

Anémies ferriprives et/ou inflammatoires: actualités

A Bourgarit-Durand
SNFMI, Bastia Juin 2014

Conflits d'intérêt

- ▶ Aucun conflit d'intérêt sur le sujet



Objectifs pédagogiques

- ▶ Connaître les mécanismes de régulation du métabolisme du fer et la physiopathologie de l'anémie inflammatoire
- ▶ Connaître les éléments du diagnostic de l'anémie par carence martiale versus anémie inflammatoire
- ▶ Connaître les causes d'anémies ferriprives réfractaires au traitement par fer
- ▶ Connaître le traitement et les perspectives de traitement de l'anémie inflammatoire



Définitions et limites

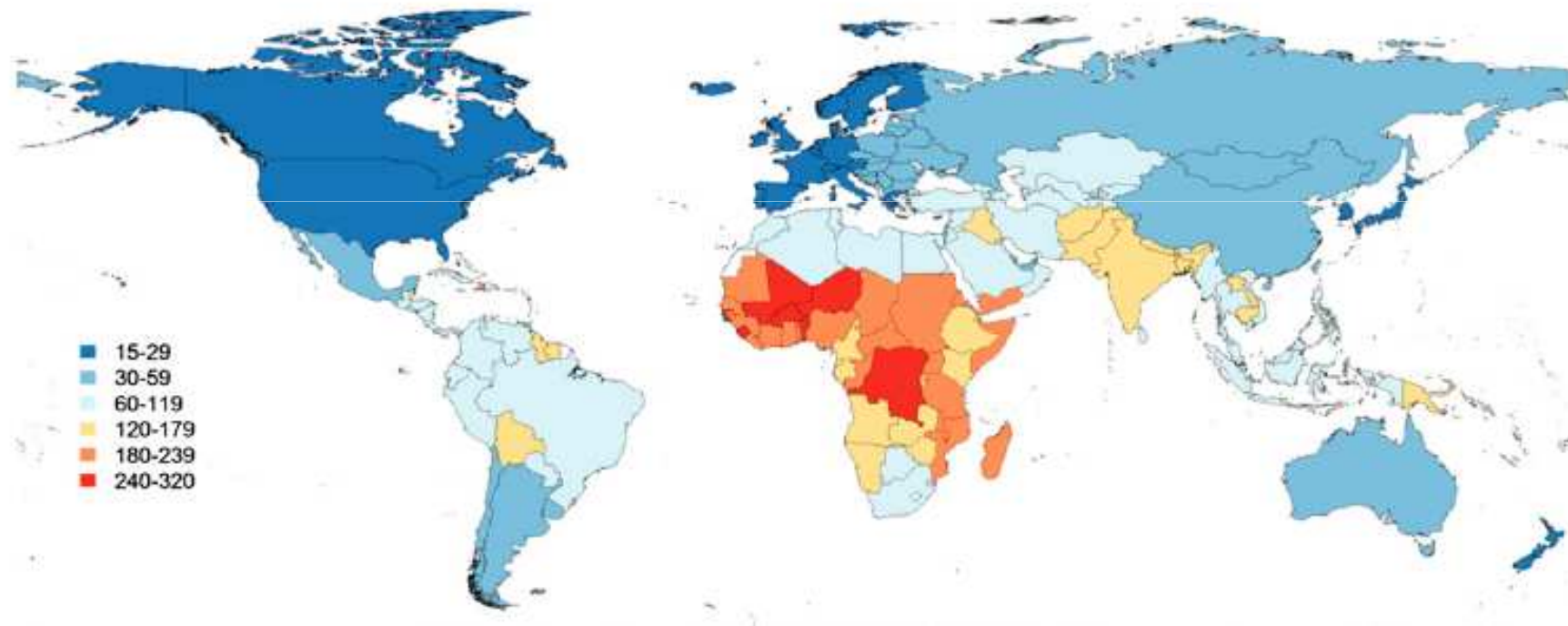
- ▶ Anémie
 - ▶ Definition OMS: Hb<12g/dl femme, 13g/dl homme
 - ▶ Seuil chez sujet agé?
- ▶ Ferriprive (IDA)
 - ▶ Gold standard: <10% sideroblastes intramedullaire
 - ▶ Diminution ferritinemie
 - ▶ <30ng/ml
 - ▶ Seuil chez sujet agé, Insuffisant renale?
 - ▶ Autres marqueurs ...
- ▶ Inflammatoire ou Anemia of chronic (inflammatory) disease (ACD)
 - ▶ Def: Anémie associée à une pathologie chronique



Epidémiologie

A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010

Anemia YLDs per 10,000 population in 2010, all ages



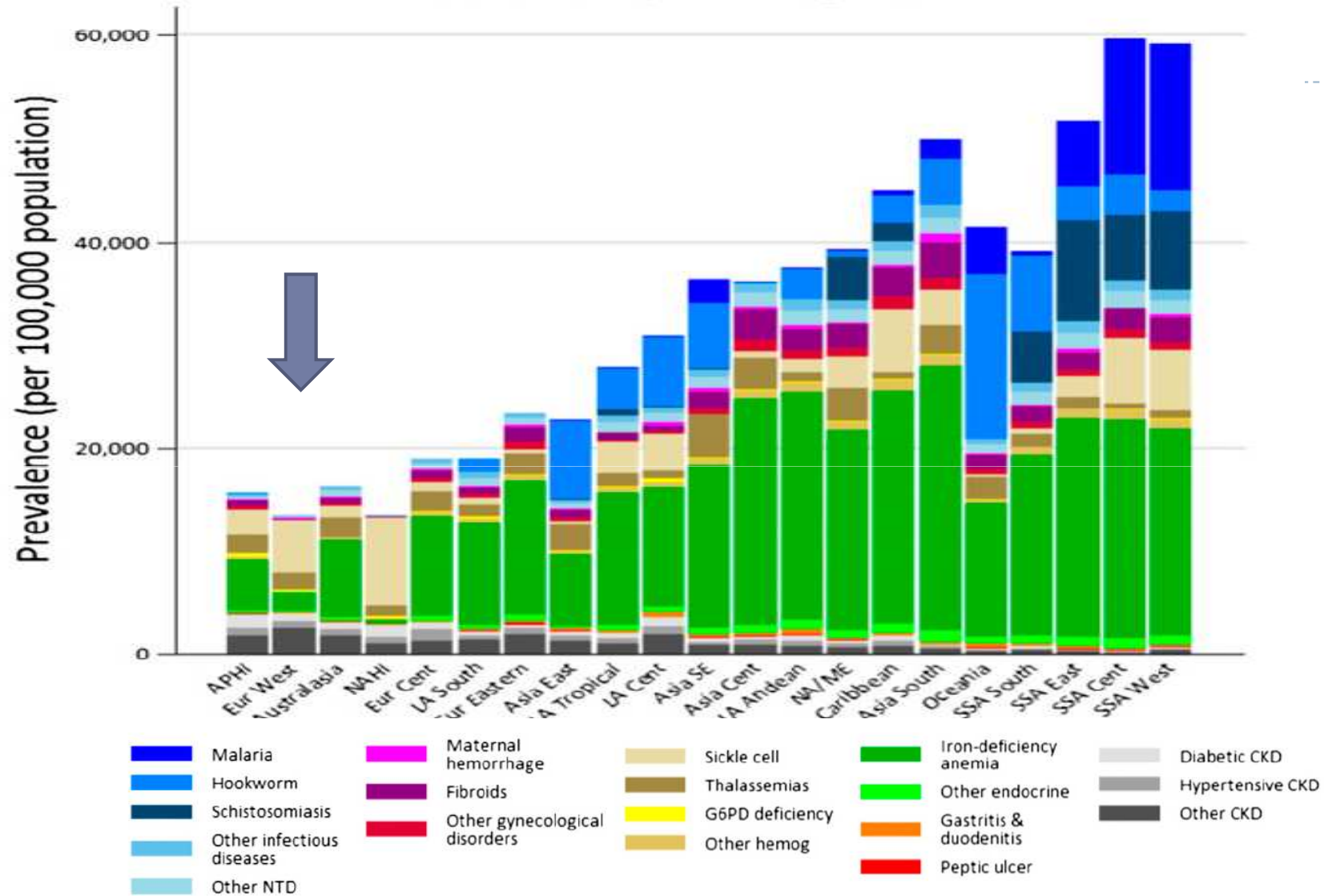
Prévalence globale 32.9% de la population, représentant 8.8% des “incapacités”

