an , correspondait au nombre de millilitres de CGR reçus dans les 12 mois précédant le dosage plasmatique de DFX rapporté au poids de l'enfant.

La relation entre ferritine et résultats des IRM hépatiques et cardiaques était décrite si ceux-ci étaient réalisés dans un délai de ± 3 mois l'un par rapport à l'autre. Le seuil de normalité des transaminases a été fixé à 40 UI/l. Ne disposant pas de la taille des enfants permettant de calculer la clairance de la créatinine, le seuil de normalité de la créatinine a été établi selon l'âge d'après les abaques du CHU de Liège (55). Le seuil de significativité de la protéinurie était de 0,15 g/l/24h.

Les résultats des IRM hépatiques ont été classés en 3 sous-groupes : surcharge faible ($\text{CHF} < 100 \mu\text{mol/g}$), modérée (CHF entre 100 et 200 $\mu\text{mol/g}$) et élevée ($> 200 \mu\text{mol/g}$). De même les IRM cardiaques sont classées en 2 sous groupes : absence ($\text{T2}^* \geq 20 \text{ ms}$) et présence ($\text{T2}^* < 20 \text{ ms}$) d'une surcharge en fer significative (56).

L'étude de la corrélation entre les concentrations en déférasirox et la ferritine ou l'IRM hépatique et cardiaque a été réalisée. Pour chaque patient, le 1er dosage résiduel réalisé plus de 3 mois après le début du traitement par DFX a été mis en relation avec la 1^{ère} ferritine réalisée à plus de 6 mois du début du traitement et l'IRM réalisée à plus de 12 mois du début du traitement également. Les dosages réalisés pour un doute sur l'observance ont été exclus. Deux groupes de patients ont été distingués : bons et mauvais répondeurs. Les bons répondeurs étaient définis par une ferritine inférieure à 500 $\mu\text{mol/l}$, et pour l'IRM une CHF inférieure ou égale à 200 $\mu\text{mol/g}$ et un T2* supérieur à 20 ms.

3.4 Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été exprimées en termes de fréquence, de pourcentages et d'intervalle de confiance à 95%. Les variables quantitatives ont été exprimées en termes de moyenne et d'écart type à la moyenne.

Les comparaisons bivariées de données quantitatives ont été effectuées à l'aide du test de Kruskal-Wallis. Les comparaisons bivariées de pourcentages ont été effectuées par les tests du Chi2 de Pearson et du test exact de Fisher selon les conditions d'applications. Les corrélations entre les variables quantitatives ont été évaluées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson.

Toutes les hypothèses ont été testées au risque alpha de 0,05. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary NC).

3.5 Éthique

Cette étude observationnelle non interventionnelle a été débutée en janvier 2015, elle ne relève pas de la loi Jardé fixant les modalités de réalisation des recherches impliquant la personne humaine, dont le décret d'application est entré en vigueur le 18 novembre 2016. Les données nominatives concernant les patients des différents centres de soins ont été analysées dans le respect du secret médical partagé (article L1110-4 du code de santé publique).

4 RESULTATS

4.1 Sélection et caractéristiques des patients

4.1.1 Sélection des patients

De Juillet 2008 à Juin 2017, 675 dosages de DFX ont été réalisés au laboratoire de pharmacologie du CHU de Bordeaux, dont 260 (38,5%) chez des patients âgés de moins de 18 ans lors du 1er dosage.

Quinze patients ont été exclus. Deux patients ont été exclus en raison de leur pathologie : greffe de moelle osseuse pour une hémopathie maligne pour l'un (1 dosage) et drépanocytose et leucémie myéloïde chronique pour l'autre (6 dosages). Onze dosages étaient anonymisés pour une étude spécifique sur la drépanocytose, un dosage avait été annulé par le laboratoire pour une raison non connue et pour trois dosages aucune fiche de renseignement n'était jointe.

Pour les données cliniques, 66 patients âgés de moins de 18 ans lors du 1er dosage et traités par DFX pour une hémochromatose post-transfusionnelle, associés à 238 dosages de DFX, ont été analysés. Ces patients étaient suivis dans 12 centres d'hématologie pédiatrique français (les centres hospitaliers de périphérie ont été regroupés à leur CHU de rattachement). Le nombre de patients et de dosages réalisés par centre est présenté dans le Tableau 1.

Pour répondre aux objectifs, 45 patients âgés de moins de 18 ans avaient eu 115 dosages plasmatiques résiduels confirmés (48%), et ont été analysés. Sur les 238 dosages plasmatiques, l'horaire du dosage n'était pas disponible pour 41 dosages (17%) ; et 82 dosages (35%) étaient en dehors des horaires H21-H27 définissant un dosage résiduel. Ces données sont illustrées dans la Figure 1. Enfin, 20 patients dont les dosages étaient de vrais résiduels répondaient aux critères de sélection pour l'étude des corrélations avec la concentration (plus de 3 mois de traitement sans défaut d'observance, ferritine à 6 mois minimum du début de traitement, et 12 mois minimum pour l'IRM).

4.1.2 Caractéristiques des patients et de leur surcharge en fer

- Description des 66 patients

Les caractéristiques des patients ont été résumées dans le Tableau 2. Sur les 66 patients, 29 ont bénéficié d'au moins 2 dosages de DFX, avec des disparités significatives dans le nombre de dosages effectués par patient selon la pathologie sous-jacente.

Les pathologies concernées étaient une β -thalassémie majeure (n = 27 patients), une drépanocytose (n = 22 patients), un déficit en pyruvate kinase (PK) ou autre déficit enzymatique (n=6 patients), une anémie de Blackfan-Diamond (ABD) (n = 5 patients). Pour 6 patients la pathologie n'était pas renseignée et n'a pas été retrouvée dans les dossiers médicaux (7 dosages). Le volume transfusionnel moyen sur les 12 mois précédant le dosage était de 189 ml/kg, sans différence significative selon la pathologie sous-jacente.

L'âge médian de début du traitement par DFX était de 5,1 ans, avec 2 groupes qui commençaient le traitement plus tôt (β -thalassémie et déficits enzymatiques, respectivement 4 et 2,8 ans) alors que dans le groupe drépanocytose le traitement était débuté en médiane à 7,6 ans et dans le groupe ABD à 8,1 ans, sans que cela ne soit significatif.

Les recommandations de prescription du DFX ont été globalement respectées, avec une augmentation progressive des doses pour atteindre une posologie moyenne de 26,1 mg/kg/j.

La surcharge en fer, évaluée sur la ferritine, l'IRM hépatique et cardiaque quand elles étaient disponibles, est décrite selon la pathologie dans le Tableau 3.

- Corrélations entre les taux de ferritine et les données d'IRM

IRM hépatique

Pour 45 patients, le résultat de 69 IRM hépatiques a été analysé, dont seulement 33 (correspondant à 20 patients) étaient réalisées dans un délai de 3 mois avant ou après un dosage de ferritine, permettant de vérifier les corrélations établies dans la littérature.

Le taux moyen de ferritine était de 557 µg/l dans le groupe à faible surcharge hépatique en fer (CHF < 100 µmol/g), de 1400 µg/l dans le groupe à surcharge modérée (CHF entre 100 et 200 µmol/g), et de 2500 µg/l dans le groupe à surcharge importante (CHF > 200 µmol/g), ces résultats étaient significatifs avec $p = 0,0022$ (Figure 2).

Il existait également une corrélation linéaire entre le taux de ferritine et la concentration hépatique en fer (coefficient de corrélation de Pearson $\rho : 0.5413$, Intervalle de confiance à 95% [0.2432 ; 0.746], $p = 0,001$) (Figure 3).

La ferritine semble donc un bon reflet de la surcharge hépatique en fer pour des valeurs élevées, mais en cas de ferritinémie < 1000 µg/l elle est peu discriminante, car les valeurs de CHF se distribuaient entre 5 et 260 µmol/g.

IRM cardiaque

Pour 21 patients, le résultat de 45 IRM cardiaques a été analysé, dont seulement 24 (correspondant à 13 patients) étaient réalisées dans un délai de 3 mois avant ou après un dosage de ferritine, permettant de vérifier les corrélations établies dans la littérature.

Il n'existait pas de différence significative de la ferritinémie entre les groupes $T2^* < 20$ ms et $T2^* \geq 20$ ms (ferritines moyennes à 887 µg/l et 1064 µg/l respectivement), mais une tendance à avoir un $T2^*$ plus élevé a été observée quand le taux de ferritine était bas (Figures 4 et 5).

4.2 Description des dosages plasmatiques de DFX

- Description des 238 dosages plasmatiques de DFX

Le suivi médian sous traitement avant l'étude pharmacologique (intervalle entre le début du traitement et le premier dosage effectué) était de 24,6 mois, avec de grandes disparités selon l'âge au dosage et la pathologie (Tableau 2).

Les indications du dosage étaient renseignées pour 37,8% des demandes (90 sur 238), plusieurs indications pouvaient être cochées sur la fiche de renseignements : 36 indiquaient un doute sur l'observance, 35 une mauvaise réponse thérapeutique, 5 des effets indésirables toxiques, 9 étaient réalisés à titre systématique, et 20 pour autre indication (non précisée).

- Corrélations entre la concentration plasmatique résiduelle de DFX et la posologie de DFX en fonction de l'âge et de la pathologie

Le rapport entre la concentration résiduelle de DFX mesurée dans le plasma ($\mu\text{g/ml}$) et la posologie du déférasirox (en mg/kg/j) a été étudié pour 39 patients et 96 dosages résiduels quand les posologies concomitantes étaient renseignées, afin de définir l'exposition au médicament, de manière globale (Figure 6), puis par sous-groupes d'âges et de pathologies (Tableau 4). L'exposition moyenne était de 0,589 $\mu\text{g/ml}$ pour 1 mg/kg de DFX administré. Sur l'ensemble de l'échantillon on retrouvait une corrélation positive significative entre concentration et posologie (coefficient de corrélation de Pearson ρ : 0.2449, Intervalle de confiance à 95% [0.0467 ; 0.4246], $p = 0,016$).

Dans les sous-groupes d'âges, l'exposition était significativement plus faible dans le groupe < 6 ans et dans le groupe > 12 ans que dans le groupe 6 – 12 ans ($p = 0,005$).

Dans les sous-groupes de pathologies, on retrouvait de manière significative une exposition plus faible dans les groupes « drépanocytose » et « déficits enzymatiques

» que dans les groupes « thalassémie » et « anémie de Blackfan-Diamond » ($p \leq 0,001$).

4.3 Corrélation entre la concentration en déférasirox sur et la surcharge en fer

Seulement **20 patients** étaient analysables pour ces études de corrélation. Neuf patients atteints de β -thalassémie majeure, 4 anémies de Blackfan-Diamond, 4 déficits enzymatiques (3 déficits en PK et 1 déficit en GPI), et 3 drépanocytaires. La durée médiane entre le début du traitement par DFX et la réalisation du dosage chez les patients évalués était de 25,6 mois (3,7-48,1). La distribution des dosages résiduels dans les groupes répondeurs et non répondeurs est présentée dans le Tableau 5.

4.3.1 Corrélation entre la concentration en déférasirox et la ferritine

Dix-huit patients ont été inclus pour l'analyse selon la ferritine, 5 dans le groupe bons répondeurs (ferritine $< 500 \mu\text{g/l}$) et 13 dans le groupe mauvais répondeurs (ferritine $> 500 \mu\text{g/l}$). Le délai médian entre le début du traitement par DFX et les ferritines rapportées était de 21,2 mois (min 6,6 - max 48,0 mois). On observait une concentration résiduelle de DFX médiane plus élevée dans le groupe bons répondeurs que dans le groupe mauvais répondeurs (27 vs 8 $\mu\text{g/ml}$), ce résultat était significatif ($p = 0,02$). La relation entre concentration résiduelle de DFX et ferritine n'était, elle, pas significative (Figures 7 et 8).

4.3.2 Corrélation entre la concentration en déférasirox et la CHF

Concernant la CHF, 15 patients ont été inclus. Devant les faibles effectifs dans les groupes CHF $\leq 100 \mu\text{mol/g}$ et CHF entre 100 et 200 $\mu\text{mol/g}$ (3 patients dans chaque), ceux-ci ont été regroupés pour l'analyse et définis comme bons répondeurs. Ainsi on retrouvait 6 patients dans le groupe bons répondeurs (CHF $\leq 200 \mu\text{mol/g}$) et 9 dans le groupe mauvais répondeurs (CHF $> 200 \mu\text{mol/g}$). Le délai médian entre le début du traitement par DFX et les IRM rapportées était de 28,7 mois (min 12,2 - max 49,9 mois). La concentration résiduelle médiane de DFX était de 20,9 $\mu\text{g/ml}$

chez les bons répondeurs contre 10,9 µg/ml chez les mauvais répondeurs (p 0,04). Il existait également une relation linéaire entre concentration résiduelle de DFX et CHF avec $r = -0,74$ (intervalle de confiance à 95% [-0.9094 ; -0.3734], $p = 0,001$) (Figures 9 et 10).

