



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Surcharge en fer chez les enfants âgés de 1 à 18 ans traités pour une leucémie aigue lymphoblastique au Centre Hospitalier Universitaire de Lille (France) : Etude retrospective étudiant la prévalence de la surcharge en fer et les facteurs de risque.

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2023 à 16 heures
au Pôle Formation
par **Solen DORANT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Assesseurs :

Madame le Docteur Brigitte NELKEN

Madame le Docteur Marie CANCES

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Bénédicte BRUNO

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

de docteur en MÉDECINE.....	1
ABREVIATIONS.....	10
RESUME.....	11
INTRODUCTION.....	12
I Leucémie aiguë et lymphome lymphoblastique.....	12
1 Définition, épidémiologie, et facteurs de risque.....	12
2 Diagnostic.....	13
3 Traitements des leucémies aiguës lymphoblastiques.....	14
4 Lymphomes Lymphoblastiques.....	16
II Surcharge martiale.....	17
1 Métabolisme du fer.....	17
2 Définition de la surcharge en Fer.....	20
3 Complications de la surcharge martiale.....	21
4 Etiologies des surcharges en fer.....	23
5 Traitements de la surcharge martiale.....	24
III Objectifs de l'étude.....	27
ARTICLE.....	28
1 ABSTRACT.....	28
2 INTRODUCTION.....	29
3 METHODS.....	30
4 RESULTS.....	33
5 DISCUSSION.....	35
Tables and figures.....	39
DISCUSSION.....	47
CONCLUSION.....	54
BIBLIOGRAPHIE.....	56
ANNEXES.....	64

ABREVIATIONS

françaises

- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- DMT1 : Divalent Metal Transporter
- HCP : Heme Carrier Protein
- IRM : Imagerie Par Résonance magnétique
- IV : Intra-Veineux
- LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
- LAM : Leucémie Aigue Myéloblastique
- L.E.A : Leucémie Aigue de l'Enfant et de l'Adolescent
- LL : lymphome lymphoblastique
- NADPH : Nicotinamide Adenine Dinucléotide Phosphatase
- ROS : Reactive Oxygen Species
- SC : Sous-Cutané
- TfR1 : Transferrin Receptor-1

English

- ALL : Acute Lymphoblastic Leukemia
- BMI : Body Mass Index
- DMT1 : Divalent Metal Transporter
- HCP : Heme Carrier Protein
- HR : High Risk
- IOL : Iron Overload
- LIC : Liver Iron Concentration
- LL : Lymphoblastic Lymphoma
- LR group : Low Risk Group
- MR group : Medium Risk Group
- MRI : Magnetic Resonance Imagery
- NF : Neutropenic Fever
- RBC : Red Blood Cell
- TfR1 : Transferrin Receptor-1

RESUME

Introduction : La surcharge en fer est une complication fréquente des traitements des cancers pédiatriques. Elle s'associe à une morbi-mortalité par ses conséquences organiques (hépatiques et cardiaques notamment). Notre étude a pour but d'évaluer la surcharge en fer et ses facteurs de risque chez les enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique ou un lymphome lymphoblastique.

Patients et Méthode : Une Recherche clinico-biologique a été réalisé chez 119 patients patient âgés d'un an à dix-huit ans traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique ou un lymphome lymphoblastique au CHU de Lille.

Résultats : La prévalence de la surcharge en fer était de 20,2% dans notre étude, et corrélée significativement avec le nombre de transfusions reçus. En méthode d'analyse univariée, l'âge, le nombre de neutropénies fébriles et le groupe de risque pronostique avaient une corrélation significative avec la ferritinémie. L'âge, le nombre de neutropénies fébriles et le groupe de risque pronostic étaient significativement corrélés au nombre de transfusions de globules rouges reçu par le patient, contrairement au surpoids ou l'obésité. Cinq patients ayant une ferritinémie élevée avait un contrôle du dosage sanguin, et seulement trois avaient une évaluation par IRM hépatique et cardiaque. Trois patients ont été traités par saignées.

