

## Groupe de travail RNHV

### Fiche technique des Effets Indésirables Receveurs

# Hémosidérose

<b>Qu'est-ce que l'hémosidérose post-transfusionnelle et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?</b>	<b>2</b>
<b>Quand suspecter une hémosidérose et comment en faire le diagnostic ?</b>	<b>4</b>
<b>Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?</b>	<b>7</b>
<b>Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?</b>	<b>8</b>
<b>Quelle procédure d'information et de déclaration appliquer ?</b>	<b>9</b>
<b>Annexe 1 – Algorithme de gravité</b>	<b>10</b>
<b>Annexe 2 – Algorithme d'imputabilité</b>	<b>13</b>
<b>Glossaire</b>	<b>14</b>

## Qu'est-ce que l'hémosidérose post-transfusionnelle et quels en sont les mécanismes physiopathologiques ?

### Définition et physiopathologie de l'hémosidérose post-transfusionnelle

L'hémochromatose ou hémosidérose est une surcharge en fer de l'organisme. Elle se traduit dans ses formes les plus importantes par une coloration grise de la peau : la mélanodermie ardoisée. Sa gravité est liée au dépôt du fer dans certains organes cibles, qui engendre à long terme des lésions anatomiques et fonctionnelles irréversibles.

Principaux organes cibles de l'hémochromatose	Principales complications de l'hémochromatose
Hypophyse	Retard de croissance
Parathyroïde	Hypoparathyroïdie
Cœur	Cardiopathie Insuffisance cardiaque Troubles du rythme
Foie	Cytolyse Cirrhose
Pancréas	Diabète
Gonades	Hypogonadisme Infertilité

Dans le cas de l'hémochromatose post-transfusionnelle, la surcharge martiale est secondaire au fer apporté par les transfusions érythrocytaires et expose aux complications ci-dessus, majorées en cas de co-morbidités associées, liées aux transfusions ou à l'hémopathie d'origine. L'anémie chronique favorise par ailleurs en elle-même la surcharge en fer car elle diminue la synthèse d'hépcidine.

Les principales complications de l'hémochromatose post-transfusionnelle sont :

- Les atteintes hépatiques (cytolyse, fibrose), aggravées en cas d'hépatite chronique,
- Les atteintes cardiaques (troubles du rythme, insuffisance cardiaque...), considérées comme la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité des patients présentant une hémosidérose post-transfusionnelle.
- Les atteintes endocriniennes (puberté retardée, aménorrhée secondaire, retard statural, hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, diabète insulino-dépendant...) notamment observées chez les patients transfusés dès leur jeune âge et singulièrement les enfants et adolescents présentant une thalassémie.

En dehors de ces atteintes viscérales, les données des hémochromatoses génétiques montrent que la surcharge en fer est à l'origine d'un syndrome de fatigue chronique.

La gravité de ces atteintes est liée à la surcharge martiale, elle-même proportionnelle au nombre de concentrés de globules rouges reçus :

- 1 CGR apporte environ 200mg de fer.
- 20 CGR entraînent une saturation du système réticulo-endothélial.

Ainsi, l'hémosidérose est un facteur majeur de co-morbidité et de surmortalité chez les patients exposés, d'autant plus s'ils sont soumis à des transfusions précoces, rapprochées et chroniques (thalassémie, drépanocytose, myélodysplasie...).

## Epidémiologie

Bien que l'hémosidérose soit une complication connue et sévère de la transfusion érythrocytaire, elle n'est actuellement que très rarement déclarée sur e-fit.

Au cours de la période 2000-2009, l'orientation diagnostique « Hémosidérose » a représenté 0,07% des effets indésirables receveurs d'imputabilité possible à certaine (enquête terminée) déclarés à l'Afssaps (41 cas, dont 2 décès). En 2009, seul un cas a été déclaré, témoignant d'une sous-notification importante d'autant plus qu'une proportion significative des concentrés de globules rouges est destinée à des patients régulièrement transfusés (3% des CGR sont transfusés à des patients porteurs d'une myélodysplasie).

Dans une étude française, parmi 18 patients transfusés dans un service d'hématologie pour myélodysplasie pendant le premier semestre 2007, 14 avaient une hémosidérose post-transfusionnelle et aucune FEIR n'avait été rédigée (\*).