4.3.3 Corrélations entre la concentration en DFX et le T2*

Pour le T2*, 8 patients ont été inclus, 6 dans le groupe bons répondeurs ($T2^* \geq 20$ ms) et 2 dans le groupe mauvais répondeurs ($T2^* < 20$ ms). Le délai médian entre le début du traitement par DFX et les IRM rapportées était de 28,6 mois (min 12,2 - max 49,9 mois). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes (18,5 µg/ml chez les bons répondeurs contre 18,1 µg/ml chez les mauvais répondeurs, $p = 0,8$). (Figure 11 et 12).

4.4 Relation entre la concentration plasmatique résiduelle de DFX et la survenue d'effets indésirables

Le dosage plasmatique de DFX a été indiqué pour la survenue d'un effet indésirable pour 5 patients sur les 90 fiches renseignées : cytolysé hépatique (2 patients, dont transaminases à 60 U/l pour l'un, chiffre de transaminases non rapporté pour l'autre), diarrhée (1 patient) et douleur buccale (1 patient), pour le dernier patient la toxicité rencontrée n'était pas rapportée.

Le recueil systématique des effets indésirables du DFX dans les dossiers médicaux des 66 patients a été réalisé. Pour une durée médiane de traitement par DFX de 31,1 mois (min 0,6 – max 125,9), il n'a pas été observé de cytopénie, de toxicité auditive ou ophtalmologique.

Cytolyse hépatique

Des transaminases élevées (> 40 UI/l) ont été observées chez 22 patients sur 52 pour qui nous disposons d'une valeur de transaminases. Les patients pour qui nous disposons d'un dosage résiduel de DFX ont été analysés.

Pour 23 patients avec des transaminases normales (<40 UI/l), le dosage résiduel médian était de $14,2 \mu\text{g/ml}$ (min 3-max 39), tandis qu'il était de $7,8 \mu\text{g/ml}$ (min 2,4 - max 30,6) chez les 11 patients présentant des transaminases > 40 UI/l ($p=0,053$).

Insuffisance rénale

Une créatininémie était disponible pour 53 patients sur 66, elle était élevée pour l'âge chez 6 patients, dont 3 dépassaient d'au moins 33% la limite supérieure de la normale. Un patient de 16 ans avait une créatinine à $258 \mu\text{mol/l}$, cette créatinine était associée à un dosage de DFX à H28 à $25,4 \mu\text{g/ml}$. Pour 4 de ces 6 patients, un seul dosage de DFX a été réalisé, nous ne bénéficions pas de créatinine de contrôle. Pour les 2 autres patients, un nouveau dosage réalisé plus de 12 mois plus tard était associé à une créatinine dans la normale.

Pour 32 patients avec des dosages résiduels interprétables, les patients avec une créatinine au-dessus de la limite normale supérieure pour l'âge avaient une concentration résiduelle médiane de DFX de $28,2 \mu\text{g/ml}$ ($n = 4$ patients) contre $11,4 \mu\text{g/ml}$ pour ceux qui avaient une créatinine dans la normale ($n = 28$ patients), $p = 0,01$.

Protéinurie

Au total 41 patients ont eu une surveillance de la protéinurie, 3 ont eu une protéinurie significative à un moment du suivi. Parmi ces 3 patients, 2 avaient un prélèvement de contrôle négatif, 1 n'avait pas de contrôle dans notre recueil.

Vingt-deux patients (avec 32 protéinuries associées à des dosages résiduels) ont été analysés. Les patients avec une protéinurie avaient un résiduel médian de DFX de $8 \mu\text{g/ml}$ ($n = 2$ patients) contre $13 \mu\text{g/ml}$ pour ceux sans protéinurie ($n = 21$ patients), non significatif.

Interruption de DFX pour toxicité

Le DFX a été interrompu pour toxicité chez deux patients :

- 1) Un patient de 9 ans pour une insuffisance rénale (DFX depuis 5 mois, posologie en cours 19 mg/kg/j), augmentation de la créatinine jusqu'à $81 \mu\text{mol/l}$, puis normalisation de la fonction rénale avec retour à la créatinine de basale à 48h de l'arrêt, pas de dosage plasmatique concomitant de DFX).

2) Une patiente d'origine vietnamienne de 11 ans pour une gastrite hémorragique (DFX depuis 21 mois, posologie en cours 15 mg/kg/j, normalisation de l'endoscopie digestive en 3 semaines, relai de la chélation par déféroxamine pendant 11 mois). Ultérieurement, après 33 mois de reprise du DFX à posologies diminuées, survenue de lithiases rénales qui ont justifié 5 séances de lithotritie extracorporelle (posologie en cours 12,1 mg/kg/j, dosage plasmatique concomitant à 42,5 µg/ml à H18 de la dernière prise, nous ne disposons pas d'un dosage résiduel à ce moment). L'étude moléculaire de l'UGT1A1 chez cette patiente montrait un polymorphisme rare de cette enzyme, entraînant une diminution de la glucurono-conjugaison du DFX et une accumulation du médicament dans l'organisme expliquant l'excellente efficacité rapidement observée depuis l'initiation (ferritines inférieures à 100 µg/ml et CHF inférieure à 2 µmol/g, mais effets indésirables). Le traitement chez cette jeune fille de 16 ans est actuellement poursuivi à 3 mg/kg/j, efficace et non toxique.

5 DISCUSSION

Médicament utilisé au long cours pour des maladies rares, le déférasirox est disponible en France depuis seulement 10 ans. Les enjeux de mortalité et de morbidité de la surcharge en fer secondaire expliquent qu'il est débuté de plus en plus tôt dans les âges pédiatriques. Plusieurs études pédiatriques ont montré son efficacité sur la baisse de la ferritine selon la posologie administrée dans la β -thalassémie majeure et la drépanocytose (57–59). Cependant, la corrélation entre posologie et concentration et les cibles thérapeutiques pharmacologiques n'ont pas été définies, et la crainte d'effets secondaires limite l'ajustement posologique parfois nécessaire pour une bonne réponse clinique (52).

La centralisation du dosage du DFX au laboratoire de référence de Bordeaux a permis un recueil exhaustif des prélèvements réalisés sur la France entière, avec plus de 650 dosages adultes et pédiatriques réalisés en 9 ans. Ce recueil rétrospectif puis prospectif est le reflet des pratiques courantes sur la prescription et l'ajustement posologique du DFX en pédiatrie. Les différents réseaux et registres pédiatriques des maladies rares nécessitant une chélation du fer ont permis de compléter ce recueil.

5.1 Résultats principaux de notre étude et points forts

Nous avons réalisé la première étude pharmacologique française du DFX en pédiatrie. Elle confirme une exposition au DFX moins élevée chez l'enfant que chez l'adulte, surtout avant l'âge de 6 ans. Elle met en évidence pour la première fois chez l'enfant une corrélation significative entre la concentration plasmatique résiduelle de DFX et les paramètres permettant dévaluer la surcharge en fer. Le dosage résiduel de DFX est plus élevé chez les bons répondeurs (ferritine < 500 $\mu\text{g/l}$ ou CHF < 200 $\mu\text{mol/g}$) que chez les mauvais répondeurs, respectivement 27 $\mu\text{g/ml}$ vs 8 $\mu\text{g/ml}$ pour la ferritine, et 20.9 $\mu\text{g/ml}$ vs 10.9 $\mu\text{g/ml}$ pour la CHF. Cette corrélation n'est pas retrouvée de façon significative avec le T2*, du fait de la rareté de l'atteinte cardiaque à l'âge pédiatrique. Les petits effectifs n'ont pas permis d'établir des corrélations significatives en fonction de l'âge ou de la pathologie. Ainsi, des cibles corrélées à

l'efficacité chez l'enfant peuvent être estimées pour la première fois, un peu plus élevées que chez l'adulte.

Dans la partie descriptive de ce travail, nous avons confirmé une relation stable entre ferritine et CHF, permettant de surveiller la surcharge en fer. Nous avons ainsi également confirmé que la surcharge en fer reflétée par la ferritine est plus importante, à volume transfusé équivalent, pour les hémolyses constitutionnelles que pour les ABD.

Enfin, nous avons réalisé une étude des pratiques. Le réseau des maladies rares en France gère des registres nationaux, et a diffusé des recommandations de prévention de l'hémochromatose secondaire (18,24,40). Le dynamisme de ce réseau permet de partager les données cliniques des patients via des études rétrospectives comme la nôtre, pour la surveillance des traitements prescrits dans ou en dehors de l'AMM, reflétant les pratiques courantes. Les prescripteurs ont respecté le libellé d'AMM en prescrivant le DFX à des enfants de plus de 2 ans (table 2). Si ce traitement était indiqué chez un enfant plus jeune, pour une surcharge martiale précoce, la surveillance régulière des dosages permettrait de s'assurer d'une exposition efficace et non toxique en fonction des particularités pharmacologiques propres aux nourrissons.

L'intérêt de surveiller les taux sanguins de médicaments chez l'enfant, en particulier chez les adolescents, a été montré dans l'étude de plusieurs maladies chroniques (60,61), mais il n'est pas reconnu de façon consensuelle pour le DFX, en l'absence d'études ayant établi les modalités d'ajustement posologique pour les différentes tranches d'âge. La centralisation de ce dosage dans un laboratoire de référence à Bordeaux a permis un recueil exhaustif des 260 prélèvements réalisés sur la France entière pour des enfants de moins de 18 ans, soit 38% des dosages réalisés en 9 ans, ce qui indique une certaine mobilisation des cliniciens pédiatres. Dans ces pathologies où la surcharge en fer post transfusionnelle crée des lésions à bas bruit du foie, du cœur, du système endocrinien, et où la normalisation sous traitement chélateur de la ferritine ou des paramètres de l'IRM met plusieurs mois à être visible, il apparaît important d'optimiser au mieux et en temps réel la posologie prescrite pour

préserver l'avenir. En « vraie » vie, à l'échelle de notre pays, ces dosages n'ont été réalisés au moins une fois que pour 66 enfants en 9 ans, dont 27 enfants avec une β -thalassémie majeure (109 dans le registre français en 2010, Thuret (17)), et 5 enfants avec une ABD (280 dans le registre français, données personnelles T. Leblanc). La diffusion des résultats de cette étude pourrait donner aux pédiatres des arguments pour contrôler plus régulièrement le dosage résiduel de DFX.

5.2 Difficultés liées à l'analyse des dosages pharmacologiques et limites de l'étude

Le caractère rétrospectif et multicentrique de notre étude a été un frein à l'homogénéité des données dues à des pratiques différant d'un centre à l'autre. La sélection des patients avec des critères stringents sur la réalisation des dosages et le délai entre début du traitement par DFX et évaluation para-clinique a considérablement réduit la taille de notre échantillon par rapport à l'effectif de départ. Seulement 48% des dosages effectués correspondaient à des dosages résiduels. Les fiches de renseignements incomplètes, la difficulté du recueil des données a posteriori, l'absence de bilan biologique et d'imagerie réalisés dans le délai imparti ont beaucoup fait diminuer les effectifs analysables (de 36% des dosages totaux pour la ferritine à 8% pour l'IRM cardiaque). Ces faibles pourcentages peuvent en partie être expliqués par l'absence de recommandations pharmacologiques pour le suivi du traitement par déférasirox.

L'hétérogénéité des patients et des pathologies, avec des mécanismes d'accumulation du fer différents, des apports transfusionnels allant du simple au double et des objectifs de chélation différents ont favorisé la dispersion des résultats, avec des expositions au DFX très variables selon les pathologies. Malgré tout nous avons pu obtenir des résultats significatifs ou proches du seuil de significativité laissant présager un manque de puissance de l'étude du fait de la petite taille de l'échantillon.

5.3 Études pharmacologiques chez l'adulte

Notre étude pédiatrique se fonde sur les premiers résultats obtenus par Chauzit *et al.* chez 5 adultes (4 β -thalassémies majeures et 1 post greffe pour une leucémie lymphoïde chronique) retrouvant une tendance à une corrélation entre concentration plasmatique en DFX et CHF.