Conclusion : La surcharge en fer est une complication fréquente chez les patients traités pour une leucémie aiguë ou un lymphome lymphoblastique, et le monitoring de la ferritine en fin de traitement ainsi que l'évaluation de l'atteinte d'organe semble nécessaire. L'âge, le groupe de risque, le nombre de neutropénie fébriles semblent augmenter le risque de transfusions et donc la surcharge en fer.

INTRODUCTION

I Leucémie aiguë et lymphome lymphoblastique

1 Définition, épidémiologie, et facteurs de risque

La leucémie aiguë est définie par une prolifération clonale maligne à partir des cellules souches hématopoïétiques. Selon la différenciation de cette cellule, la leucémie est soit myéloïde soit lymphoblastique.

La leucémie aiguë est le cancer le plus fréquent de l'enfant. Sa prévalence est estimée à 30 % (1). Par ailleurs, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) représentent 75 à 80 % des leucémies de l'enfant (2), avec une survie globale de 85 % (3–6) (figure 1, *Hunger and al*)

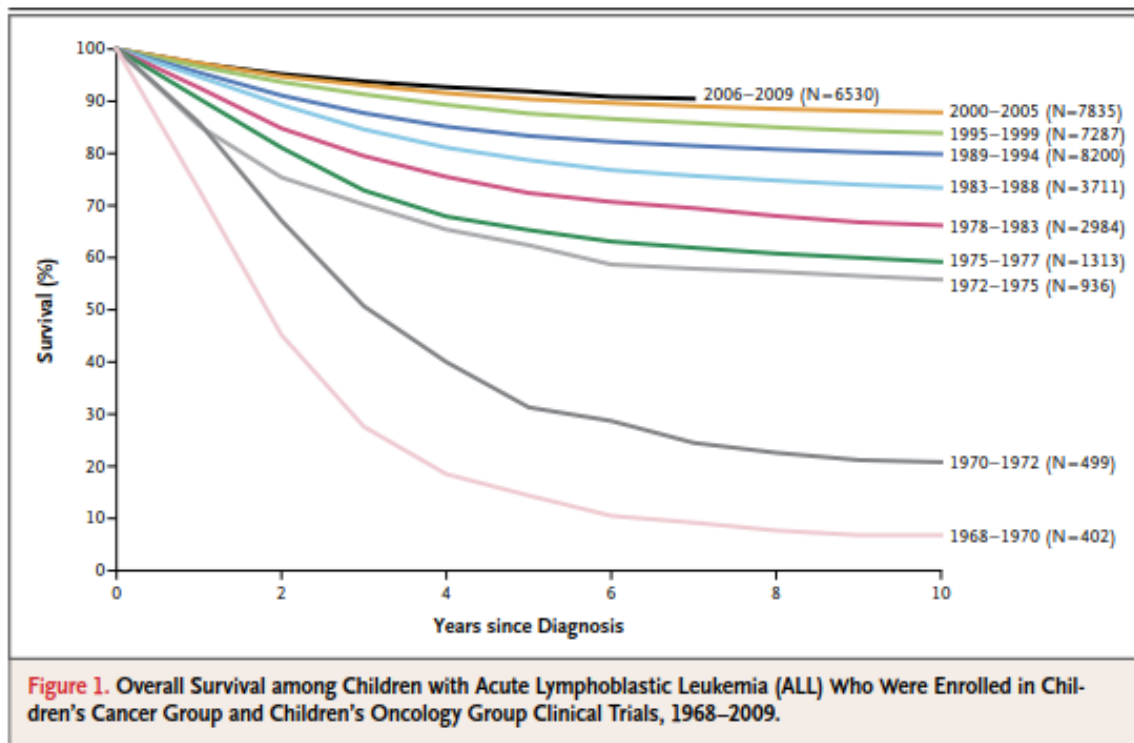


Figure 1 : Survie globale chez les enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique, de 1968 à 2009. Schéma issu de l'article de *Hunger and al*, 2015(6).