La prévalence de l'hémosidérose post-transfusionnelle reste de ce fait méconnue, y compris chez les patients porteurs d'une hémopathie et exposés au long cours (myélodysplasie, hémoglobinopathie...). Or, des procédés plus fiables de détection de la surcharge en fer ainsi que des chélateurs efficaces et d'usage moins contraignant sont maintenant disponibles. Cela nécessite donc une action nouvelle du réseau français d'hémovigilance pour détecter les patients concernés afin d'aider les cliniciens dans la prise en charge des patients et produire des données de prévalence à des fins de santé publique.

La déclaration des cas d'hémosidérose post-transfusionnelle sur e-fit<sup>2</sup> permet notamment d'en mieux connaître l'épidémiologie, en particulier en apportant des données concernant les patients et leur profil transfusionnel (âge, pathologie, nombre et durée des transfusions...).

<sup>1</sup> Martin G, Bazin A, Coulbault L, Chèze S : Hémosidérose post-transfusionnelle : première approche d'un effet indésirable non déclaré au CHU de Caen. Transfus Clin Biol 2008 ; 15 : 340-1 (SPD3-4).

## Quand suspecter une hémossidérose et comment en faire le diagnostic ?

### Diagnostic positif

Comme l'hémossidérose post-transfusionnelle n'a jusqu'ici pas fait l'objet d'une démarche systématique d'hémovigilance, nous proposons de prendre comme point de départ non la ferritine mais le nombre de CGR transfusés qui est accessible dans les bases de données receveurs.

**Une hémossidérose doit être recherchée chez les patients polytransfusés ayant reçu plus de 20 CGR, hors contexte hémorragique.**

Parmi les procédés diagnostiques de l'hémossidérose, la mesure répétée de la ferritinémie en est le témoin le plus facilement disponible, hors contexte inflammatoire, infectieux ou métabolique. Cependant, la corrélation avec la surcharge ferrique de l'organisme n'est pas établie de façon absolue.

Le recours aux autres moyens diagnostiques n'est cependant pas nécessaire pour la rédaction d'une FEIR pour hémossidérose post-transfusionnelle, même s'ils constituent des examens de référence de l'hémochromatose, comme la ponction biopsie hépatique, ou s'ils apportent une évaluation quantitative indirecte de la surcharge martiale (squid, IRM hépatique, IRM cardiaque). L'IRM hépatique en particulier permet par l'utilisation d'un algorithme une quantification non invasive du fer intra-hépatique, bien corrélée aux données de la biopsie hépatique. L'IRM cardiaque (T2\*) est l'examen de référence de l'appréciation de la surcharge en fer myocardique et fait partie du suivi des patients porteurs d'une thalassémie majeure (tous les 1 à 2 ans, à partir de l'âge de 10-12 ans)<sup>1</sup>. C'est aussi le seul examen spécifique de l'hémochromatose cardiaque post-transfusionnelle chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique présentant souvent de nombreuses co-morbidités.

Ainsi le diagnostic d'hémossidérose post-transfusionnelle sera suspecté en Hémovigilance en cas de **ferritinémie  $\geq 1000$  ng/mL**, mesurée **après la transfusion d'au moins 20 CGR**<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires, Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare », juin 2008, HAS et « Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires », actualisation juillet 2009, HAS, consulté le 13 janvier 2011 sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_680242/ald-n-10-syndromes-thalassemiques-majeurs-et-intermediaires](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_680242/ald-n-10-syndromes-thalassemiques-majeurs-et-intermediaires).

<sup>2</sup> Bennett JM, for the MDS foundation's working group on transfusional iron overload. Am J Hematol 2008; 83: 858-61.

<sup>3</sup> Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions, Working Party on Haemovigilance, ISBT, December 2006, <http://www.ihn-org.net/Portal.aspx> (see Public library/ISBT documents/ISBT\_definitions\_jan\_2007.doc).

## Diagnostic différentiel

D'une manière générale, une hyperferritinémie est toujours pathologique mais elle n'est pas toujours le reflet d'une surcharge en fer.

Les principaux diagnostics différentiels de l'hémochromatose post-transfusionnelle sont :

- les hémochromatoses primitives et secondaires,
- les hyperferritinémies non transfusionnelles.