Mattioli *et al.*, en 2015 (52), ont étudié les concentrations plasmatiques de DFX chez 80 patients transfusés régulièrement pour des anémies hémolytiques (89% de β -thalassémies majeures), traités par DFX depuis au moins 12 mois. Quinze enfants de moins de 18 ans étaient inclus dans l'étude. Il n'était pas retrouvé de corrélation entre concentration plasmatique et posologie, tout comme dans notre étude. Le rapport concentration plasmatique/posologie était inversement proportionnel à l'âge (non significatif en analyse multivariée), la concentration de DFX était inversement proportionnelle à la ferritine (dosée 6 mois avant l'étude) de manière significative ($Rho = -0,36$, $p = 0,002$). Toutefois, il manquait d'harmonisation dans l'horaire du dosage (horaire médian 3h de la dernière prise, [1,4-14]). Dans notre étude nous retrouvons un rapport concentration plasmatique/posologie plus favorable dans la classe d'âge 6-12 ans que chez les enfants plus jeunes ou chez les adolescents. Chez l'adulte, les paramètres pharmacocinétiques du DFX montrent d'importantes variations inter et intra individuelles, selon la durée du jeûne, le type et la composition du repas (notamment en graisse) (51). Pour les 29 patients de notre étude ayant eu plusieurs dosages de DFX, des études de variation intra individuelles vont être réalisées.

5.4 Études pharmacologiques chez l'enfant

Peu d'études de pharmacocinétique de DFX chez l'enfant ont été réalisées depuis les essais de phase II.

Le bon équilibre bénéfice-risque de l'utilisation du DFX a été confirmé dans une grande étude multicentrique observationnelle toute récente, chez 267 enfants âgés de 2 à 6 ans (dont 176 avaient une β -thalassémie majeure), dont 145 ont été suivis 5 ans (59). Une diminution de la médiane de ferritine de 1702 $\mu\text{g/l}$ à 1127 $\mu\text{g/l}$ était

observée à une posologie médiane de 25 mg/kg/j ; seuls 4% des enfants ont présenté une augmentation modérée de la créatinine ou des enzymes hépatiques ; aucun effet indésirable significatif ophtalmologique, auditif ou touchant la croissance n'était observé. Cependant les corrélations avec la quantité de fer transfusée n'étaient pas présentées, aucune donnée d'IRM hépatique ou cardiaque n'était décrite, aucune étude pharmacologique n'était disponible ni même évoquée. Notre étude permet de décrire l'ensemble de ces paramètres d'efficacité et de tolérance.

Concentration plasmatique de DFX et posologie selon l'âge

Les facteurs influençant l'exposition au DFX sont l'âge, l'IMC et le polymorphisme génétique de l'UGT1A1. Notre étude incluant un effectif de 66 enfants, plus significatif que les données disponibles de la littérature, permet de les illustrer.

L'étude de phase II de Galanello en 2006 (53), incluait 40 enfants de 2 à 17 ans porteurs de β -thalassémies majeures (20 enfants de 2 à 12 ans et 20 adolescents de 12 à 17 ans), suivis pendant 48 semaines. La posologie initiale du DFX était de 10 mg/kg/j et pouvait être augmentée jusqu'à 30 mg/kg/j selon la CHF et la ferritine au cours de l'étude. A l'état d'équilibre, la pharmacocinétique du DFX était la même dans les 2 groupes. Les adolescents avaient toutefois une AUC (aire sous la courbe) déférasirox et une AUC Fer-[déférasirox] plus élevées que les enfants (9% et 53% respectivement). L'exposition au DFX retrouvée dans cette étude était 20 à 30% plus faible que dans une étude de phase I réalisée chez des adultes porteurs de β -thalassémie majeure (62). A l'état d'équilibre (28^{ème} jour de traitement), la concentration résiduelle de DFX était de 15 μ mol/l dans le groupe adolescents et 12 μ mol/l dans le groupe enfants pour des posologies de 10 mg/kg/j). Malgré une augmentation de la posologie à 15 mg/kg/j en moyenne pour les enfants et 20 mg/kg/j pour les adolescents, Galanello *et al.* observaient une progression de la CHF et de la ferritine, due à un apport transfusionnel plus important que la chélation (posologie moyenne de 11,3 mg/kg/jour pendant la durée de l'étude, augmentation de dose trop tardive et trop proche de la réévaluation de la CHF, en moyenne à la semaine 39).

Mattioli *et al.* ont montré en 2015 (52), sur une série de 80 patients essentiellement thalassémiques, dont 15 enfants, qu'il existait une grande variabilité inter-individuelle

de la concentration plasmatique de DFX. En dehors de la compliance, cette variabilité reposait surtout, pour les enfants avec un IMC faible, sur un polymorphisme génétique de l'enzyme UGT1A1. Certains variants alléliques portés à l'état homozygote ou hétérozygote étant associés à une élimination plus lente du DFX et à des dosages résiduels élevés, ainsi efficaces mais à risque de toxicité, comme l'illustre le cas de notre patiente d'origine vietnamienne ayant présenté une gastrite hémorragique puis une lithiase biliaire. Pour le DFX, il n'a pas été montré de différence d'AUC 24h entre des patients Japonais et Caucasiens (63), contrairement à d'autres médicaments pour lesquels les patients asiatiques peuvent avoir une élimination ralentie.

Une étude plus récente d'Allegra *et al.* sur 20 enfants β -thalassémiques majeurs ne retrouvait pas d'association entre l'âge des patients, leur genre et la concentration résiduelle de DFX. Par contre, il était retrouvé une association entre indice de masse corporelle (IMC) et volume de distribution (64).

Bien qu'une nouvelle étude de pharmacocinétique n'ait pas été réalisée après augmentation de la posologie, ces données soutiennent les résultats de notre étude avec un objectif de concentration résiduelle de DFX supérieur à 20 $\mu\text{g/ml}$ chez les enfants pour obtenir une amélioration sur la ferritine et la CHF.

Posologie de déférasirox et réponse para-clinique

L'étude de Vichinsky en 2017 chez des enfants de 2 à 6 ans porteurs d'une β -thalassémie majeure qui recevaient une dose médiane de 25 mg/kg/j de DFX pendant 60 mois obtenaient une baisse de la ferritine de 1700 à 1120 $\mu\text{mol/l}$ sur la durée du traitement (59). Chez les enfants drépanocytaires des posologies supérieures à 25 mg/kg/j étaient nécessaires pour obtenir une baisse de la ferritine, contre seulement 20 mg/kg/j chez les adultes (58).

Dans l'étude de Taher *et al.* en 2011 incluant des patients β -thalassémiques majeurs (162 enfants de 2 à 16 ans et 75 adultes de plus de 16 ans) traités par DFX pendant plus de 30 mois, la réduction de la CHF était obtenue pour un taux plus important d'adultes que d'enfants (77,5% des adultes contre 63% des enfants) à des posologies plus faibles chez les adultes (59% des adultes avaient une posologie supérieure ou égale à 30mg/kg/j contre 66% des enfants) (65).

Dans l'étude de Lai en 2013, chez des enfants porteurs de β -thalassémie majeure, on obtenait une diminution de la ferritine pour des posologies supérieures à 30 mg/kg/jour, avec une meilleure réponse des 6-12 ans que des moins de 6 ans, suggérant une pharmacocinétique différente chez les enfants plus jeunes, en dehors de tout problème d'observance (57).

Dans notre étude, l'exposition était différente selon l'âge et plus faible chez les moins de 6 ans et les plus de 12 ans. Ce résultat peut s'expliquer par une pharmacocinétique différente chez les petits enfants, et une observance moins bonne chez les adolescents (première raison évoquée de réalisation du dosage, 40% des fiches renseignées).

Ces résultats de la littérature sont en accord avec nos résultats sur l'exposition chez les enfants de moins de 6 ans.

5.5 Ces dosages permettent-ils d'évaluer l'efficacité et d'ajuster la posologie pour optimiser le bénéfice ?

En dehors de l'étude de phase II de Galanello en 2006 (53), il n'existe pas d'étude sur concentration plasmatique de DFX et paramètres biologiques et radiologiques chez l'enfant.

L'étude de Ho *et al.* en 2017 retrouvait des observations sur l'amélioration du T2* et la diminution de la CHF à un an du début du traitement par DFX chez 46 adultes avec une β -thalassémie, une drépanocytose ou un syndrome myélo-dysplasique (66). Ces résultats rejoignent ceux de Wood en 2010, montrant la réduction de la surcharge cardiaque en fer en l'absence de surcharge hépatique majeure chez des patients β -thalassémiques majeurs âgés de plus de 10 ans recevant 30 à 40 mg/kg/j de DFX pendant 18 mois (36).

Le recours au dosage systématique, pratique courante dans quelques centres cliniques, permet d'apprécier les marges d'adaptation thérapeutique en cas de mauvaise réponse. Dans notre étude nous n'avons regardé les résultats des patients qu'à un instant *t*, certains patients ayant bénéficié de plusieurs dosages et de plusieurs IRM il aurait été intéressant d'observer l'évolution de la réponse clinique de

ces patients, en corrélation avec l'augmentation éventuelle de la posologie et l'évolution de la concentration plasmatique du DFX.

Enfin, le dosage a été demandé dans 1/3 des cas dans notre étude pour un doute sur l'observance, chez des adolescents ; comme dans d'autres pathologies, il peut aider à la prise en charge dans ce contexte.

Les études de pharmacogénétiques pour prédire une réponse individuelle en fonction d'un polymorphisme particulier se développent de plus en plus, y compris pour le déférasirox. En effet, Allegra *et al.* en 2017 ont étudié, dans une cohorte de 20 enfants porteurs de β -thalassémie majeure, les polymorphismes de plusieurs enzymes associées au métabolisme du déférasirox (UGT, cytochromes P450, ainsi que de MRP2 et BCRP1 (64). Le variant du CYP1A1 était associé à une demi-vie plus longue et une concentration résiduelle plus importante, de même que BCRP1 avec la concentration résiduelle et CYP2D6 avec la concentration maximale. D'autres polymorphismes de CYP1A1 et BCRP1 étaient associés au temps d'atteinte de la concentration maximale. Concernant la réponse clinique, les variants des cytochromes CYP1A1 et CYP1A2 étaient associés à la CHF ($p = 0,02$). Bien que limitées en pratique courante, ces nouvelles observations peuvent aider le clinicien dans la prise en charge de son patient atteint de surcharge martiale secondaire en complément du dosage plasmatique du déférasirox.

5.6 Ces dosages permettent ils de prévoir une toxicité ?

Nous ne retrouvions pas de résultats en ce sens dans notre étude. Nos données vont plutôt en faveur d'un recours systématique au dosage dans le cadre un suivi du patient pour dépister les patients avec des concentrations résiduelles de DFX élevées et donc à risque de toxicité. Le dosage a également son indication en cas d'effet indésirable grave, non attendu et en situation d'urgence.

Nous avons retrouvé une concentration résiduelle de DFX plus élevée chez les patients ayant une créatinine supérieure à la normale pour l'âge que chez ceux avec une valeur normale (28,2 contre 11,4 $\mu\text{g/ml}$, $p = 0,01$). Plusieurs cas pédiatriques d'insuffisance rénale, d'acidose métabolique hyperchlorémique et de syndrome de

Fanconi ont été décrits dans la littérature, pour des posologies de DFX autour de 30 mg/kg/jour (67–70). En parallèle, une augmentation non progressive de la créatinine jusqu'à 1,3 fois la normale est classiquement décrite.

Dans notre étude l'élévation des transaminases au-delà de la limite supérieure de la normale n'était pas associée à une concentration résiduelle de DFX plus élevée, au contraire. En 2014, Soliman *et al.* ont observé l'évolution des transaminases chez 40 patients β -thalassémiques majeurs âgés de 8 à 18 ans traités par déféroxamine puis par DFX. L'introduction du DFX était liée à une baisse significative des transaminases (71).

Dans le cas d'un événement grave ou inattendu chez un patient sous DFX, le dosage résiduel peut permettre en urgence de le rattacher à un surdosage médicamenteux. En 2016 une équipe italienne a rapporté l'observation d'une petite fille de 3 ans, multitransfusée pour une β -thalassémie majeure, traitée depuis plusieurs mois par DFX à 33 mg/kg/j, qui a présenté plusieurs épisodes de vomissements, cytolyse hépatique, acidose métabolique, hyperammoniémie et tubulopathie proximale. Cette situation grave a finalement été rattachée à un surdosage en DFX (186 mg/ml) avec polymorphisme génétique des gènes UGT1A1 et ABCC2 induisant une diminution de son élimination rénale, et a pu être résolue en 2 semaines après l'arrêt du traitement (70). En juin 2017 en France, une enfant drépanocytaire de 4 ans traitée par DFX 20mg/kg/jour depuis 15 mois, avec augmentation de la posologie à 31 mg/kg/jour 15 jours auparavant, a présenté un effet indésirable grave avec mise en jeu du pronostic vital. Après quelques jours d'asthénie, l'enfant a évolué vers un coma avec insuffisance hépato-cellulaire et rénale aigue, compliquée d'acide métabolique et d'hyperammoniémie. La concentration résiduelle de DFX était de 98 μ g/ml (cas non publié). La déclaration a été faite à la pharmacovigilance du laboratoire.