Chez l'adulte, les leucémies aiguës représentent un pourcentage faible de cancer, et sont majoritairement des leucémies aiguës de type myéloblastique (LAM) (Santé Publique France) (7,8). Le taux de survie à 5 ans est de 30 à 40 %.

De nombreuses études ont recherché les facteurs de risque de leucémie aiguë chez l'enfant. En dehors d'une exposition aux radiations ionisantes (9), il n'a pas été retrouvé de facteur de risque de développer une leucémie aiguë, probablement en raison de sa rareté. Cependant, il existe une susceptibilité génétique associée à ce type de cancer :

- les syndromes génétiques prédisposant, comme l'ataxie-télangiectasie et la trisomie 21
- les variants nucléotidiques, comme TP53, ETV6, MSH2,
- les syndromes génétiques familiaux (10) (11).

2 Diagnostic

Les signes cliniques faisant évoquer une leucémie aiguë regroupent la fièvre, l'altération de l'état général, le syndrome hémorragique, le syndrome anémique, le syndrome tumoral et les infections.

Le bilan biologique réalisé peut retrouver des cytopénies, des blastes à la numération formule sanguine, un syndrome de lyse tumorale et des troubles de la coagulation.

Le myélogramme est l'examen de référence pour poser le diagnostic de leucémie. Lorsqu'il montre plus de 20% de blastes, le myélogramme confirme la maladie. La

leucémie est ensuite caractérisée à l'aide de cytométrie de flux, caryotype et biologie moléculaire. Ces examens permettent de classer les leucémies aiguës en LAL ou LAM et de trouver des facteurs de mauvais pronostic (comme le chromosome Philadelphie correspondant à la translocation chromosomique t(9q;22q), ou la délétion du gène IKAROS).

3 Traitements des leucémies aiguës lymphoblastiques

3.a Principes

Le principe premier du traitement est la chimiothérapie dite dose-intensité : il s'agit d'obtenir une rémission clinique, cytologique et moléculaire le plus rapidement possible. Ainsi, les patients sont inclus dans des protocoles de recherche clinique, depuis les années soixante-dix. Chaque protocole pose une ou plusieurs questions concernant l'efficacité, la non infériorité ou la sécurité d'un traitement. Ces protocoles initialement nationaux, sont devenus internationaux pour harmoniser les pratiques de prise en charge et optimiser les résultats.

La chimiothérapie est administrée sur une période de 1 à 2 ans selon le type de leucémie aiguë et les facteurs pronostics. Une greffe de moelle osseuse peut être proposée dans les leucémies aiguës à haut risque de rechute ainsi que dans les rechutes. La séquence et le rythme d'administration des chimiothérapies sont différents entre les LAM et les LAL.

Le traitement des LAM est plus bref et plus intense : il dure environ 6 mois et comporte 4 cures de chimiothérapie nécessitant chacune une semaine d'hospitalisation. Chaque cure est suivie d'une période d'aplasie profonde de 4 semaines durant laquelle le

patient est hospitalisé pour recevoir les soins de support, en particulier une antibiothérapie (12) (13).

Le traitement des LAL dure 2 à 3 ans. Pendant la première année, le patient reçoit des cures de chimiothérapie qui se déroulent en hôpital de jour, sur une temporalité hebdomadaire. A la différence des LAM, il n'y a pas de longues périodes d'aplasie profonde nécessitant des hospitalisations complètes systématiques. Toutefois, selon le groupe de risque pronostic, les chimiothérapies sont plus ou moins intensives et peuvent également nécessiter des soins de support. La deuxième partie du traitement dure environ 1 à 2 ans et comporte des chimiothérapies per os, moins intenses, permettant la reprise de la scolarité de l'enfant (14).