Augmentation proportion entre 2000 et 2010

Kassebaum N, Blood 2014

Etiologies

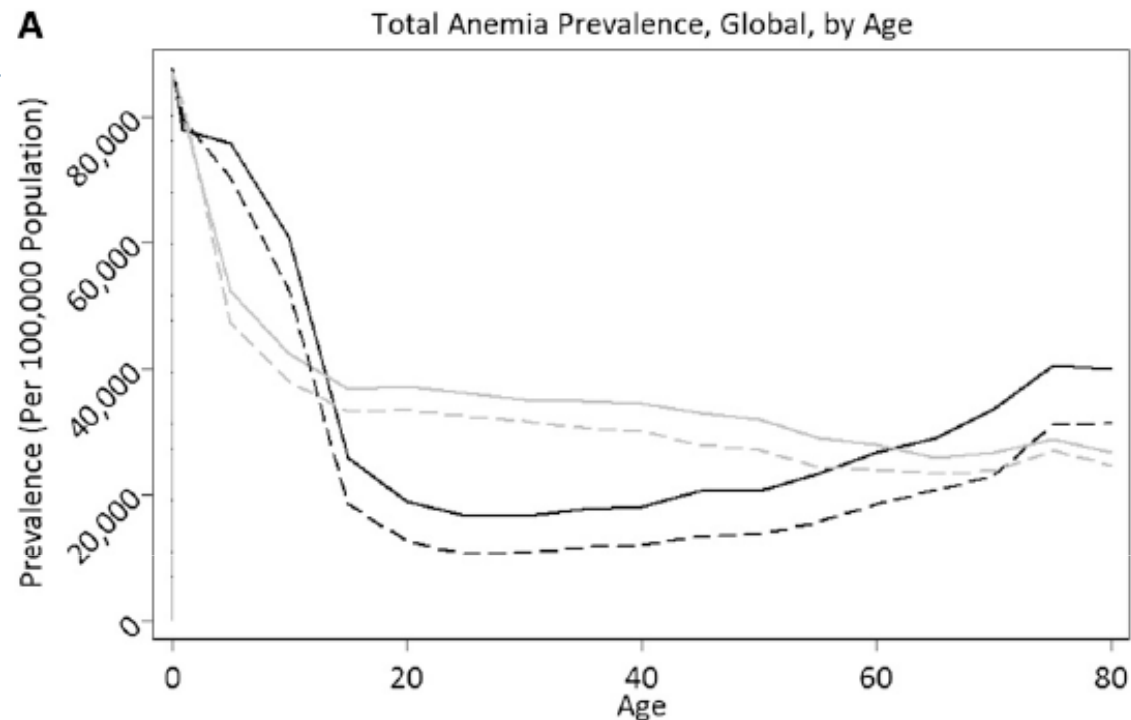
Prevalence by GBD Region, 2010



Anemie ferriprive premiere cause mondiale d'anémie

▶ Europe Ouest: drépanocytose et ACD

Deux pics de fréquence



- >50% des patients >75 ans hospitalisés dans service de médecine interne

SNFMI Bastia CO082

- ACD:

Weiss, nat Rev Rheum 2013

- 30-66% des PR
- 50% des SLE
- 63% des FMF (31% si colchicine)...
- Perte de 2g Hb après 30 jours de réanimation

Corwin, CRIT Study 2004



Retentissements

▶ Anémie

▶ Augmente la mortalité HR1.95[1.7-2.2]

Zakai 2005

▶ Morbidité:

▶ Douleur, fatigue

Han 2007

▶ Fragilités, chutes...

Woodman 2005

▶ Qualité de vie , Score Cognitifs

Thein 2009

▶ Prolongation hospitalisation

Penninx 2006

▶ Insuffisance cardiaque

▶ Carence martiale > anemie

▶ Facteur independent de morbi-mortalité

RR1.66[1.4-1.96]

Tang 2008

▶ Correlation entre diminution de la charge myocardique en fer (IRM) et diminution FEVG

Nagao 2014

▶ Traitements anémie chronique

▶ ACD: Pas d'effet sur la survie mais améliore qualité de vie, parametres de la pathologie inflammatoire chez HD, K et PR

Revue Sun AJH 2012

▶ IDA: Traitements par fer et insuffisance cardiaque

Revue Beavers pharmacother 2014

Pathologie fréquente et grévant le pronostic global de nos patients polyopathologiques et/ou inflammatoires