6 CONCLUSION

Notre étude s'est intéressée au DFX, efficace dans le traitement de la surcharge en fer secondaire, qui a considérablement amélioré le confort de vie des patients par une prise orale journalière unique, et qui doit être poursuivi au long cours. Au vu de nos résultats, il semble que les concentrations résiduelles cibles soient plus élevées en population pédiatrique que celles définies pour les adultes (entre 5 et 20 µg/ml), pour obtenir un effet sur la ferritine et l'IRM hépatique. Il existe un seuil d'apparition d'effets indésirables sans véritable toxicité (élévation de la créatinine principalement) qui reste à définir selon l'âge.

L'ajustement thérapeutique sur des données pharmacocinétiques et pharmacogénétiques n'est qu'un aspect de la prévention de la surcharge en fer dans ces pathologies. Interviennent aussi l'ancienneté, le rythme et de la quantité des transfusions en culots globulaires, des facteurs liés à la maladie ou individuels, la compliance au traitement chélateur. Mais pour les patients relevant d'un programme transfusionnel au long cours, ne disposant pas d'une alternative curative, l'amélioration de la morbidité et de la mortalité pourrait en partie passer par une surveillance régulière de ces paramètres, et communication directe en temps réel des cliniciens avec les pharmacologues.

TABLEAUX ET FIGURES (par ordre d'apparition dans le texte)

Tableau 1. Répartition des patients et des dosages selon les centres cliniques

	N patients	N dosages	N dosages résiduels (%)
MARSEILLE	21	45	20 (44)
BORDEAUX	14	160	74 (46)
PARIS			
- Créteil	6	6	3 (50)
- Necker	6	7	5 (71)
- Évry	1	1	1 (100)
- Autres (non précisés)	3	4	0 (0)
LYON			
- Lyon CHU	1	1	1 (100)
- Annecy	1	1	1 (100)
- Chalon-sur-Saône	1	1	1 (100)
- Romans	1	1	1 (100)
- Sallanches	1	1	1 (100)
MAYOTTE	3	3	2 (66)
LILLE	2	2	1 (50)
MARTINIQUE	2	2	2 (100)
REIMS	1	1	0 (0)
NIMES	1	1	0 (0)
SAINT ETIENNE	1	1	1 (100)
TOTAL	66	238	114 (48)

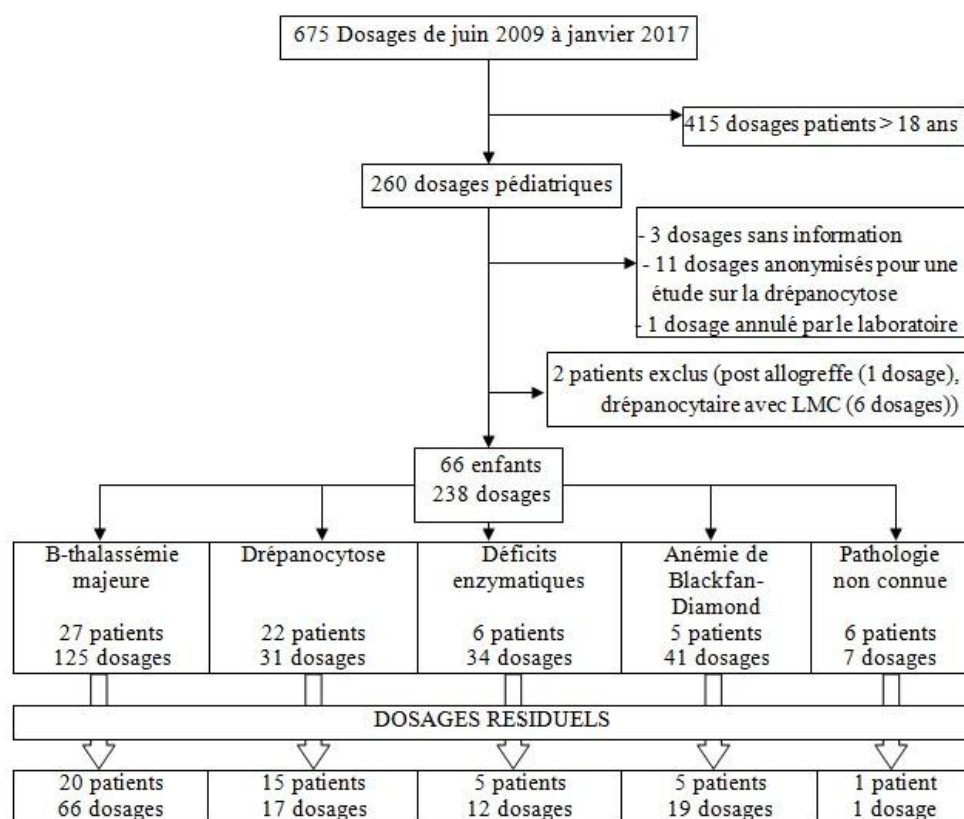


Figure 1. Diagramme de flux

Tableau 2. Caractéristiques des 66 patients

	β-Thalassémie n patients = 27 n dosages = 125	Drépanocytose n patients = 22 n dosages = 31	ABD n patients = 5 n dosages = 41	Déficits enzymatiques n patients = 6 n dosages = 34	Total n patients = 66 n dosages = 238	p*
Sexe, n (%)						
- F	10 (37)	11 (50)	3 (60)	5 (83)	33 (50)	
- H	17 (63)	11 (50)	2 (40)	1 (17)	33 (50)	
Volume transfusionnel/patient, ml/kg/an, médiane (min-max)	13 patients 203 (103-274)	13 patients 180 (81-213)	4 patients 187 (118-273)	5 patients 217 (86-235)	35 patients 192 (81-274)	0,15
Age médian au J1 du DFX, années (IQR)	20 patients 4,0 (3,2-7,9)	18 patients 7,6 (4,5-9,8)	4 patients 8,1 (6,5-9,7)	6 patients 2,8 (2,2-4,0)	48 patients 5,1 (3,2-9,4)	0,15
Age médian au 1^{er} dosage, années (IQR)	6,3 (4,3-10,2)	9,9 (7,2-12,8)	8,7 (3,6-9,6)	3,9 (2,8-5,3)	7,4 (4,4-11,6)	0,027
Délai médian entre le J1 du DFX et le 1^{er} dosage, mois (IQR)	21,2 (7,9-36,8)	29,2 (24,6-31,0)	12,8 (6,1-18,4)	3,9 (2,3-12,2)	24,6 (2,3-36,8)	0,08
Suivi médian sous DFX, mois (IQR)	39,5 (16-68)	29,2 (24,6-37,4)	46,7 (32,6-72,7)	42,9 (31-55,5)	32,1 (18,6-51,2)	0,29
Nombre médian de dosages/patient (min-max)	1 (1-27)	1 (1-3)	5 (2-20)	5 (1-15)	1 (1-27)	< 0,001
Posologie (mg/kg/j), moyenne ± ET						
- au 1 ^{er} dosage	28,9 ± 7,7 (22 patients)	24,9 ± 7,6 (21 patients)	22,8 ± 8,9 (4 patients)	17,7 ± 7,7 (6 patients)	25,59 ± 8,23	0,02
- au total	29,0 ± 8,1 (23 patients)	25,1 ± 7,3 (22 patients)	25,5 ± 9,4 (5patients)	18,8 ± 5,6 (6 patients)	26,09 ± 8,12	0,04
Dosages résiduels (µg/ml)						
- médiane (IQR)	15,1 (8,4-25,8)	3,8 (2,8-7,5)	10,8 (6,3-13,2)	3,6 (3-5,5)	10,9 (5-19,5)	<0,00001
**< 5 µg/ml	8	7	4	8	27	
**5-20 µg/ml	35	6	13	3	57	
** > 20 µg/ml	21	0	2	1	24	
Transaminases (UI/l),						0,23
< 40 UI/L	15	9	4	2	30	
> 40 UI/L	7	10	1	4	22	
Créatinine (µmol/l), moyenne ± ET						
- au 1 ^{er} dosage	39 ± 13 (19 patients)	36 ± 11 (18 patients)	22 ± 1 (2 patients)	31 ± 20 (5 patients)		0,12
- au total	39 ± 10 (22 patients)	37 ± 11 (19 patients)	45 ± 21 (5 patients)	29 ± 17 (6 patients)		0,19

*Test de Kruskal-Wallis selon les conditions d'application (CA) (ou chi² ou ANOVA selon les CA)

** Cibles thérapeutiques recommandées chez l'adulte

Tableau 3. Description de la ferritine et de la surcharge en fer hépatique et cardiaque des 66 patients selon la pathologie

	β- Thalassémie N = 27	Drépanocytose N = 22	ABD N = 5	Déficits enzymatiques N= 6
Ferritine (µg/l) Médiane (min-max)	2041 (147-7450)	2464 (179-6234)	889 (815-2704)	677 (333-1471)
CHF (µmol/g) Médiane (min-max)	207 (5-350)	235 (65-350)	275 (200-350)	235 (190-320)
T2* (ms) Médiane (min-max)	35 (16-40)	34 (18-61)	30 (22-43)	32

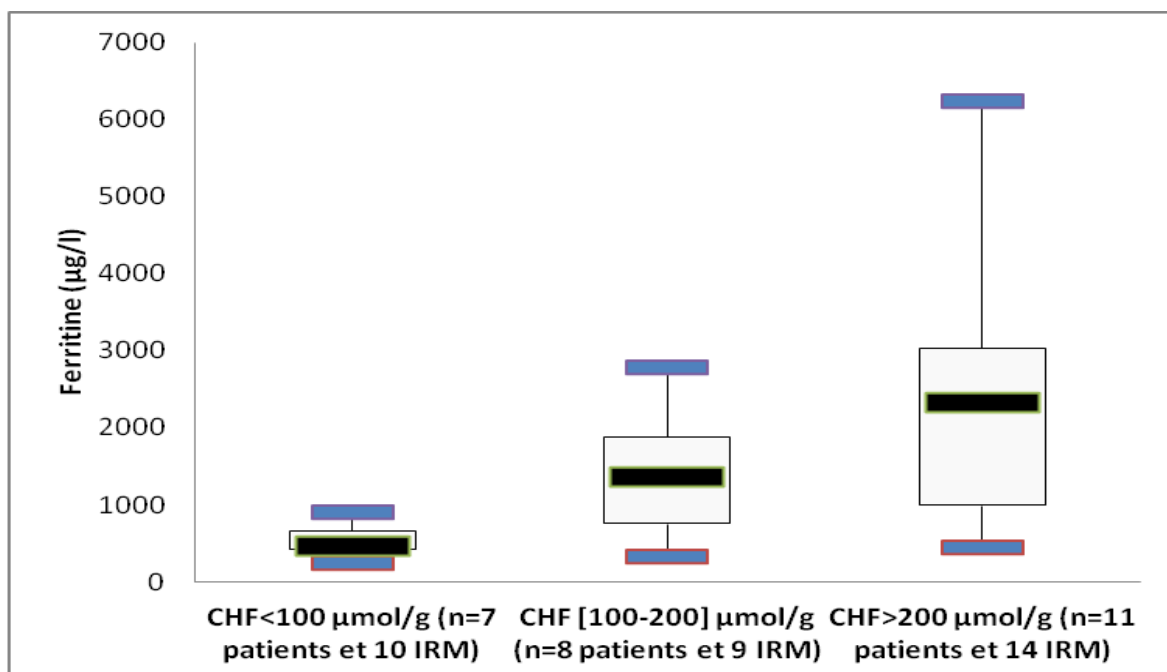


Figure 2. Valeurs de la ferritine en fonction de la concentration hépatique en fer en IRM ($p = 0,0022$)