3.b Complications aiguës des chimiothérapies

Les effets secondaires à court terme des chimiothérapies sont nombreux et parfois propres à chaque molécule : pancytopenie, neutropénie fébrile, alopecie, troubles digestifs, réactions anaphylactiques, éruptions cutanées, anorexie, mucite, neuropathies. Certains de ces effets indésirables peuvent être améliorés par les soins de supports, que nous allons détailler par la suite (15).

3.c Complications à long terme des chimiothérapies

Les effets secondaires à long terme des chimiothérapies sont également propres à chaque molécule. Ils sont parfois imprévisibles. On retrouve notamment l'infertilité, la cardio-toxicité, les retards de croissance, les leucémies secondaires, l'insuffisance rénale et l'ototoxicité (15).

3.d Soins de supports

Les soins de supports correspondent aux soins mis en œuvre pour contrecarrer les effets néfastes des chimiothérapies.

- Les transfusions de culots globulaires et de culots plaquettaires permettent de pallier respectivement à l'anémie et à la thrombopénie.
- Les anti-émétiques tels que les Sétrons et les antagonistes du récepteur de la neurokinine sont utilisés pour prévenir les nausées et vomissements.
- La mucite est traitée par bain de bouche au Bicarbonate de Sodium. Plusieurs études ont montré des résultats concluants concernant l'utilisation du laser sur les lésions buccales et d'autres études françaises en cours testent l'efficacité du laser dans la prévention et le traitement de ces lésions (16,17).
- La douleur est traitée par antalgique de pallier 1, 2 ou 3 selon l'évaluation de la douleur par des échelles adaptées à l'âge.
- La dénutrition est prévenue par alimentation entérale et/ou parentérale.
- Les antibiotiques à large spectre sont utilisés dans le cadre des neutropénies fébriles. La molécule est initialement choisie en fonction des points d'appel infectieux et du groupe de risque auquel appartient le patient.

4 Lymphomes Lymphoblastiques

Les lymphomes lymphoblastiques (LL) correspondent à une prolifération de cellules lymphocytaires immatures. Ils représentent environ 10 % des cancers de l'enfant. Il existe deux sous-types de LL : les formes T et pré-B. Il se révèle le plus souvent par une

masse médiastinale d'aggravation rapide, avec syndrome cave supérieur. Actuellement, les patients sont traités dans les mêmes protocoles que les patients atteints de LAL, avec une poly-chimiothérapie intensive.

II Surchage martiale

1 Métabolisme du fer

1.a Rôles

L'organisme humain contient environ 4 g de Fer (18). La majorité de ce pool est stockée dans les érythrocytes qui contiennent l'hémoglobine. L'autre partie est stockée dans le foie, les myocytes, la rate et les macrophages. Elle est liée à la ferritine située dans le cytoplasme des cellules. Dans les cellules musculaires, le fer est contenu dans la myoglobine.

Le rôle premier du fer est le transport de l'oxygène contenu dans l'hémoglobine qui est constituée de 4 chaînes de globines identiques deux à deux. Chaque chaîne de globine comporte un hème. L'hème est formé par l'association de protéines appelées porphyrines avec un atome de fer ferreux lui même lié à 4 atomes d'azote. (19) (20). L'hémoglobine peut donc porter 4 atomes d'oxygène, chacun lié à un atome de fer.

Le fer joue également un rôle dans le catabolisme et les réactions oxydatives de l'organisme, qu'elles aient lieu au sein de la mitochondrie, du lysosome ou du peroxysome (21) . C'est par ce biais que se créent des radicaux libres, acteurs de la lyse cellulaire.

Le fer participe en tant que cofacteurs des enzymes nécessaires à la constitution et la réparation de l'ADN (22).