Ces pathologies figurent habituellement dans le dossier clinique du patient et sont présentées dans les deux tableaux suivants (tableaux 1 et 2).

L'hémochromatose primitive la plus fréquente est celle liée à la présence de la mutation homozygote C282Y du gène HFE.

Les deux hyperferritinémies non transfusionnelles les plus fréquentes sont :

- Les syndromes inflammatoires chroniques. La ferritine est en effet une protéine de l'inflammation à cinétique lente, identique à celle de l'orosomucoïde.
- Les stéatoses hépatiques, notamment dans le cadre d'un syndrome dysmétabolique. Mais les hyperferritinémies sont habituellement inférieures à 1000 ng/mL.

**Tableau 1. Hémochromatoses génétiques sans anémie**

Nom habituel	Autres noms	Fréquence	Transmission	Pénétrance	Gène
<b>Hémochromatose Type 1</b>	Hémochromatose de type 1 ou classique	1 pour 300	Récessive	Basse	HFE
<b>Hémochromatose juvénile</b>	Hémochromatose de type 2A	Rare	Récessive		HJV
<b>Hémochromatose juvénile</b>	Hémochromatose de type 2B	Rare	Récessive		HAMP
<b>Hémochromatose par mutation TFR2</b>	Hémochromatose de type 3	Très rare (moins de 20 cas connus)	Récessive	100%	TFR2
<b>Hémochromatose Type 4</b>	Hémochromatose à transmission dominante	Très rare	Dominante		SLC40A1

## Tableau 2. Hyperferritinémies non transfusionnelles

- HYPERFERRITINEMIES AVEC SURCHARGE EN FER

Surcharges primitives en fer :

- Hémochromatoses génétiques sans anémie,
- Hémochromatoses avec anémie : dysérythropoïèse congénitale, atranferrinémie, déficit en DMT1, acéruleoplasminémie.

Surcharges secondaires en fer :

- Cirrhose éthylique,
- Anémie chronique, porphyrie cutanée tardive, alcoolisme,
- Syndrome dysmétabolique,
- Insuffisance rénale chronique dialysée (surtout avant l'utilisation de l'érythropoïétine),
- Certaines traditions culinaires avec usage d'ustensiles en fer.
- Traitement martial parentéral inapproprié.

- HYPERFERRITINEMIES SANS SURCHARGE EN FER

Syndromes inflammatoires :

- Maladies inflammatoires chroniques,
- Maladies systémiques,
- Syndromes infectieux (bactériens, viraux, parasitaires, SIDA).

Cytolyses :

- Hépatopathies aiguës ou chroniques : virale, néoplasique, médicamenteuse, toxique, de surcharge, tumorale bénigne,
- Néoplasies solides,
- Hémopathies malignes.

Syndromes hémophagocytaires :

- Syndromes d'activation macrophagique, y compris leurs équivalents,
- Syndrome de Destombes-Rosai-Dorfman,
- Histiocytose maligne.

Maladie de Still.

Autres causes :

- Syndrome hyperferritinémie-cataracte héréditaire,
- Diabète,
- Dysthyroïdies,
- Maladie de Gaucher,
- Stéatose hépatique non alcoolique.

## **Quelle prise en charge thérapeutique et quelle conduite transfusionnelle adopter ?**

La transfusion de concentrés de globules rouges constitue le traitement indispensable de nombreuses hémopathies.

Cependant au cours des dernières années, des moyens thérapeutiques se sont développés qui permettent de réduire le risque de survenue d'une hémossidérose :

- Soit en limitant les transfusions érythrocytaires, par l'administration d'érythropoïétine,
- Soit en diminuant la surcharge martiale de l'organisme par l'administration d'un chélateur du fer chez les patients dépendants d'apports érythrocytaires au long cours, y compris après échec ou épuisement des effets de l'érythropoïétine.

Dans tous les cas, le recours à ces moyens thérapeutiques relève du médecin en charge du patient, en fonction des indications et contre-indications de l'autorisation de mise sur le marché et de l'évaluation bénéfique/risque menée chez le patient.

## Comment organiser l'enquête étiologique et quelles investigations faut-il entreprendre ?

Le diagnostic d'hémosidérose post-transfusionnelle requiert de procéder à :

- La recherche des antécédents transfusionnels érythrocytaires du patient.
- La mesure répétée de la ferritinémie.
- La détection de pathologies inflammatoires, infectieuses, métaboliques aiguës ou chroniques concomitantes qui invalideraient la corrélation entre une ferritinémie élevée et la surcharge martiale.