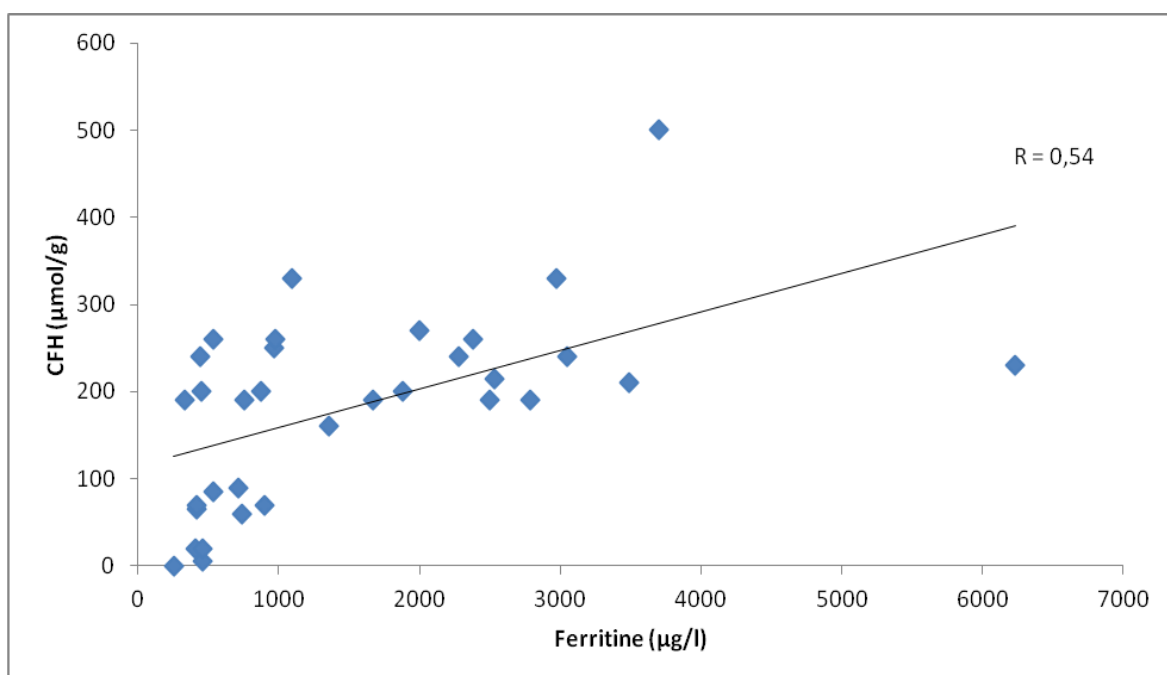


Figure 3. Relation entre la concentration hépatique en fer et la ferritinémie pour 20 patients et 33 IRM ($p = 0,001$)

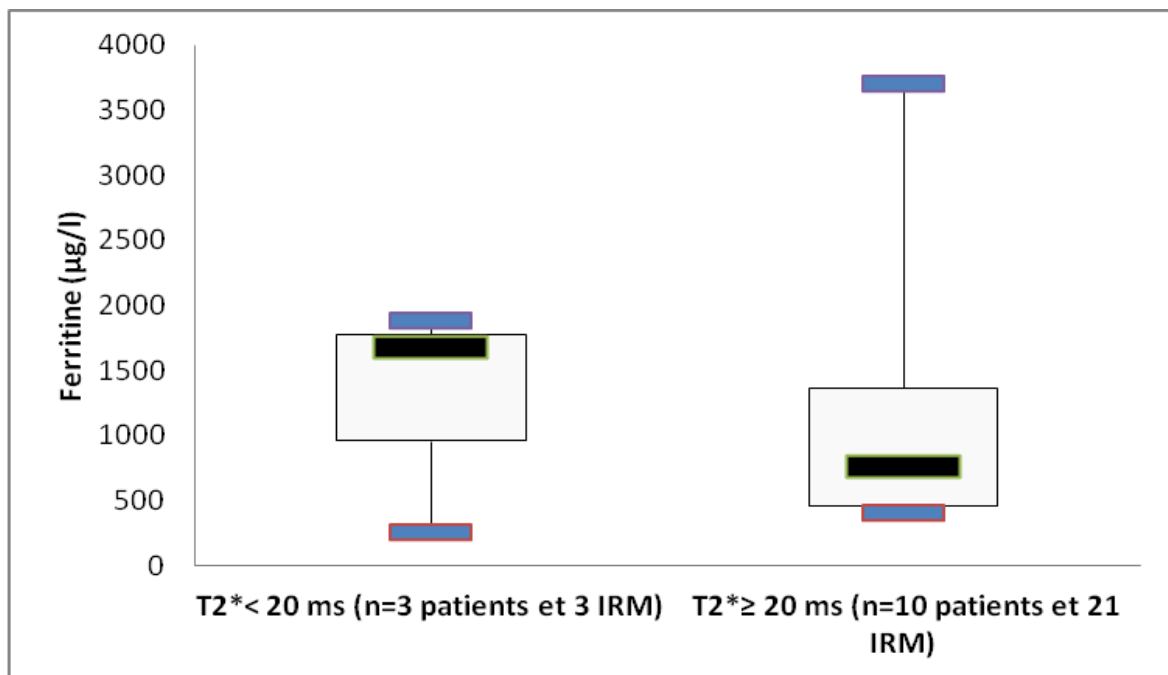


Figure 4. Valeurs de la ferritine en fonction de la surcharge cardiaque en fer en IRM ($p = 0,23$)

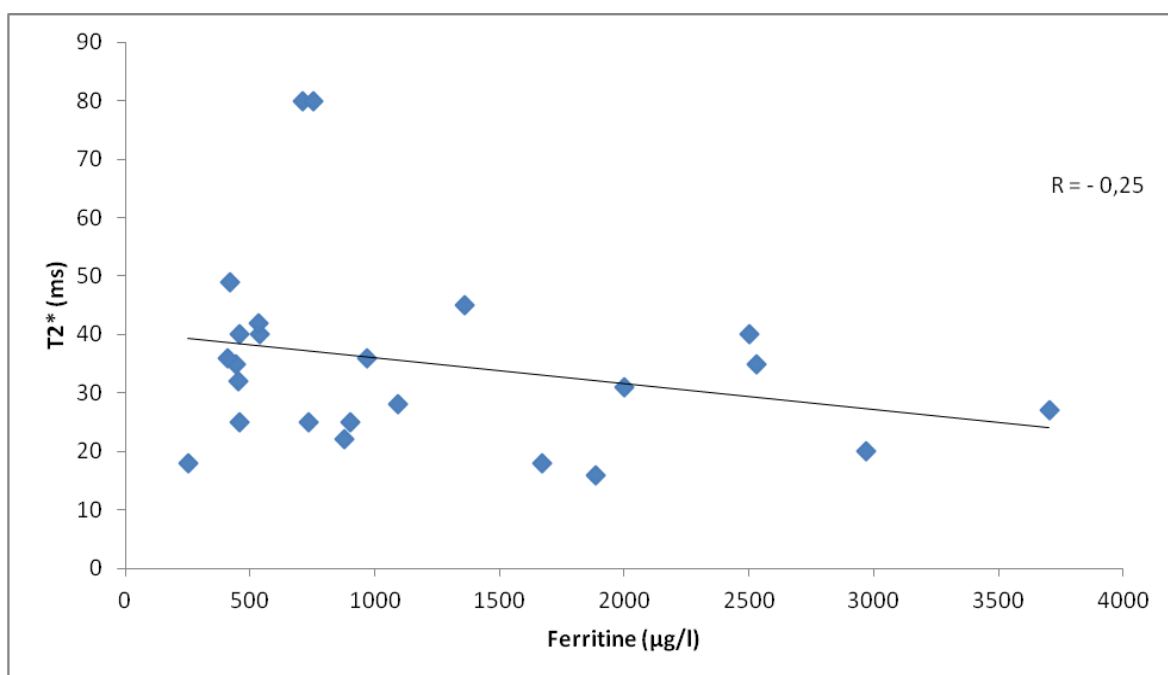


Figure 5. Relation entre le T2*et la ferritinémie pour 13 patients et 24 IRM (NS)

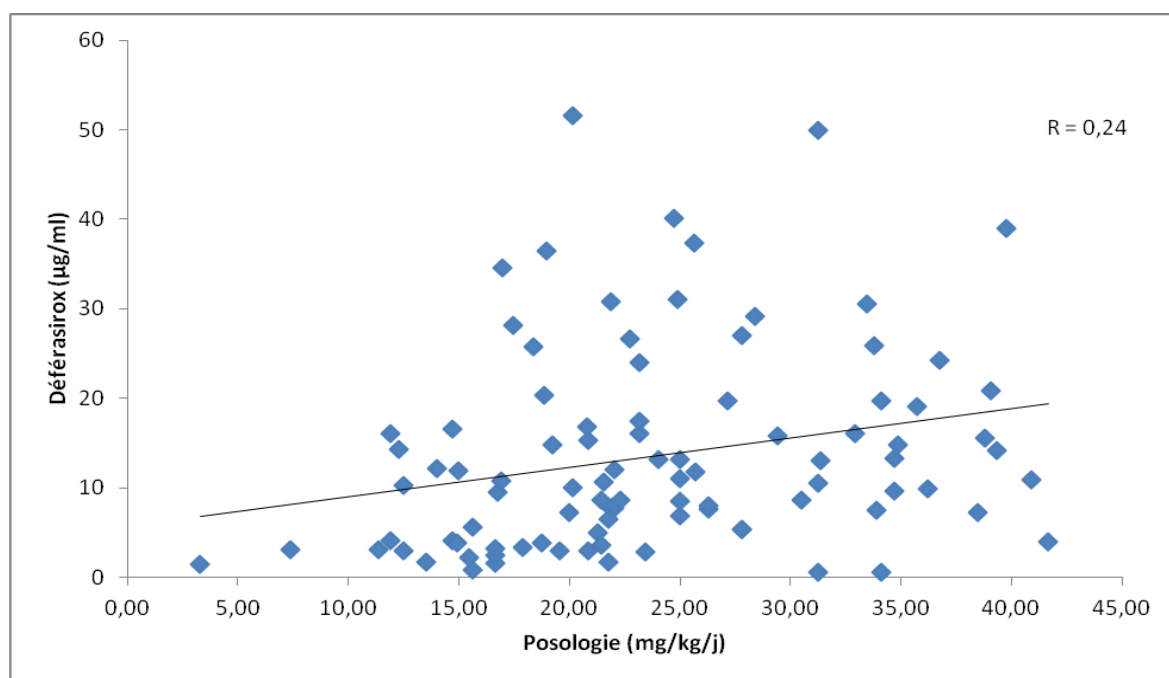


Figure 6. Concentration résiduelle du déférasirox en fonction de la posologie pour 39 patients et 96 dosages ($p = 0,01$)

Tableau 4. Exposition au DFX en fonction de l'âge et de la pathologie

	N	Exposition (concentration/posologie)		
		Moyenne ± ET	(min-max)	p*
Age				
< 6 ans	28	0,47 ± 0,39	(0,10-1,60)	0,005
6 -12 ans	37	0,73 ± 0,45	(0,08-2,04)	-
> 12 ans	31	0,53 ± 0,58	(0,02-2,56)	0,006
Pathologie				
B-Thalassémie	58	0,68 ± 0,46	(0,02-2,04)	< 0,001 **
ABD	14	0,71 ± 0,70	(0,10-2,56)	
Drépanocytose	13	0,23 ± 0,13	(0,01-0,42)	
Déficit enzymatique	10	0,38 ± 0,38	(0,14-1,41)	

* Test de Kruskal-Wallis et Wilcoxon selon les CA

** $p < 0,01$ entre Drépanocytose et β -Thalassémie, entre Drépanocytose et ABD, entre β -Thalassémie et Déficit enzymatique

Tableau 5. Dosages résiduels de DFX après au moins 3 mois de traitement, en fonction des taux de ferritine à 6 mois de traitement et des données d'IRM (CHF et T2*) à 12 mois de traitement, chez 20 patients

	N patients	DFX médian en µg/ml (min-max)	p*
Ferritine (µmol/l)			0,02
< 500 µg/l	5	27 (4,1-51,6)	
> 500 µg/l	13	8 (2,2-20,9)	
CHF (µmol/g)			0,04
≤ 200 µmol/g	6	20,9 (8,5-51,6)	
> 200 µmol/g	9	10,9 (2,2-27)	
T2* (ms)			0,8
≥ 20 ms	6	18,5 (2,2-51,6)	
< 20 ms	2	18,1 (15,3-20,9)	