Enfin, l'homéostasie du fer joue un rôle majeur dans le maintien d'une immunité efficace. En effet, le fer est un élément chimique essentiel à l'homme, mais également à l'ensemble des organismes vivants et notamment les bactéries. En permettant un contrôle strict du fer, sa biodisponibilité est limitée et empêche l'expansion des micro-organismes pathogènes (23).

1.b Transport du fer

L'apport exogène de fer se fait par l'alimentation. L'absorption se produit au niveau du duodénum, via deux transporteurs se situant au pôle apical de l'entérocyte, nommés Divalent Metal Transporter 1 ou DMT1 et Heme Carrier Protéin ou HCP. Ces transporteurs sont capables d'importer le fer sous forme ferreux (divalent) ou hémique respectivement. .

Au pôle basal de l'entérocyte, existe une protéine transmembranaire appelée Ferroportine. Celle-ci se situe également dans toutes les cellules liées à l'utilisation du fer et permet l'excrétion du fer des cellules vers le plasma.

Dans le plasma, le fer se lie à la transferrine, qui transporte deux ions fer jusque dans les tissus cibles. Cette protéine est reconnue par son récepteur nommé Transferrin Receptor-1 (TfR1). Lorsque la cellule nécessite une dose accrue de fer, elle augmente l'expression de ce transporteur à sa surface membranaire.

L'élimination du fer est très faible et se fait par voie digestive chez l'homme. Lors des périodes de menstruations, la femme peut perdre jusqu'à 2mg/jour de fer. L'homéostasie est essentiellement assurée par le recyclage interne du pool de fer par les

macrophages qui phagocytent les érythrocytes sénescents. La quantité absorbée via l'alimentation est donc très faible (24) (25).

L'hépcidine est une protéine jouant un rôle majeur dans l'homéostasie du fer : elle détruit la ferroportine située au niveau du pôle basal des entérocytes et au niveau des macrophages, empêchant ainsi l'absorption et la libération plasmatique du fer (24).

1.c Stockage du fer

La majorité du fer est stockée en intracellulaire par la ferritine. Cette dernière est une protéine synthétisée par le foie, et peut lier plusieurs milliers d'atome de fer. On la retrouve dans l'ensemble des cellules de l'organisme mais majoritairement dans le foie, la rate et la moelle osseuse (26). Elle se situe donc majoritairement en intracellulaire (cytoplasmique, nucléaire, mitochondriale, lysosomiale) mais également en extracellulaire (27–29) . Elle permet de transformer le fer de sa forme ferrique en ion ferreux, et ainsi limiter les réactions cytotoxiques et la production de radicaux libres par la réaction de Fenton (correspondant à la production d'un ion ferrique et d'un ion hydroxyle) (30). Son taux sanguin s'élève dans plusieurs situations comme la surcharge en fer, l'inflammation, les néoplasies, les hépatopathies et l'obésité. Les cytokines produites par l'inflammation entraînent une augmentation de la synthèse de ferritine via une augmentation du niveau de sa transcription et de sa traduction par de nombreux types cellulaires tels que les macrophages et les cellules mésenchymateuses (30,31).

1.d Fer et système immunitaire

Les macrophages emploient plusieurs méthodes pour détruire les bactéries. L'une consiste en l'internalisation du fer dans des phagolysosomes qui contiennent la NADPH oxydase. Cette enzyme utilise l'ion ferrique dans sa réaction chimique pour former des Reactive Oxygen Species (ROS), dont l'action principale est l'apoptose cellulaire. Cette réaction utilisant le Fe^{3+} est nommée réaction de Fenton.(32,33)

2 Définition de la surcharge en Fer

La surcharge en fer apparaît lorsque la balance entre entrées et sorties en fer est déséquilibrée. Elle peut être définie par plusieurs paramètres :

- L'hyperritinémie : une élévation de la ferritine $> 200 \mu\text{g/L}$ chez la femme et $>300 \mu\text{g/L}$ chez l'homme. Chez l'enfant, on estime qu'un taux supérieur à $150 \mu\text{g/L}$ est pathologique (34) (35) ;
- Le coefficient de saturation de la transferrine $> 40 \%$
- La mesure de la concentration hépatique en fer par biopsie : mesure de référence mais invasive, parfois non réalisable.
- L'IRM hépatique : mesure de la concentration hépatique en fer, pathologique si $> 3 \text{ mg/g}$ de foie.
- L'IRM cardiaque : mesure en séquence T2^* , pathologique si $\text{T} < 20 \text{ ms}$.