Cette enquête étiologique implique une concertation entre correspondants d'hémovigilance et médecins en charge des patients polytransfusés (notamment des patients porteurs d'une thalassémie, d'une drépanocytose, d'une myélodysplasie...).

D'une manière générale, les patients à risque présentent l'une des pathologies hématologiques suivantes :

- Thalassémies majeures,
- Syndromes myélodysplasiques,
- Certaines formes de drépanocytose homozygote,
- Certains déficits enzymatiques érythrocytaires (notamment pyruvate kinase),
- Hémopathies malignes traitées par chimiothérapie intensive (notamment greffe de cellules souches hématopoïétiques),
- Aplasies médullaires,
- Erythroblastopénies
  - Congénitales (maladie de Blackfan-Diamond),
  - Acquisées.

Parmi les myélodysplasies, les anémies sidéroblastiques comportent un trouble intrinsèque du métabolisme du fer qui explique l'hyperferritinémie en dehors d'un contexte transfusionnel.

Dans l'objectif de diagnostiquer les hémosidéroses post-transfusionnelles, la démarche suivante est proposée :

- Identification, par le correspondant d'hémovigilance, des patients ayant reçu plus de 20 CGR :
  - \* par requête systématique sur le logiciel de traçabilité,
  - \* puis élimination des transfusions relevant d'un contexte chirurgical.
- Recherche pour ces patients des dosages de ferritine :
  - \* dans la base de données biologiques de l'ES,
  - \* dans le dossier clinique du patient.
- Analyse du dossier du patient et/ou des comptes-rendus, afin de repérer les événements intercurrents, notamment infectieux ou inflammatoires ou les traitements susceptibles de modifier l'appréciation des critères de l'hémosidérose post-transfusionnelle.

Cette démarche doit bien sûr être adaptée aux conditions locales afin d'adopter les moyens les plus efficaces conduisant au diagnostic d'hémosidérose post-transfusionnelle.

## Quelle procédure d'information et de déclaration appliquer ?

L'hémosidérose post-transfusionnelle constitue un effet indésirable receveur qui doit être déclaré sur e-fit.

La FEIR est complétée selon les modalités habituelles, en précisant notamment les données suivantes :

- Antécédents transfusionnels (paragraphe 1.3)

Oui.

- Chronologie des évènements (paragraphe 2.1)

La date de survenue de l'effet indésirable est la date du prélèvement de la première ferritinémie  $\geq 1000\text{ng/mL}$ , après transfusion d'au moins 20 CGR.

- Episodes transfusionnels multiples potentiellement impliqués (paragraphe 2.2)

Oui.

- Manifestations biologiques (paragraphe 2.3.2)

L'item « Augmentation de la ferritine » est coché au paragraphe 2.3.2.

En cas d'augmentation des ALAT ( $>2N$ ), cet item est sélectionné à la rubrique « Autres manifestations biologiques ».

- Gravité (paragraphe 2.4)

La gravité sera appréciée en fonction du contexte clinique (Cf. algorithme de gravité et définitions en annexe 1).

- Orientation diagnostique (paragraphe 2.5.1)

Hémosidérose.

Rappel :

L'orientation diagnostique « Hémosidérose » ne peut être retenue qu'en cas de ferritinémie  $\geq 1000\text{ng/mL}$ , après la transfusion d'au moins 20 CGR.

- Produits sanguins labiles (3.3.2, saisie globale par code famille de produit)

CGR et nombre de CGR transfusés.

La période de transfusion des CGR sera précisée au paragraphe 2.1.

- Imputabilité (paragraphe 4.2, Cf. algorithme d'imputabilité en annexe 2) :

Certaine en l'absence de diagnostic différentiel.

Possible à probable en présence de diagnostic(s) différentiel(s).

Exclue-Improbable lorsqu'une autre origine est estimée être à l'origine de l'hyperferritinémie.