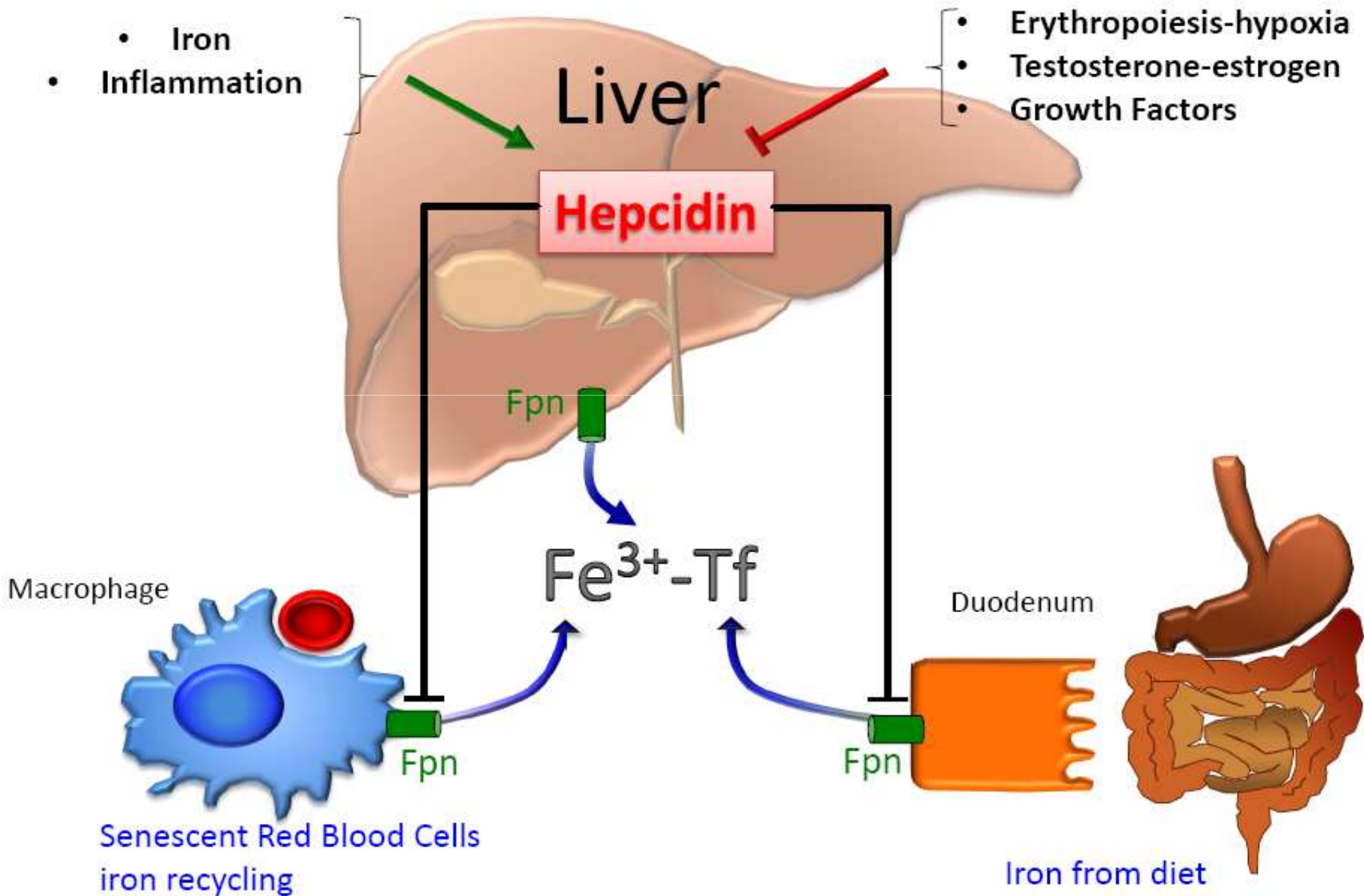


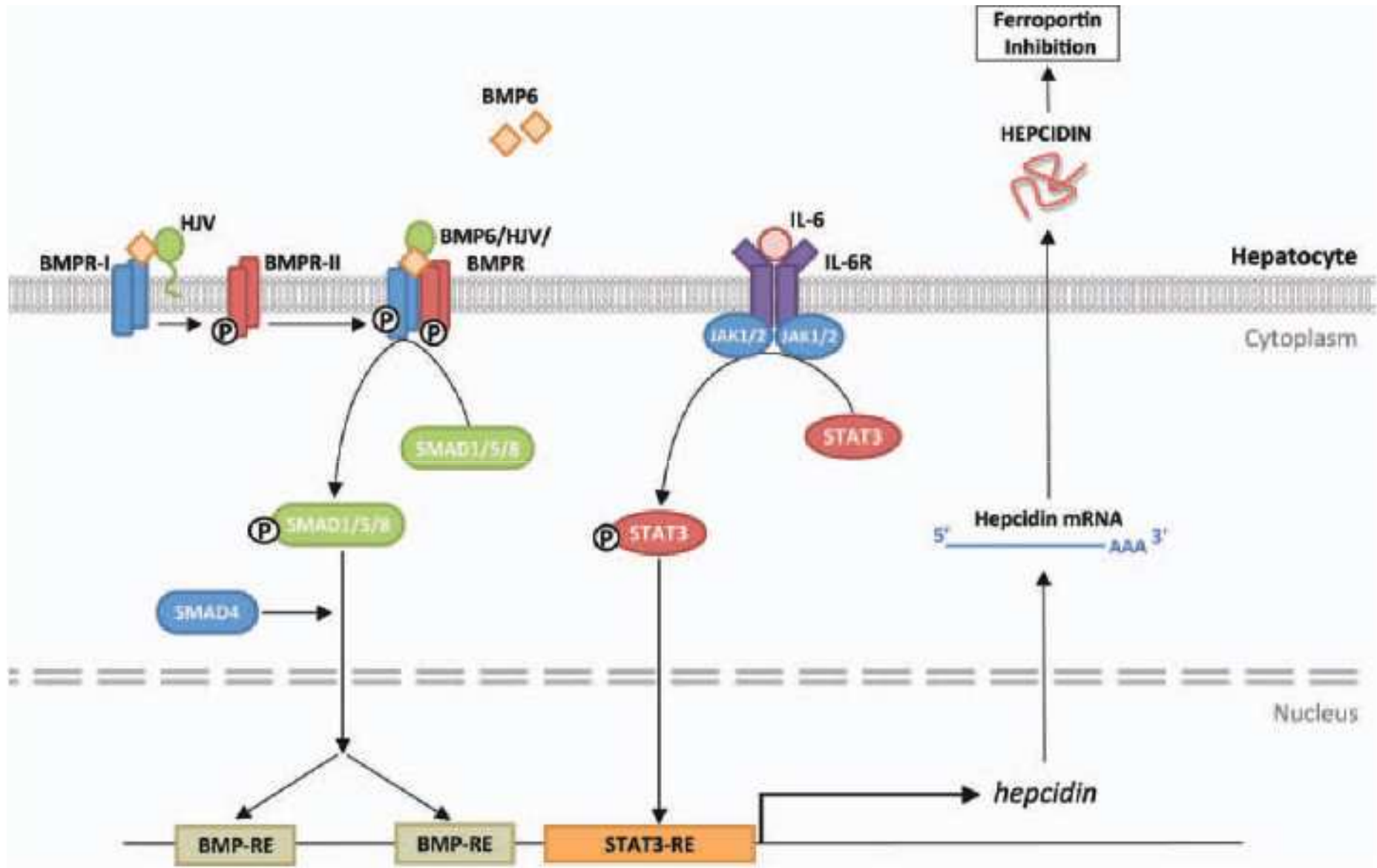
Métabolisme du fer et physiopathologie

- ▶ 2001-3 plusieurs équipes découvrent oligopeptide (genes *HAMP*, *HAMP1*) impliqué dans immunité innée et dans métabolisme du fer (mutations *HJV* dans hémochromatose juvénile)
- ▶ **Hepcidine** (Hep-atic; cide-ine)
 - ▶ Oligopeptide 25 AA
 - ▶ Extrêmement conservé chez les vertébrés
 - ▶ Anti-infectieux de immunité innée
 - ▶ Fer indispensable à multiplication et métabolisme de majorité des agents pathogènes (sauf *B burgdorferi*)
 - ▶ Se lie et initie la dégradation de la ferroportine (iron exporter): entérocytes, macrophages,
 - ▶ Action = diminution de l'absorption intestinale, relargage du fer des macrophages et du foie
 - ▶ Mécanismes de régulation:
 - ▶ Dépendant de BMP/SMAD et IL6/STAT
 - ▶ Augmenté par: inflammation (IL-6); Hb; fer sérique
 - ▶ Diminué par: Hb et fer sérique bas, EPO, hypoxie