Chaque méthode d'estimation de la surcharge en fer a ses limites et ses atouts, comme le manque de spécificité pour les méthodes de dosage ou le manque d'accessibilité pour les méthodes radiologiques ou la biopsie.(34)

3 Complications de la surcharge martiale

3.a Complications endocriniennes

Sur le plan endocrinien, les effets retrouvés sont : le retard pubertaire, l'aménorrhée par hypogonadisme hypogonadotrope, l'insuffisance somatotrope, l'intolérance aux hydrates de carbone, le diabète par insulino-résistance hépatique et insulino-pénie relative, et hypothyroïdie principalement périphérique.(36–39)

3.b Complications hépatiques

Les lésions hépatiques de la surcharge en fer sont principalement dues au stress oxydatif par la création de radicaux libres appelés ROS. Elles entraînent l'apparition de fibrose hépatique puis cirrhose et enfin parfois, carcinome hépatocellulaire. Elles sont souvent multifactorielles, surtout chez les adultes ayant de nombreuses comorbidités. La deuxième atteinte hépatique concerne l'insulino-résistance (37) (40). Les manifestations cliniques de la surcharge hépatique en fer sont les douleurs abdominales, la pesanteur abdominale, l'hépatomégalie et l'asthénie.

3.c Complications cardiaques

Plusieurs études ont démontré le rôle du fer dans l'apoptose cellulaire myocardique via une dysfonction du système mitochondrial (41,42) Ces altérations entraînent une insuffisance cardiaque qui peut être diastolique ou systolique, une hypertrophie ventriculaire et des troubles du rythme. C'est la première cause de décès chez les patients atteints d'une Beta-thalassémie présentant une surcharge en fer (43).

La création des ROS dans les cardiomyocytes altère la fonction calcique nécessaire à la stabilisation membranaire de ces cellules, pouvant expliquer les troubles du rythme connus dans la surcharge en fer (41).

3.d Complications infectieuses

Les bactéries utilisent le fer pour leur développement, leur croissance et leur division cellulaire. L'organisme s'adapte en conséquence, et tente de séquestrer le fer pour le rendre moins disponible. Ce mécanisme est orchestré par l'hepcidine, qui inhibe la ferroportine et donc l'excrétion du fer depuis la cellule vers le plasma (via son internalisation et sa destruction par le lysosome). Deux autres protéines vont permettre de diminuer la biodisponibilité du fer, la lactoferrine qui peut lier des atomes de fer libres dans le plasma et la lipocaline 2 qui se lie à des sidérophores (nécessaires aux micro-organismes pour capter le fer), et empêche leur fonctionnement (44,45).

Lors de la surcharge en fer, il existe une dysfonction intracellulaire macrophagique mais également une dysfonction au niveau de la communication entre les cellules de l'immunité innée et de l'immunité acquise. La réponse immunitaire est donc altérée, par de nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires (46).