*Test de Mann-Whitney et Wilcoxon selon les CA

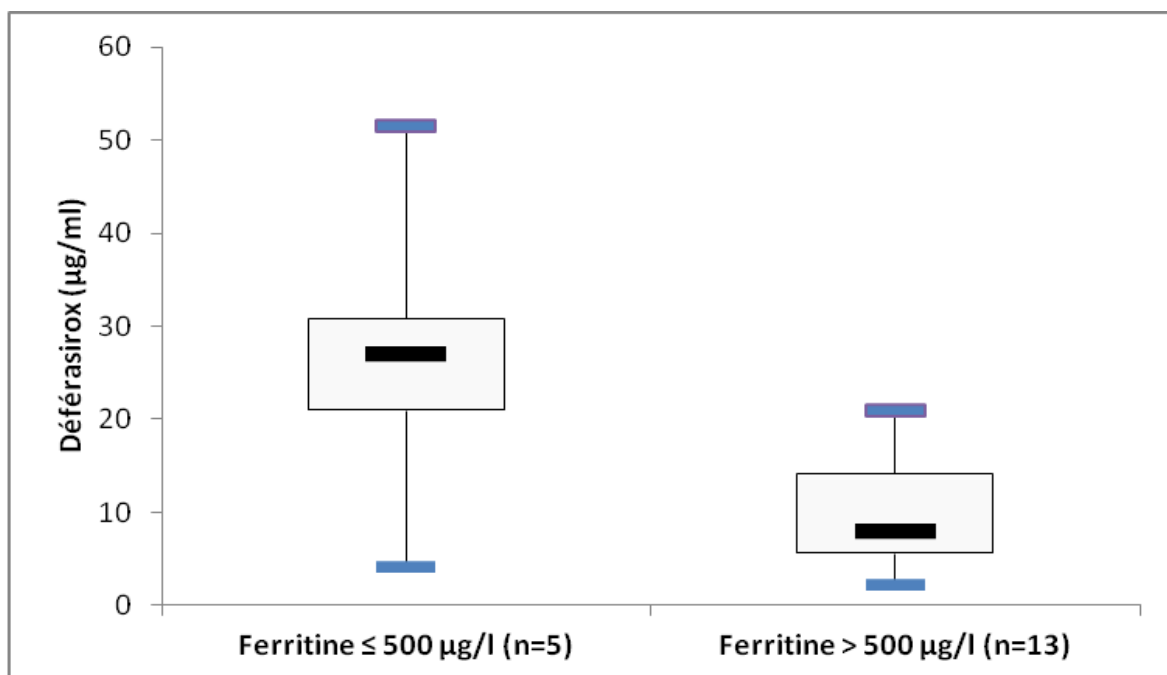


Figure 7. Répartition des concentrations résiduelles de DFX chez 18 patients bons ou mauvais répondeurs sur la ferritine ($p = 0,02$)

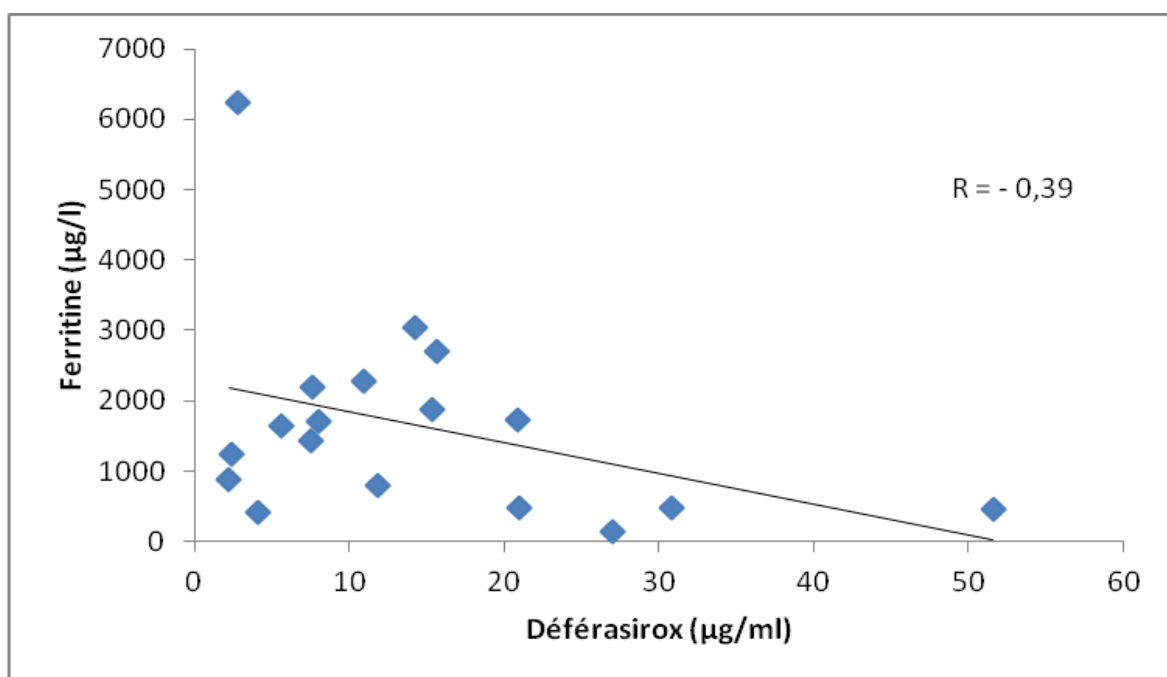


Figure 8. Relation linéaire entre la concentration résiduelle de DFX et la ferritine chez 18 patients (NS)

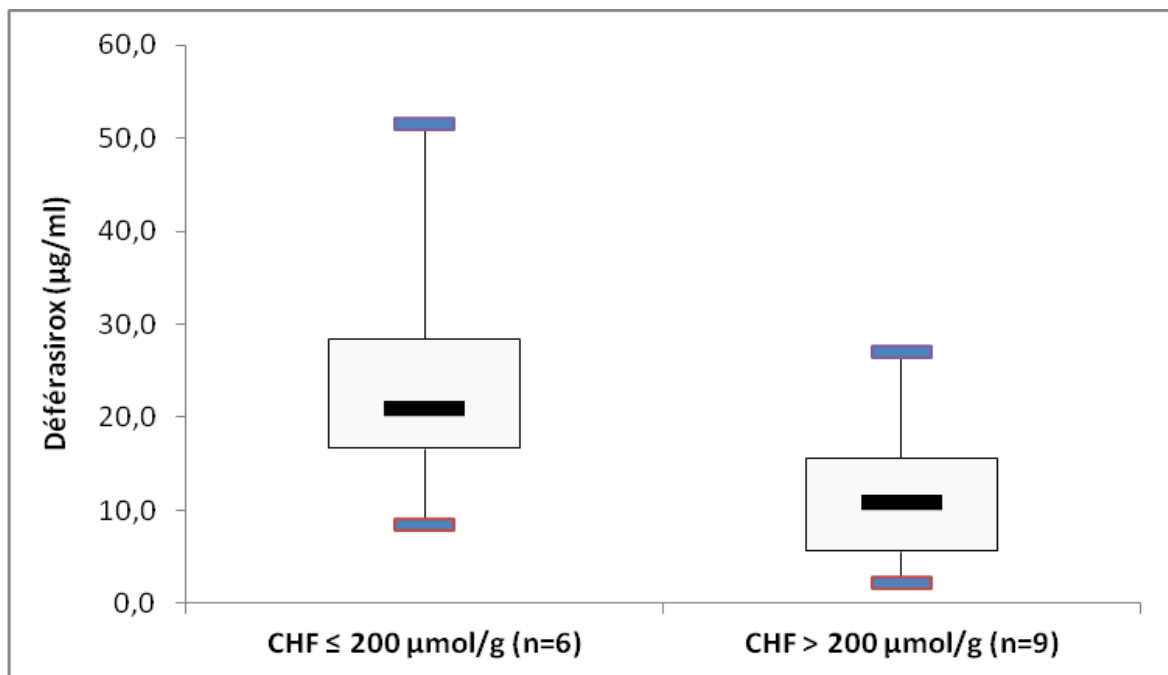


Figure 9. Répartition des concentrations résiduelles de DFX chez 15 patients bons ou mauvais répondeurs sur l'IRM hépatique (CHF en µmol/g) ($p = 0,04$)

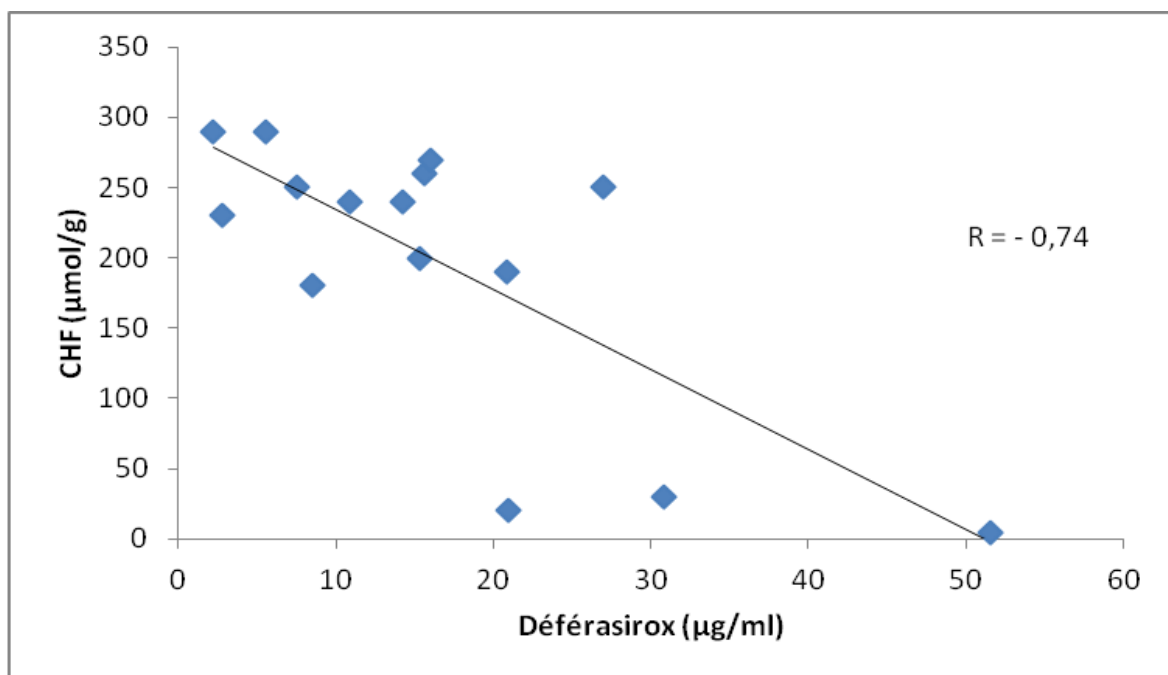


Figure 10. Relation linéaire entre la concentration résiduelle de DFX et la concentration hépatique en fer (µmol/g) chez 15 patients ($p = 0,001$)

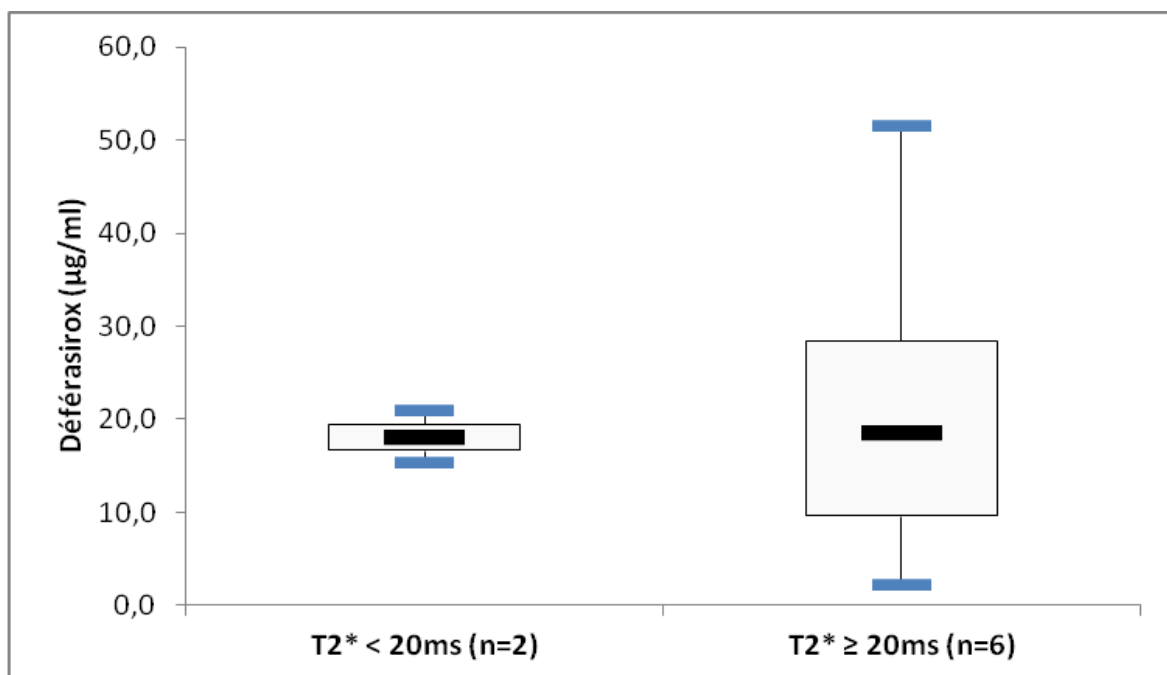


Figure 11. Répartition des concentrations résiduelles de DFX chez 8 patients bons ou mauvais répondeurs sur l'IRM cardiaque (T2* en ms) (NS)