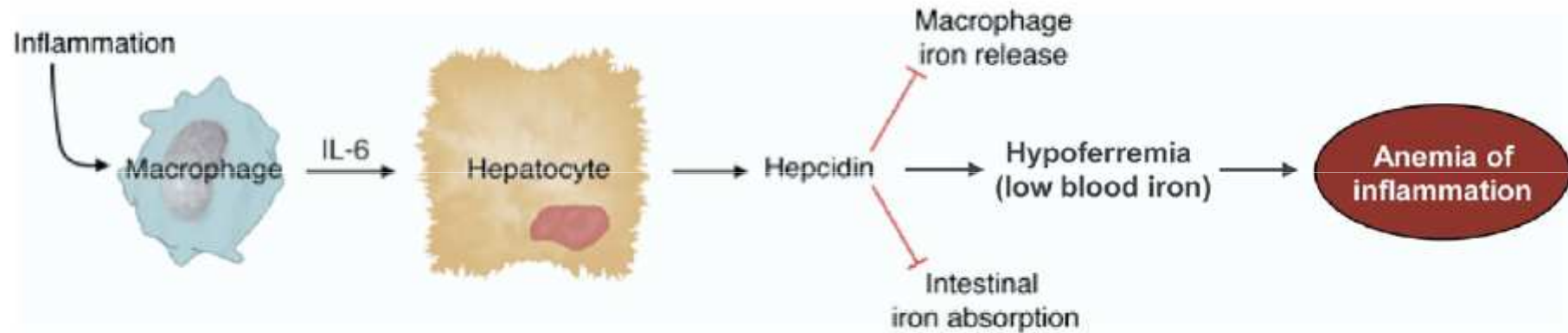


Figure 1





Anémie inflammatoire (ACD)



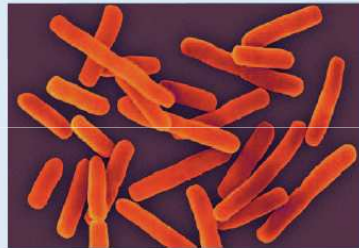
Fer et infections

Human host



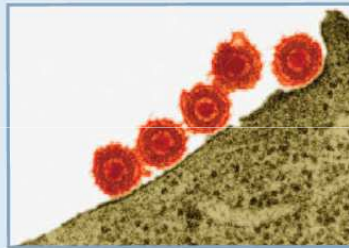
- Iron is carefully chaperoned: transferrin, lactoferrin, ferritin
- Heme is carefully chaperoned: haptoglobin, hemopexin
- Free iron or heme is an aberrant state
- Hepcidin integrates diverse signals from iron stores and infection/inflammation
- Acute-phase response causes rapid systemic hypoferrremia
- Iron status (especially iron overload) influences bacterial, viral, and protozoal infections
- Variants in iron-regulatory genes affect susceptibility to infections

Bacteria



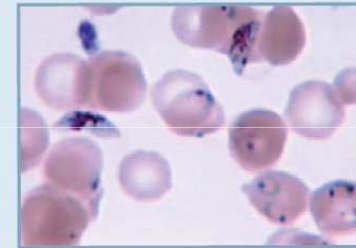
- Growth rates of most bacteria strongly dependent on iron
- Heavy genomic investment in iron acquisition pathways
- 500+ known siderophores with exceptional iron-binding constants
- Iron genes concentrated in high-pathogenicity regions
- Iron acquisition capacity determines niche selection

Viruses



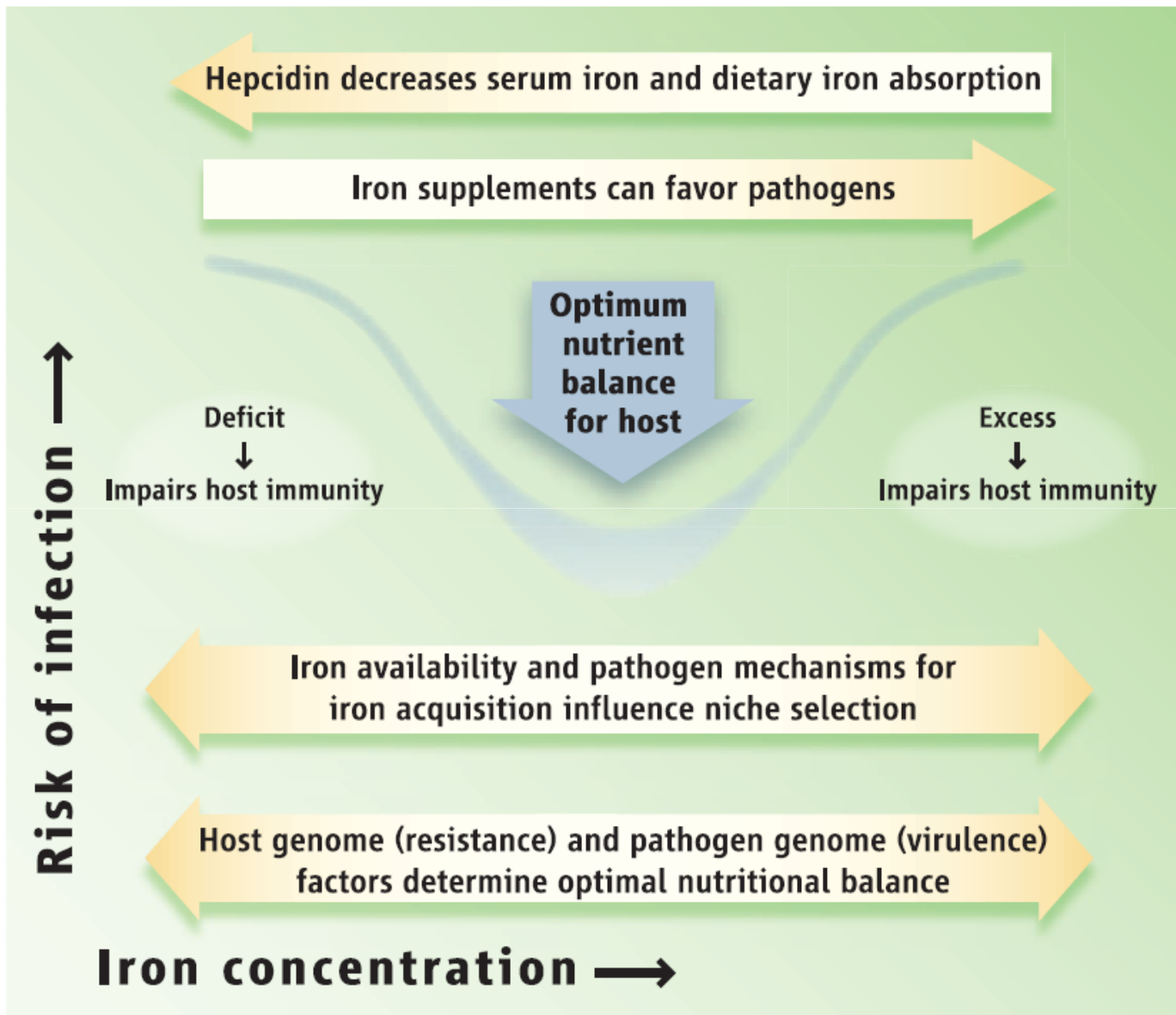
- Viral replication employs iron-dependent pathways
- Some viruses use iron uptake pathways to invade cells
- High iron status strongly promotes HIV progression
- Body iron redistribution in HIV probably enhances TB risk