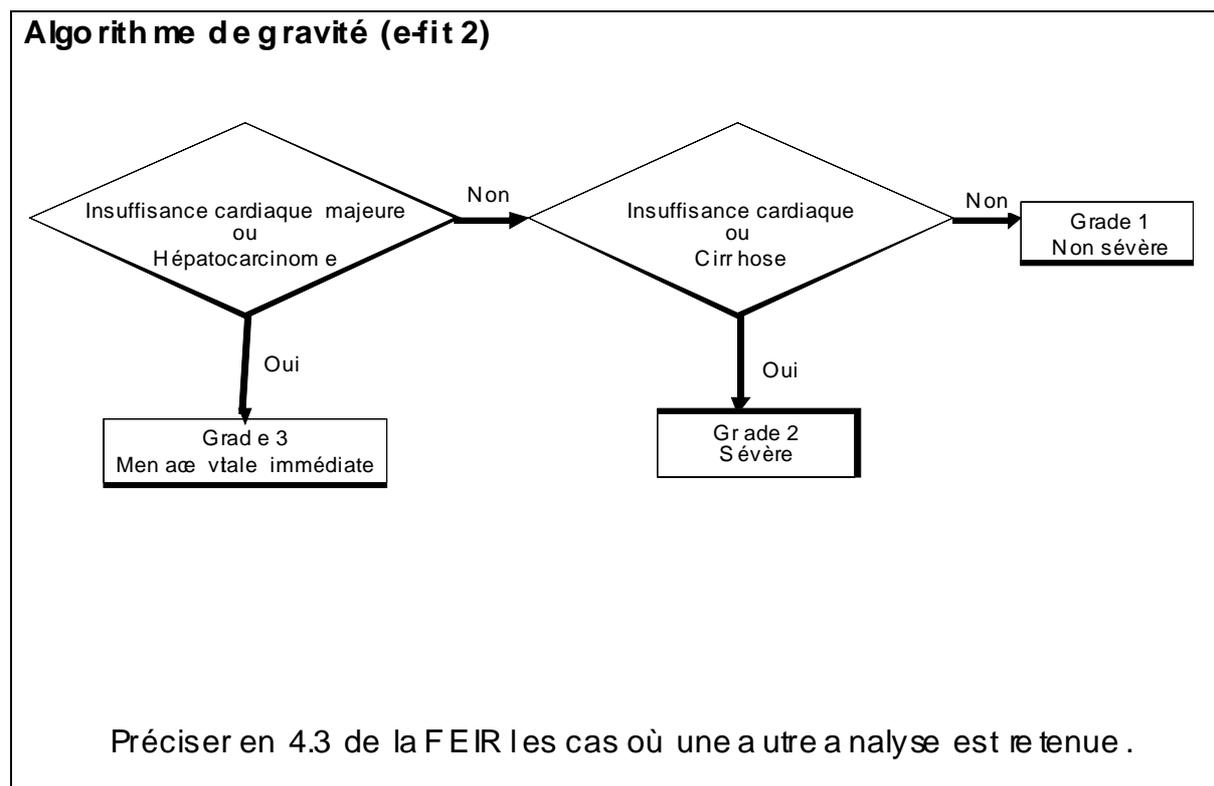
Non évaluable lorsque le rôle des transfusions érythrocytaires ne peut pas être défini au terme de l'enquête.

- Remarques et conclusions (paragraphe 4.4)

Le contexte clinique devra être précisé, notamment une ou des complications viscérales de l'hémosidérose, l'administration d'un traitement chélateur du fer et/ou un agent stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine, G-CSF).

En l'absence de données scientifiquement établies, les critères ci-dessus sont proposés dans l'objectif de rendre le diagnostic d'hémosidérose post-transfusionnelle fiable et reproductible. D'autres arguments peuvent conduire à une appréciation différente qui sera alors détaillée au paragraphe « Remarques et conclusions ».

## Algorithme de gravité



### Diagnostic d'une insuffisance cardiaque

Il existe plusieurs façons de classer une insuffisance cardiaque : tout d'abord en fonction du côté du cœur atteint (insuffisance cardiaque gauche ou droite), et également selon que l'anomalie intéresse l'éjection ventriculaire (dysfonction systolique) ou le remplissage (on parle alors de dysfonction diastolique).