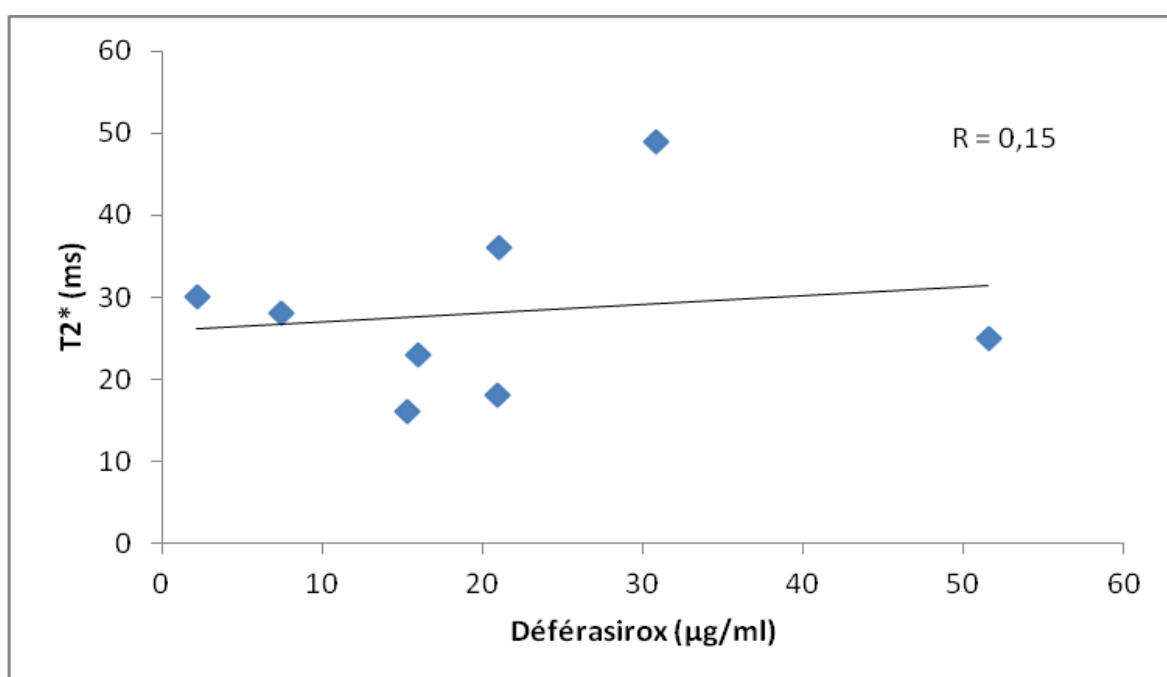


Figure 12. Relation linéaire entre la concentration résiduelle de DFX et le T2* (ms) chez 8 patients (NS)

REFERENCES

1. Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta*. mars 2012;1820(3):188-202.
2. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. oct 2013;93(4):1721-41.
3. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Systemic iron homeostasis and erythropoiesis. *IUBMB Life*. juin 2017;69(6):399-413.
4. Chauzit EJ. Le Deferasirox (Exjade): mise au point du dosage plasmatique et application au suivi thérapeutique de patients [Thèse d'exercice]. [1970-2013, France]: Université de Bordeaux II; 2008.
5. Recalcati S, Gammella E, Buratti P, Cairo G. Molecular regulation of cellular iron balance. *IUBMB Life*. juin 2017;69(6):389-98.
6. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. sept 2012;1823(9):1434-43.
7. Ganz T. Hepcidin--a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2005;18(2):171-82.
8. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):4103-5.
9. Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologou D, Apostolakou F, Galani A, Ladis V, et al. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica*. juin 2006;91(6):809-12.
10. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh S-H, Staker P, Lee YT, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med*. sept 2007;13(9):1096-101.
11. Casanovas G, Swinkels DW, Altamura S, Schwarz K, Laarakkers CM, Gross H-J, et al. Growth differentiation factor 15 in patients with congenital dyserythropoietic anaemia (CDA) type II. *J Mol Med Berl Ger*. août 2011;89(8):811-6.
12. Tamary H, Shalev H, Perez-Avraham G, Zoldan M, Levi I, Swinkels DW, et al. Elevated growth differentiation factor 15 expression in patients with congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blood*. 15 déc 2008;112(13):5241-4.
13. Tanno T, Porayette P, Sripichai O, Noh S-J, Byrnes C, Bhupatiraju A, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells. *Blood*. 2 juill 2009;114(1):181-6.
14. Hémochromatose génétique [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/hemochromatose-genetique>
15. RESERVES IU--TD. Orphanet: Hemochromatose type 2 [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.orpha.net/consor/cgi->

bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11256&MISSING%20CONTENT=Hemochromatose-type-2&search=Disease_Search_Simple&title=Hemochromatose-type-2

16. BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/BetaThalassemie-FRfrPub51.pdf>
17. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, Steschenko D, Girot R, Bachir D, et al. Complications and treatment of patients with β -thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica*. mai 2010;95(5):724-9.
18. PNDs Thalasseemies final web - pnds_thalasseemies_final_web.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf
19. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Chalumeau M, Karim Z. Management of iron overload in hemoglobinopathies. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. 30 juin 2017;
20. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *The Lancet* [Internet]. [cité 26 mai 2017]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617301939>
21. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 10 sept 2014;312(10):1033-48.
22. Adams RJ, Brambilla D, Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 29 déc 2005;353(26):2769-78.
23. Grace RF, Zanella A, Neufeld EJ, Morton DH, Eber S, Yaish H, et al. Erythrocyte pyruvate kinase deficiency: 2015 status report. *Am J Hematol*. sept 2015;90(9):825-30.
24. Vlachos A, Ball S, Dahl N, Alter BP, Sheth S, Ramenghi U, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol*. sept 2008;142(6):859-76.
25. Clinton C, Gazda HT. Diamond-Blackfan Anemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., éditeurs. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 5 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7047/>
26. Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo MK, Mäkipernaa A. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics*. janv 2003;111(1):91-6.
27. Anderson GJ. Mechanisms of iron loading and toxicity. *Am J Hematol*. déc 2007;82(12 Suppl):1128-31.
28. No Job Name - hma-269483-
traitement_de_la_surcharge_en_fer_dans_les_maladies_hematologiques_hemochromatoses_hereditaires_exclues_--WabNSn8AAQEADmSSBoAAAAD-a.pdf [Internet]. [cité 30 août 2017]. Disponible sur: <http://www.jle.com/download/hma-269483->

29. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Skordis N, Kattamis C, Angastiniotis M, et al. Growth and endocrine disorders in thalassemia: The international network on endocrine complications in thalassemia (I-CET) position statement and guidelines. *Indian J Endocrinol Metab.* janv 2013;17(1):8-18.
30. Berdoukas V, Nord A, Carson S, Puliyl M, Hofstra T, Wood J, et al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age. *Am J Hematol.* nov 2013;88(11):E283-285.
31. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Pepe A, Kattamis C, El Kholy M, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(4):401-8.
32. Huang KE, Mittelman SD, Coates TD, Geffner ME, Wood JC. A significant proportion of thalassemia major patients have adrenal insufficiency detectable on provocative testing. *J Pediatr Hematol Oncol.* janv 2015;37(1):54-9.
33. de Montalembert M, Ribeil J-A, Brousse V, Guerzi-Bresler A, Stamatoullas A, Vannier J-P, et al. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PloS One.* 2017;12(3):e0172147.
34. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 3 août 2000;343(5):327-31.
35. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood.* 1 juin 2003;101(11):4632-9.
36. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood.* 29 juill 2010;116(4):537-43.
37. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1 sept 1994;331(9):567-73.
38. Brittenham GM, Farrell DE, Harris JW, Feldman ES, Danish EH, Muir WA, et al. Magnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med.* 30 déc 1982;307(27):1671-5.
39. Brown DW, Henkelman RM, Poon PY, Fisher MM. Nuclear magnetic resonance study of iron overload in liver tissue. *Magn Reson Imaging.* 1985;3(3):275-82.
40. ALD 10_PNDS_Drépano Enfant_WEB - ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_pnds_drepano_enfant_web.pdf
41. Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol.* juin 2017;177(5):703-16.

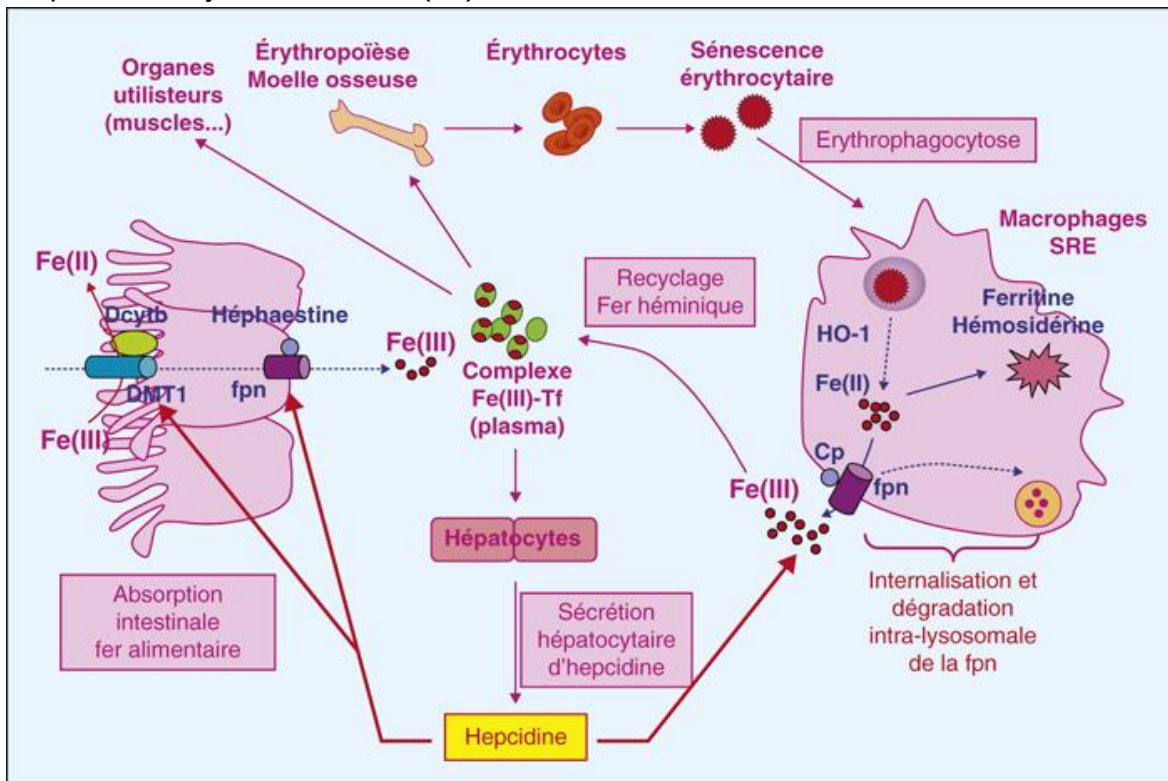
42. Rennes - Imagerie Médicale - Hémochromatose [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.radio.univ-rennes1.fr/Sources/FR/Hemo.html>
43. L'évaluation de la surcharge cardiaque en fer au moyen de la tomographie par résonance magnétique (T2*) - 2010-07-258.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2017]. Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/resource/jf/journal/file/view/article/fms.2010.07091/2010-07-258.pdf/>
44. Osborne RH, De Abreu Lourenço R, Dalton A, Houltram J, Dowton D, Joshua DE, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* déc 2007;10(6):451-6.
45. Al-Kloub MI, Salameh TN, Froelicher ES. Impact of psychosocial status and disease knowledge on deferoxamine adherence among thalassaemia major adolescents. *Int J Nurs Pract.* juin 2014;20(3):265-74.
46. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol.* juin 2009;82(6):458-65.
47. Aydinok Y, Unal S, Oymak Y, Vergin C, Türker ZD, Yildiz D, et al. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation-naïve children with transfusional iron overload. *Eur J Haematol.* mai 2012;88(5):431-8.
48. Kwiatkowski JL. Current recommendations for chelation for transfusion-dependent thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* mars 2016;1368(1):107-14.
49. Safety Profile | EXJADE® (deferasirox) [Internet]. [cité 22 juill 2017]. Disponible sur: <http://exjade.com/about-exjade/safety.jsp>
50. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol.* mai 2008;83(5):398-402.
51. Galanello R, Piga A, Cappellini MD, Forni GL, Zappu A, Origa R, et al. Effect of food, type of food, and time of food intake on deferasirox bioavailability: recommendations for an optimal deferasirox administration regimen. *J Clin Pharmacol.* avr 2008;48(4):428-35.
52. Mattioli F, Puntoni M, Marini V, Fucile C, Milano G, Robbiano L, et al. Determination of deferasirox plasma concentrations: do gender, physical and genetic differences affect chelation efficacy? *Eur J Haematol.* avr 2015;94(4):310-7.
53. Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica.* oct 2006;91(10):1343-51.
54. Chauzit E, Bouchet S, Micheau M, Mahon FX, Moore N, Titier K, et al. A method to measure deferasirox in plasma using HPLC coupled with MS/MS detection and its potential application. *Ther Drug Monit.* août 2010;32(4):476-81.
55. Site CHU - CREATININE, sang [Internet]. [cité 9 sept 2017]. Disponible sur: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_498839/creatinine-sang