Protozoa

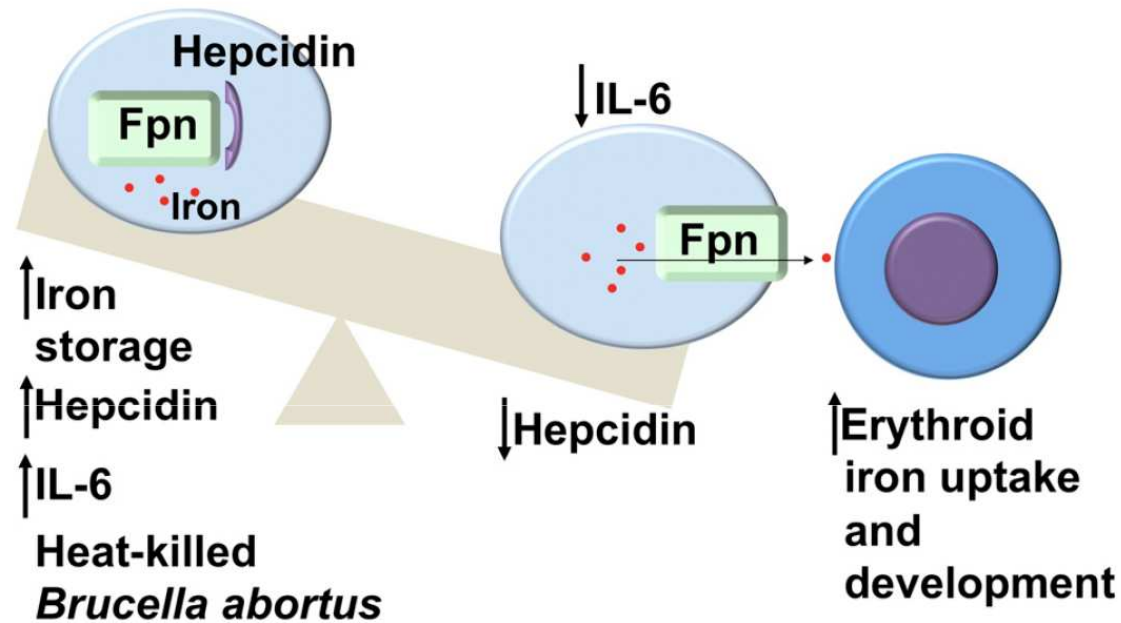


- Most evidence relates to malaria; others have been little studied
- Host iron deficiency protects against malaria infection
- Hepcidin-mediated hepatocyte iron depletion blocks infection
- Iron stimulates, and iron chelation limits, blood-stage growth
- Malaria-induced iron redistribution promotes bacterial co-infections

- ▶ Trousseau: aggravation d'une TB quiescente lors d'une supplémentation en fer
- ▶ Sur-mortalité par *P. Falciparum* lors supplémentation martiale chez enfants carencés



Modèle souris



Souris hepcidin KO resistant moins à infection
Infection responsable de MAT et d'hémophagocytose

Kim, Blood 2014
Gardenghi, Blood 2014
Fraenkel, Blood 2014

Hepcidine: Applications?

- ▶ Diagnostiques
- ▶ Pronostiques
- ▶ Therapeutiques



Utilisation diagnostique?

▶ Dosages Hepsidine

- ▶ Tests non validés
 - ▶ ELISA mais isoformes: role?
 - ▶ HPLC lourd et cout
- ▶ Pas de valeur de reference

▶ Preuves et limites

- ▶ Marqueur de carence martiale:
 - ▶ Enfant : différencie les anémies et les réponses au traitement

Parisha, Sc Tr Med 2014

- Mais augmenté lors infections (palu...)
- Diminué secondairement en fin de saison pallustre : augm des besoins?

Atkinson SH, Blood 2014

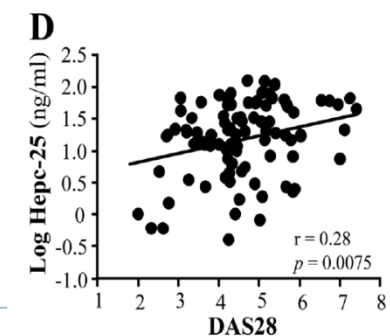
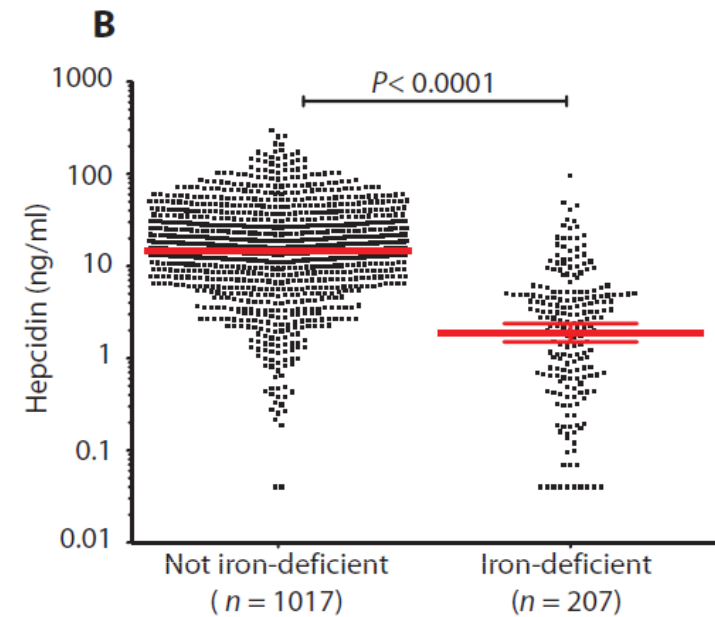
- Diagnostic différentiel

- ▶ IRIDA : anémies ferriprives refractaires par mutation TMPRSS6 , hepcidine augmentee
 - ▶ Predictif de SAM dans arthrite juvenile : anemie+ hyperferritinemie mais Hepsidine basse
- ▶ Correlé avec DAS dans PR
- ▶ Lien avec inflammation plus discuté dans IBD

Egorov, AR 2014

Song, ART 2013

Mecklenburg, JCC 2014



Valeur pronostique?