La *classification NYHA* (New York Heart Association) est la plus fréquemment utilisée pour quantifier et surveiller le retentissement fonctionnel de l'insuffisance cardiaque pour un même individu et figure habituellement dans les dossiers cliniques :

- Stade I : pas de limitation, l'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue anormale, de dyspnée ou de palpitations,
- Stade II : limitation modeste de l'activité physique : à l'aise au repos, mais l'activité ordinaire entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée,
- Stade III : réduction marquée de l'activité physique : à l'aise au repos, mais une activité moindre qu'à l'accoutumée provoque des symptômes,
- Stade IV : impossibilité de poursuivre une activité physique sans gêne : les symptômes de l'insuffisance cardiaque sont présents, même au repos et la gêne est accrue par toute activité physique.

Pour la détermination du grade, on définira l'insuffisance cardiaque majeure comme un stade IV (Grade 3).

<b>Classification NYHA</b>		
<b>Stade I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopathie compensée</li> <li>- Pas de signes cliniques d'insuffisance cardiaque</li> <li>- Signes de cardiopathie décelables à l'examen (souffle, cardiomégalie...)</li> <li>- Effort normal possible</li> <li>- Travail normal possible</li> </ul>	Stades asymptomatiques
<b>Stade II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes d'insuffisance cardiaque en cas d'exercice soutenu</li> <li>- Effort mal supporté (essoufflement)</li> <li>- Toux lors d'effort violent</li> </ul>	Stades symptomatiques  Insuffisance Cardiaque Congestive
<b>Stade III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes d'insuffisance cardiaque en cas d'exercice modéré</li> <li>- Intolérance à l'effort</li> <li>- Toux et essoufflement au moindre effort ou la nuit</li> <li>- Fatigue, dyspnée</li> </ul>	
<b>Stade IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes d'insuffisance cardiaque au repos</li> <li>- Aucun effort possible</li> <li>- Toux et dyspnée au repos</li> <li>- Signes d'insuffisance cardiaque globale (ascite grave, œdème pulmonaire marqué)</li> <li>- Pouls faible (bas débit)</li> </ul>	

## **Diagnostic d'un hépatocarcinome**

L'hépatocarcinome (carcinome hépatocellulaire) doit être suspecté chez tout patient ayant une maladie du foie chronique avec une décompensation sans cause évidente.

Elle est étayée par une augmentation de l' $\alpha$ -foeto protéine. Au dessus de 20  $\mu\text{g/l}$ , sa spécificité dépasse 90% avec une sensibilité de l'ordre de 60%.

L'étape suivante est l'imagerie : échographie, IRM, TDM permettent de visualiser l'hépatocarcinome. L'échographie reste l'examen le plus simple, avec une très bonne sensibilité (un peu moindre dans les stades précoces). L'examen d'imagerie peut suffire pour établir le diagnostic si l'image est caractéristique.

L'analyse histologique d'un échantillon prélevé à la ponction-biopsie hépatique permet de lever tout doute sur le diagnostic. Elle n'est pas indispensable pour retenir le diagnostic sur e-fit.