56. Fischer R, Harmatz PR. Non-invasive assessment of tissue iron overload. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;215-21.
57. Lai Y-R, Liu R-R, Li C-F, Huang S-L, Li Q, Habr D, et al. Efficacy of Deferasirox for the treatment of iron overload in Chinese thalassaemia major patients: results from a prospective, open-label, multicentre clinical trial. *Transfus Med Oxf Engl*. déc 2013;23(6):389-96.
58. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, Gardner R, Hassell K, Heeney MM, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. août 2011;154(3):387-97.
59. Vichinsky E, El-Beshlawy A, Al Zoebie A, Kamdem A, Koussa S, Chotsampancharoen T, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox in young pediatric patients with transfusional hemosiderosis: Results from a 5-year observational study (ENTRUST). *Pediatr Blood Cancer*. 10 mars 2017;
60. Costedoat-Chalumeau N, Houssiau F, Izmirly P, Le Guern V, Navarra S, Jolly M, et al. A prospective international study on adherence to treatment in 305 patients with flaring SLE: Assessment by drug levels and by self-administered questionnaires. *Clin Pharmacol Ther*. 19 sept 2017;
61. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. sept 2017;153(3):835-857.e6.
62. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan M-C, Bigler H, Séchaud R. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of ICL670, a new orally active iron-chelating agent in patients with transfusion-dependent iron overload due to beta-thalassemia. *J Clin Pharmacol*. juin 2003;43(6):565-72.
63. Tanaka C. Clinical pharmacology of deferasirox. *Clin Pharmacokinet*. août 2014;53(8):679-94.
64. Allegra S, De Francia S, Cusato J, Arduino A, Massano D, Longo F, et al. Deferasirox pharmacogenetic influence on pharmacokinetic, efficacy and toxicity in a cohort of pediatric patients. *Pharmacogenomics*. avr 2017;18(6):539-54.
65. Taher A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Al Jefri A, Habr D, et al. Importance of optimal dosing ≥ 30 mg/kg/d during deferasirox treatment: 2.7-yr follow-up from the ESCALATOR study in patients with β -thalassaemia. *Eur J Haematol*. oct 2011;87(4):355-65.
66. Ho PJ, Tay L, Teo J, Marlton P, Grigg A, St Pierre T, et al. Cardiac iron load and function in transfused patients treated with deferasirox (the MILE study). *Eur J Haematol*. févr 2017;98(2):97-105.
67. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, Pondarré C, Hadj-Aïssa A, Sigaudou-Roussel D, et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. nov 2012;27(11):2115-22.
68. Dell'Orto VG, Bianchetti MG, Brazzola P. Hyperchloraemic metabolic acidosis induced by the iron chelator deferasirox: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. déc 2013;38(6):526-7.

69. Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr Blood Cancer*. avr 2011;56(4):674-6.
70. Marano M, Bottaro G, Goffredo B, Stoppa F, Pisani M, Marinaro AM, et al. Deferasirox-induced serious adverse reaction in a pediatric patient: pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2016;72(2):247-8.
71. Soliman A, Yassin M, Al Yafei F, Al-Naimi L, Almarri N, Sabt A, et al. Longitudinal Study on Liver Functions in Patients with Thalassemia Major before and after Deferasirox (DFX) Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1):e2014025.
72. Delaby C, Beaumont C. [Serum hepcidin assay in 2011: where do we stand?]. *Ann Biol Clin (Paris)*. août 2012;70(4):377-86.

ANNEXES

Annexe 1. Le métabolisme du fer et le rôle central de l'hepcidine dans sa régulation d'après Delaby et Beaumont (72)



Le fer alimentaire $Fe(III)$ est réduit par Dcytb puis absorbé par les entérocytes des villosités duodénales, via DMT1, transporteur d'ion divalent. Le fer $Fe(II)$ est ensuite transporté vers le plasma par la ferroportine (fpn), cet export étant couplé à la réoxydation du fer par l'héphaestine. Dans le plasma, $Fe(III)$ est couplé à la transferrine (Tf) et distribué aux différents organes utilisateurs, dont le foie et la moelle osseuse. Arrivés à sénescence, les érythrocytes sont reconnus et dégradés par les macrophages du système réticulo-endothélial (SRE) lors de l'érythrophagocytose ; le fer est ensuite stocké dans la ferritine/hémosidérine ou exporté par la fpn couplée à la céruloplasmine (Cp), ce qui permet son recyclage et sa ré-utilisation en fonction des besoins de l'organisme. L'hepcidine synthétisée par les hépatocytes est un régulateur négatif du métabolisme du fer, dont les effets sont symbolisés par les flèches rouges : inhibition de l'absorption intestinale (transports apical et baso-latéral) et du recyclage macrophagique du fer. Au niveau moléculaire, cet effet se traduit par l'ubiquitination de la fpn, suivi de son internalisation et de sa dégradation intra-lysosomale.

Annexe 2. Fiche de renseignement accompagnant la demande de dosage

RENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES :

Médecin prescripteur :

Renseignements cliniques :

- ☐ suspicion de mauvaise observance
- ☐ mauvaise réponse
- ☐ effets indésirables (préciser) :
- ☐ Autre (préciser) :

Indication :

- ☐ β thalassémie majeure
- ☐ Anémie congénitale (préciser) :
- ☐ Syndrome myélodysplasique
- ☐ autre (préciser) :

Poids :Kg Taille : cm

Posologie :

Date début de traitement :/...../.....

Apport transfusionnel :

Date dernière transfusion :/...../.....

Nombre de transfusions lors des 12 derniers mois :
.....

Dernière biologie sous *Exjade*[®] : Date :/...../.....

- Ferritine : $\mu\text{g/L}$

- Créatininémie : $\mu\text{mol/l}$

- Protéinurie $>0,15\text{g}/24\text{h}$: ☐ Non ☐ Oui : g/l

- Transaminases :

☐ N ☐ $>1,5\text{ N}$ ☐ $>5\text{ N}$

Traitements associés :

.....
.....

Annexe 3 : Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Le déférasirox (DFX), médicament chélateur du fer utilisé depuis 2006 en France a permis d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients enfants ou adultes dépendants d'un programme transfusionnel au long cours avec hémochromatose secondaire. Les travaux menés chez des patients adultes ont soulevé l'intérêt du dosage pharmacologique du DFX et défini des cibles thérapeutiques. Néanmoins les études pédiatriques n'ont pas établi de recommandations.

Objectifs : Étudier chez les enfants, l'effet de la concentration en DFX sur la ferritine, la concentration hépatique en fer (CHF en $\mu\text{mol/g}$) et la surcharge cardiaque en fer ($T2^*$ en ms) sur l'IRM. Décrire l'exposition au DFX stratifiée sur l'âge et la pathologie. Déterminer la relation entre concentration résiduelle de DFX et la survenue d'effets indésirables.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective nationale : à partir de la base de données du laboratoire de pharmacologie référent pour le dosage du DFX en France depuis 2008, tous les patients âgés de moins de 18 ans lors d'un premier dosage de DFX ont été inclus. Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies. Le 1^{er} dosage résiduel de DFX réalisé après 3 mois de traitement, la ferritine après 6 mois et l'IRM hépatique et cardiaque après 12 mois de traitement ont été analysés. Les patients ont été inclus dans les groupes bons ou mauvais répondeurs, selon la ferritine (inférieure ou supérieure à 500 $\mu\text{g/l}$), la CHF (inférieure ou supérieure à 200 $\mu\text{mol/g}$) et le $T2^*$ (supérieur ou inférieur à 20 ms).

Résultats : Deux cent trente-huit dosages ont été recueillis chez 66 patients (dont 27 β -thalassémies majeures, 22 drépanocytoses, 5 anémies de Blackfan-Diamond). L'exposition au DFX était significativement plus faible chez les enfants de moins de 6 ans, et plus élevée pour les patients avec β -thalassémie et anémie de Blackfan-Diamond. La concentration résiduelle médiane de DFX était significativement plus élevée pour les bons répondeurs sur la ferritine (27 vs 8 $\mu\text{g/ml}$, p 0.02), ainsi que sur la CHF (20,9 vs 10,9 $\mu\text{g/ml}$, p 0.04) mais pas sur le $T2^*$. La concentration résiduelle de DFX était plus élevée lorsque la créatinine était supérieure à la normale pour l'âge (28,2 vs 11,4 $\mu\text{g/ml}$, p 0.01).

Conclusion : Chez les enfants traités pour une hémochromatose secondaire, la concentration résiduelle cible en DFX corrélée à une bonne réponse para-clinique tend à être plus élevée que chez les adultes. Pour optimiser au plus tôt l'amélioration de la ferritine et de l'IRM sous traitement, en évitant la toxicité, il est recommandé de contrôler régulièrement les dosages résiduels de DFX, dans le respect des bonnes pratiques en pharmacologie.

Mots clés : Déférasirox, Pharmacologie, Ferritine, IRM hépatique, IRM cardiaque

ABSTRACT

Introduction: Deferasirox (DFX), a once-daily oral iron chelator used since 2006 in France, has improved prognostic and quality of life for pediatric and adult patients under long term transfusionnal program with iron overload.

Studies lead on adult patients showed the interest of DFX pharmacologist dosage and defined therapeutic targets. Yet, pediatric studies did not establish recommendations.

Aims: To study the effect of DFX concentration on serum ferritin, liver iron concentration (LIC in $\mu\text{mol/g}$) and myocardial iron overload ($T2^*$ in ms) determined by MRI in children. To describe the exposure to DFX stratified on age and pathology. To determine the relationship between residual concentration of DFX and the occurrence of adverse events.

Materials and Methods: All patients under 18 at first DFX dosing were included retrospectively; those carrying malign hemopathies were excluded. Clinical and para-clinical data have been collected. The 1st DFX residual dosing, performed after at least 3 months of treatment, the ferritin measurement performed after 6 months and the hepatic and cardiac MRI after 12 months of treatment have been analyzed. Patients have been included in groups good or bad responders, depending on serum ferritin (below or above 500 $\mu\text{g/l}$), LIC (below or above 200 $\mu\text{mol/g}$) and $T2^*$ (below or above 20 ms).

Results: Two hundred and thirty eight dosing have been collected on 66 patients (including 27 β -thalassaemia major, 22 sickle-cell anemia, 5 Blackfan-Diamond anemia (BDA)).

Exposure to DFX was significantly lower in children under 6, and higher in β -thalassaemia major and BDA patients. Median DFX residual concentration was higher in good responders on serum ferritin (27 vs. 8 $\mu\text{g/ml}$, p 0.02), as well as the one of LIC (20.9 vs. 10.9 $\mu\text{g/ml}$, p 0.04), but not in $T2^*$. Serum creatinin increase has been linked to a higher residual concentration (28.2 vs. 11.4 $\mu\text{g/ml}$, p 0.01).

Conclusion: In children treated for secondary iron overload, target for DFX residual concentration associated with a good response seems to be higher than what has been observed on adult. To optimize earlier serum ferritin and MRI under treatment, avoiding toxicity, it is recommended to regularly monitor DFX concentration.

Key words: Deferasirox, Pharmacokinetic, Serum Ferritin, hepatic MRI, cardiac MRI