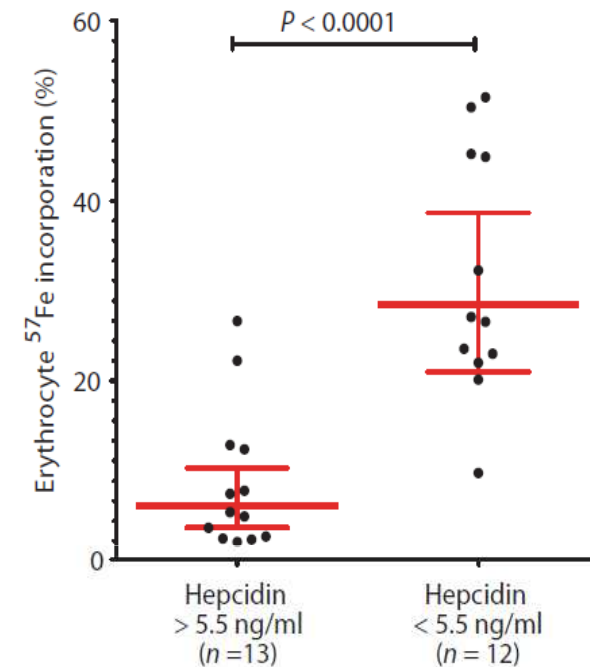
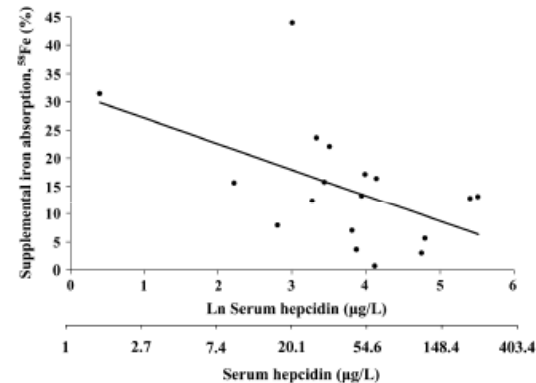
▶ Anémie ferriprive

- ▶ Prédictive de la réponse à la prise de fer anémie de l'enfant

Parisha, Sc Tr Med 2014

- ▶ Femmes jeunes

Young, am J Clin Nutr 2009



Parisha, Sc Tr Med 2014

▶ ACD:

- ▶ prédictif de réponse au traitement par fer per os dans ACD

Theurl Blood 2009

- ▶ Réponse à EPO dans insuffisance rénale chronique

- ▶ chez rat

Theurl haematologica 2014

- ▶ Très discuté chez homme

Utilisations thérapeutiques: anti-hepcidines

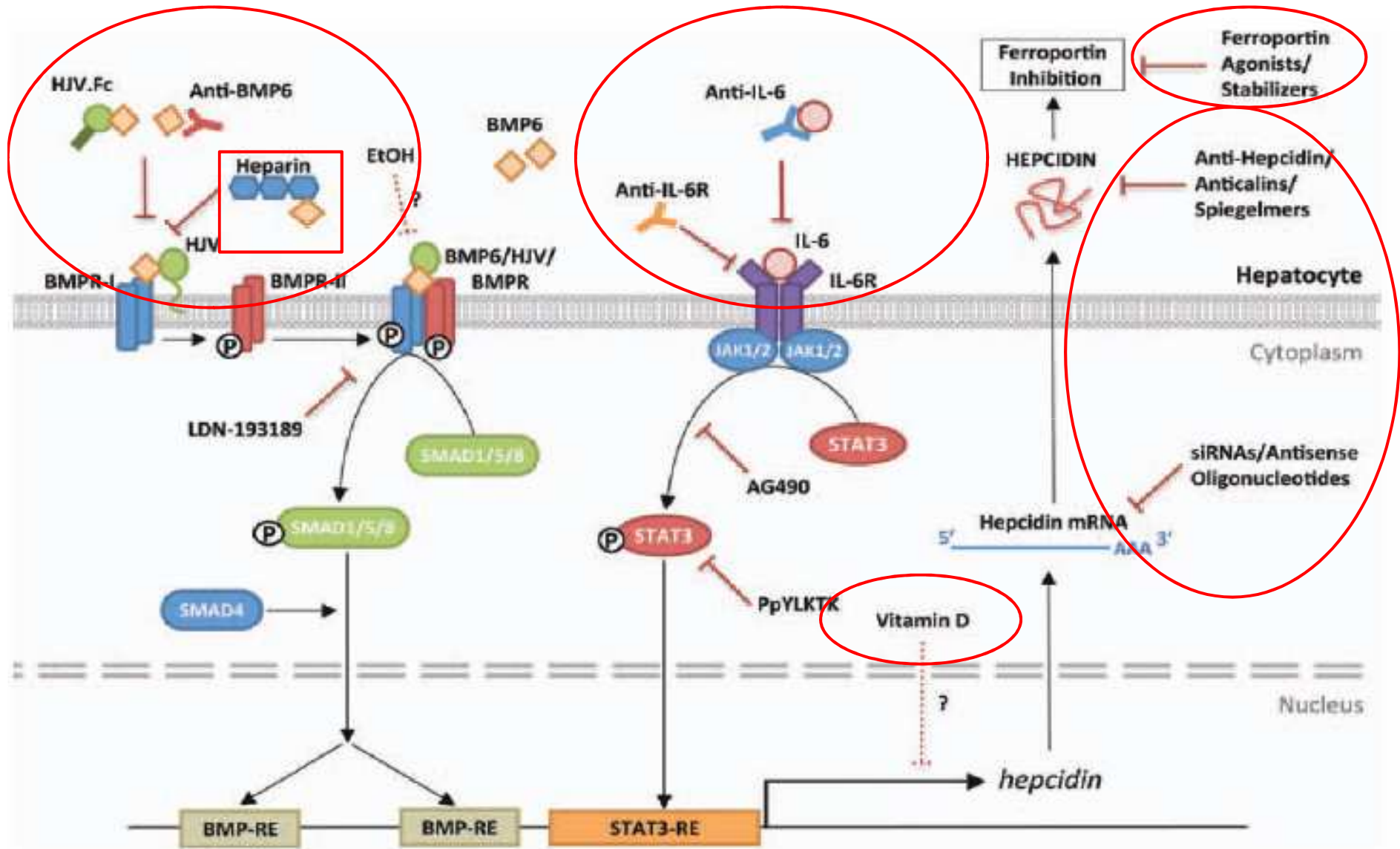
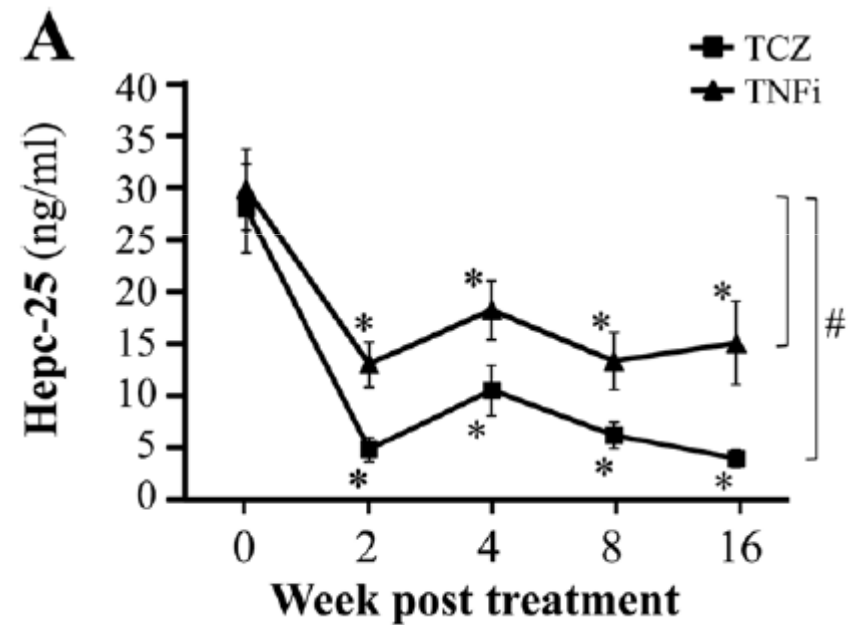
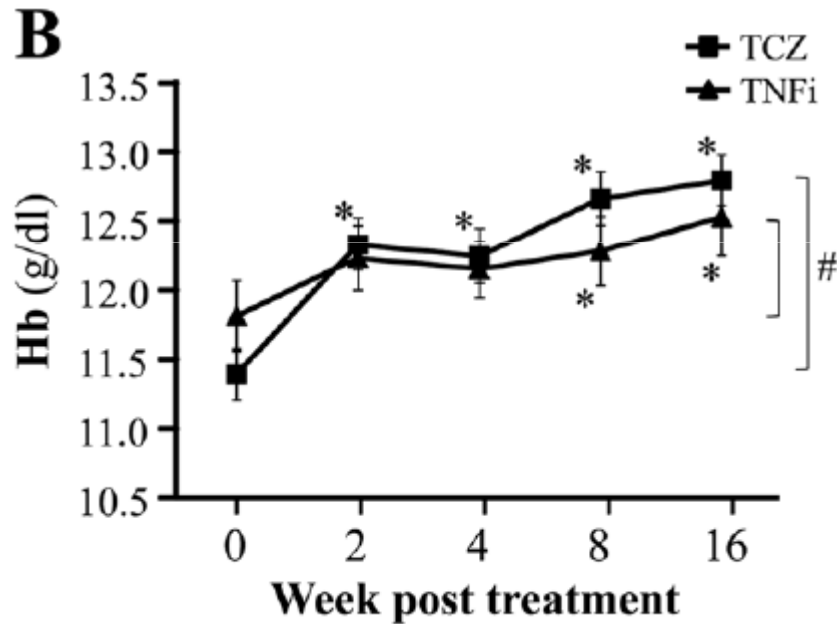