## **Diagnostic d'une cirrhose**

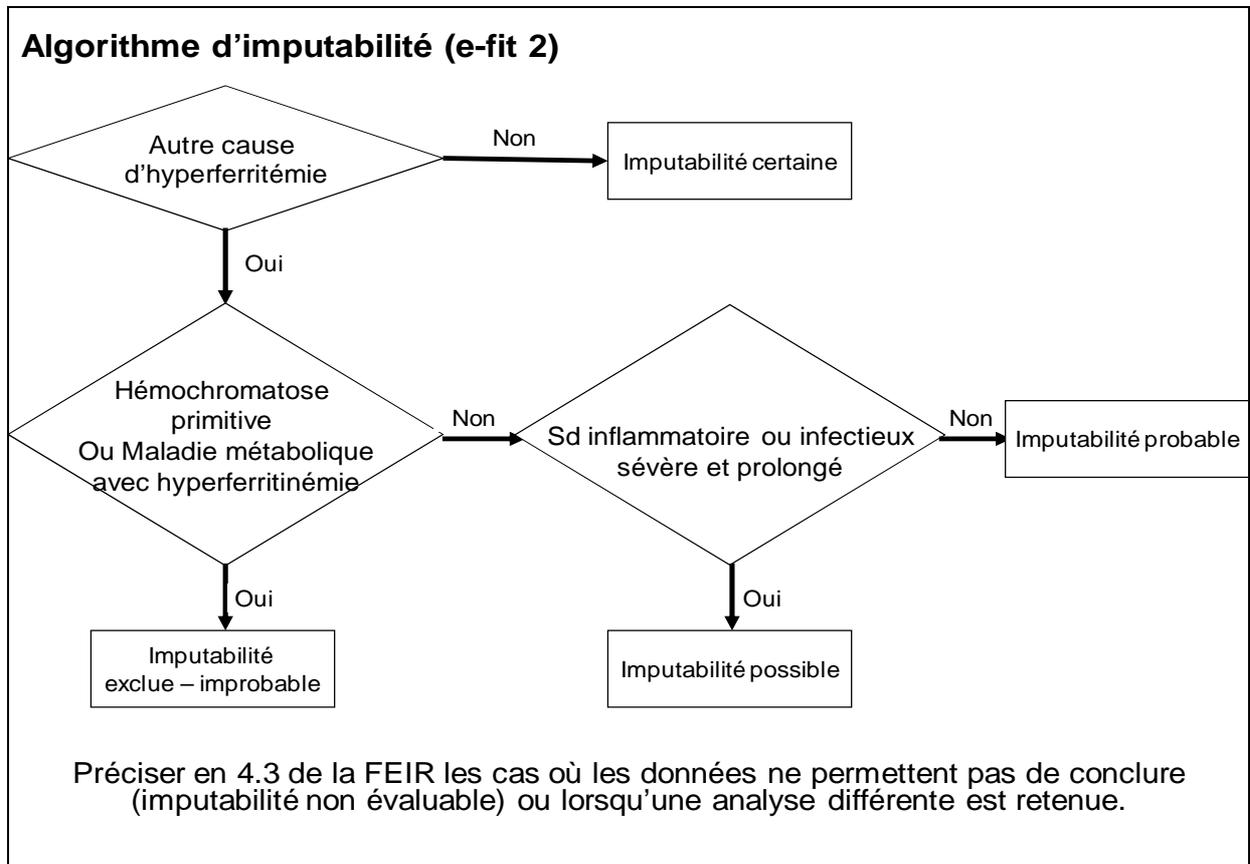
La suspicion d'une cirrhose est basée sur l'ensemble des arguments cliniques et biologiques retrouvés chez un patient. Le diagnostic de certitude est fait par l'analyse anatomo-pathologique du tissu hépatique, mais la biopsie hépatique n'est pas indispensable si la cirrhose est évidente ainsi que sa cause.

Les signes positifs de cirrhose sont :

- cliniques : consistance dure et bord tranchant du bord inférieur du foie et signes cliniques d'insuffisance hépato-cellulaire (angiomes stellaires, etc...),
- biologiques : chute des facteurs de coagulation (taux de prothrombine, facteur V) et hypoalbuminémie, bloc beta-gamma à l'électrophorèse des protéines sériques.

Pour la rédaction de la FEIR, on retiendra donc le diagnostic de cirrhose si celui-ci figure dans le dossier clinique, qu'il y ait eu ou non une documentation anatomo-pathologique.

## Algorithme d'imputabilité



Les hémochromatoses primitives et/ou les syndromes dysmétaboliques seront considérés comme absents s'ils ne figurent pas dans le dossier clinique. Il n'est pas indiqué d'en demander une recherche systématique.

En cas de myélodysplasie, les Anémies Sidéroblastiques Acquisées Idiopathiques (ASAI) auront toujours une imputabilité 2 puisqu'elles comportent un trouble du métabolisme du fer majorant la ferritine.

## Glossaire

ALAT	alanine-aminotransférase
ASAI	anémie sidéroblastique acquise idiopathique
CGR	concentré de globules rouges
CP	concentré de plaquettes
CPA	concentré de plaquettes d'aphérèse
CRP	C-reactive protéine
DMT1	divalent Metal (Ion) Transporter 1
EIR	effet indésirable receveur
ES	établissement de santé
ETS	établissement de transfusion sanguine
FEIR	fiche d'effet indésirable receveur
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	human leucocyte antigen
IRM	imagerie par résonance magnétique
LFB	Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies
MCP	mélange de concentrés de plaquettes standards
PFC	plasma frais congelé
PSL	produit sanguin labile
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquis
TDM	tomodensitométrie