Table 1 | Hepcidin inhibitors and corresponding targets.

Inhibitors	Target	Reference
BMPs/BMPr complex		
sHJV-Fc	Inhibitors of BMPs/SMAD pathway	Babitt et al. (2007), Andriopoulos et al. (2009), Theurl et al. (2011), Wang et al. (2012)
LDN-193189	Inhibitor of phosphorylation of BMPs receptor type I	Cuny et al. (2008), Steinbicker et al. (2011), Theurl et al. (2011), Wang et al. (2012), Sun et al. (2013), Saeed et al. (2012)
siHJV, siTfR2	Degradation of HJV or TfR2 mRNA	Akinc et al. (2011)
Anti-BMP6 antibody	Sequestration of BMP6	Andriopoulos et al. (2009), Corradini et al. (2010), Wang et al. (2012)



anti-ferroportin antibodies	Interfering with hepcidin binding to ferroportin	Leung et al. (2012)
Fursultiamine	"Sequestration" of Cys326-HS on FPN heparin binding site	Fung et al. (2013)

Traitements de l'anémie inflammatoire

- ▶ Traitements spécifiques
 - ▶ Anti-TNF et PR: augmentation Hb independemment de reponse rhumatologique (papdaki, Blood 2002)
 - ▶ Anti-IL6...
- ▶ Supplementations en fer?
 - ▶ Per os pas d'indication
 - ▶ Fers intraveineux ssi carence martiale associee



Fers intraveineux

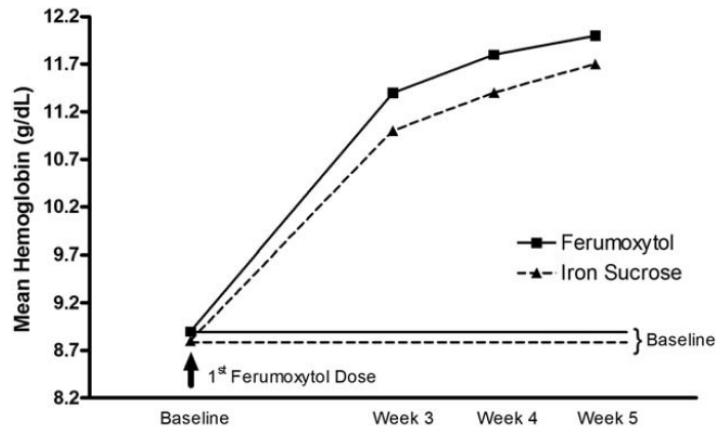
TABLE 1. AVAILABLE INTRAVENOUS IRON PRODUCTS

Brand Name	DexFerrum	INFeD	Ferrlecit	Venofer	Feraheme	Injectafer
Generic name	Iron Dextran Complex	Iron Dextran Complex	Ferric Gluconate	Iron Sucrose	Ferumoxytol	Ferric Carboxymaltose
Manufacturer	American Regent, Inc. (Shirley, NY)	Watson Pharmaceuticals, Inc. (Morristown, NJ)	Sanofi Aventis, Inc. (Bridgewater, NJ)	Vifor (Glattbrugg, Switzerland)	AMAG Pharmaceuticals, Inc. (Lexington, MA)	Vifor
Carbohydrate shell	Dextran Polysaccharides	Dextran Polysaccharides	Gluconate	Sucrose	Polyglucose sorbitol carboxymethylether	Carboxymaltose
Molecular weight (Daltons)	265,000	165,000	289,000–444,000	34,000–60,000	750,000	150,000
Max approved single dose (mg)	100	100	125	300	510	15 mg/kg if < 50 kg 750 mg if ≥ 50 kg
Test dose required	Yes	Yes	No	No	No	No
Estimated cost ^a	\$22.52/50-mg vial (\$0.45 per mg)	\$37.70/50-mg vial (\$0.75 per mg)	\$38.16/62.5-mg vial (\$0.61 per mg)	\$60.00/100-mg vial (\$0.60 per mg)	\$579.41/510-mg vial (\$1.14 per mg)	\$937.50/750-mg vial (\$1.25 per mg)

^aCost estimates obtained from Price Rx database (Medi-Span, a part of Wolters Kluwer Health)

IVL: 3.5ml/min
Max: 300mg/48h
H conventionnelle
Poso:
300mg/sem <50kg
600mg >50kg

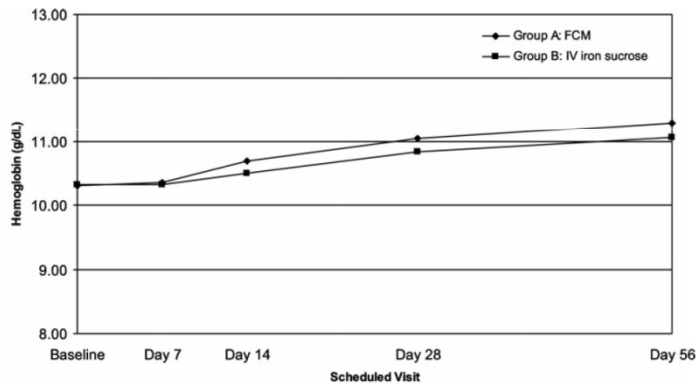
IVL: 15min
Max: 1000mg/sem
HDJ
Poso:
1000-1500mg si <70kg
1500-2000 si >70kg



A Phase III, randomized, open-label trial of ferumoxytol compared with iron sucrose for the treatment of iron deficiency anemia in patients with a history of unsatisfactory oral iron therapy

Hetzel, AJH 2014

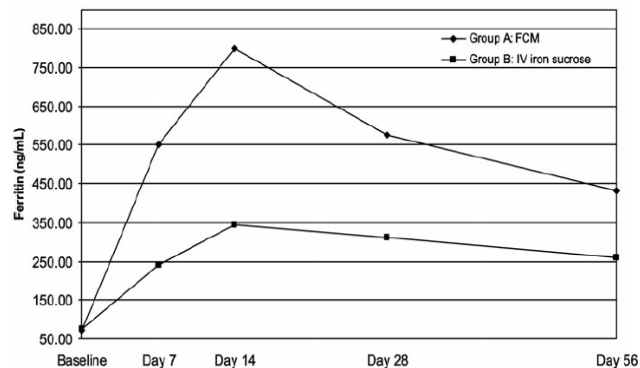
N=610 2/1
 510mgx2 vs 200x5 en 15j
 Non inferiorité



Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial

Onken J, N dial tr 2014

n=2584
 750mgx2 en une semaine vs 200mx5 en 15 j
 non-inferiorité



Augmente ferritine
 Risque d'infection?

Tableau 2

Principales indications du fer par voie orale et intraveineux.

Fer par voie orale

Anémie par carence martiale

Fatigue chez des femmes jeunes (< 55 ans) sans anémie avec ferritinémie dans des valeurs basses ($\leq 50 \mu\text{g/mL}$)

Carence martiale chez des adolescentes, sans anémie

Fer intraveineux

Carence martiale ne répondant pas à un traitement par voie orale bien conduit (4 mois à bonne dose) ou traitement par voie orale mal toléré

Patient dialysé ou insuffisant rénal sous érythropoïétine

Carence martiale chez des patients avec maladies inflammatoires chroniques intestinales

Insuffisance cardiaque chronique (chez des patients avec ferritinémie dans des valeurs basses)

Anémies ferriprives réfractaires

▶ Définition:

- ▶ Absence de reponse (Delta HB < 1g/dl) à traitement par 100mg element fer/j Per Os pendant 4 à 6 semaines
- ▶ Exclusion: inobservance, IPP, inflammation, IRC, AINS et AAP, troubles de hemostase

▶ Causes:

- ▶ Helicobacter Piloni

Case 2

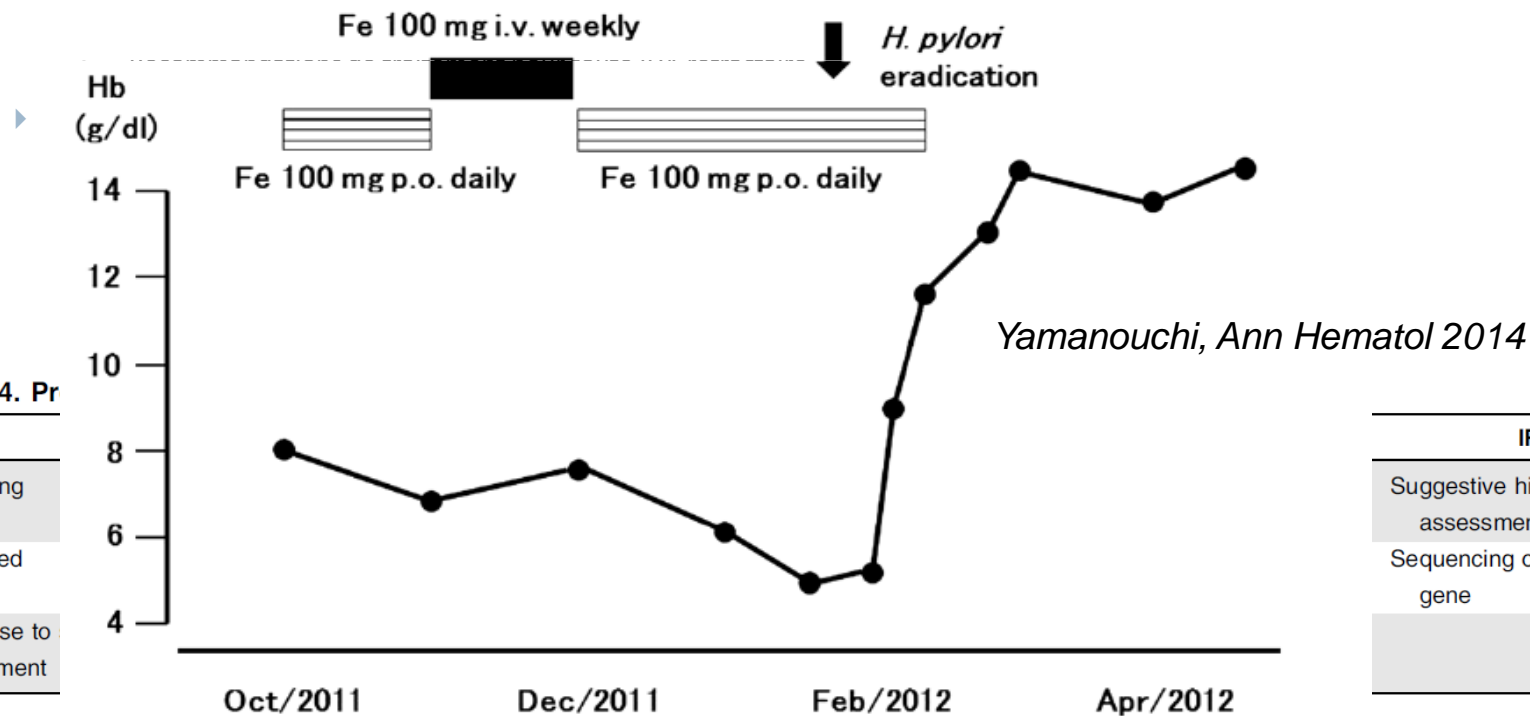


Table 4. Pr

Screening

Advanced

Response to treatment

NA, not a

IRIDA

Suggestive history and clinical assessment

Sequencing of the TMPRSS6 gene

NA

Messages clés

- ▶ Anémie
 - ▶ fréquence et retentissement
- ▶ Hépécidine
 - ▶ Applications
 - ▶ Attention aux infections
- ▶ Bilan d'une anémie ferriprive réfractaire
- ▶ Traitement
 - ▶ Fer IV/PO
 - ▶ Place des traitements IV
 - ▶ Traitement de l'inflammation