3.e Les complications osseuses et articulaires

Les atteintes squelettiques sont plus rares et plus tardives dans la surcharge en fer. Elles peuvent toucher toutes les articulations, axiales ou périphériques. Elles regroupent des arthropathies dégénératives, des synovites, des arthrites(47,48)

4 Etiologies des surcharges en fer

4.a Surcharge en fer d'origine génétique

Une mutation génétique touchant un gène codant pour une protéine de régulation du métabolisme du fer peut entraîner l'accumulation de fer dans l'organisme. La mutation du gène HFE codant pour la protéine HFE est la mutation la plus connue. Elle est autosomique récessive. La protéine HFE régule positivement la sécrétion d'hepcidine. Lorsqu'il existe une mutation des deux allèles du gène, la protéine HFE n'est donc plus produite et l'hepcidine n'est plus sécrétée. Plusieurs anomalies existent, la principale est la mutation C282Y. D'autres mutations génétiques ont été plus récemment découvertes, comme hemojuvelin, transferrin receptor 2 et ferroportin.

La présentation clinique est superposable à celles des hémochromatoses secondaires, avec la particularité d'entraîner une hyper-pigmentation cutanée (49,50).

4.b Surcharge en fer liée aux transfusions

Les culots globulaires contiennent entre 200 et 250 mg de fer (51,52). De nombreuses études ont démontré l'impact du volume de culot globulaire transfusé sur la surcharge en fer chez les adultes et les enfants, tant dans les anémies constitutionnelles que les pathologies malignes (51,53,54).

4.c Surcharges en fer liée aux anémies constitutionnelles

Les anémies constitutionnelles, comme la drépanocytose, la thalassémie ou la sphérocytose nécessitent des transfusions régulières entraînant une surcharge en fer.

Mais, cette surcharge en fer est également liée à la dysérythropoïèse qui engendre une augmentation de l'absorption du fer dans les entérocytes.

5 Traitements de la surcharge martiale

Consensuellement, la surcharge en fer est traitée par les équipes médicales à partir de 1000 µg/L de ferritinémie (34). Il existe plusieurs types de traitements : les saignées et les chélateurs du fer.

5.a Les saignées

Les saignées sont le traitement de référence dans l'hémochromatose héréditaire. Elles consistent en le retrait d'une quantité de sang, 7mL/kg sans excéder 500 mL. La fréquence dépend de la tolérance des saignées et de la sévérité de la surcharge en fer. Le facteur principal limitant est l'anémie et l'abord veineux.

5.b Déféroxamine

La Déféroxamine est un chélateur du fer qui s'administre par voie parentérale, en intra-veineuse (IV) ou sous-cutanée (SC). Sa demie-vie est de 30min.

C'est un médicament bien toléré sur le long-terme. Il est le traitement de choix pour les atteintes cardiaques sévères, et s'administre en IV continu (55). C'est une molécule bien tolérée mais s'administre quotidiennement à domicile.

5.c Défériprone

La Défériprone s'administre per os, avec une demi-vie de 2 à 3h.

L'effet secondaire le plus redouté est l'agranulocytose. Il est principalement utilisé en association avec la Défériprone dans les atteintes cardiaques sévères pour l'hyperchélation obtenue lors de leur association (43,55).

5.d Déférasirox (DFX)

Le Déférasirox s'administre également per os, avec une demie-vie de 8 à 16h, donc la prise du traitement se fait en une à deux fois par jour et est ainsi mieux acceptée par le patient. Ses effets secondaires principaux sont gastro-intestinaux et rénaux (syndrome de Fanconi) (56,57).

5.e Choix et enjeux du traitement

Le choix du traitement dépend de l'âge du patient, des antécédents médicaux, des complications déjà présentes et de l'observance estimée. La surcharge en fer est une pathologie non ressentie par le patient pendant plusieurs années. Il est donc difficile d'obtenir une adhérence au traitement chez les patients ayant déjà reçu de nombreux traitements. La saignée est le traitement de choix dans l'hémochromatose héréditaire et dans les hémochromatoses secondaires, lorsque la cause de l'hémochromatose a disparu (transfusions dans les hémopathies malignes aiguës), en raison de l'absence de toxicité médicamenteuse. Les chélateurs du fer sont les traitements de choix dans les hémochromatose secondaire aux transfusions répétées à vie, comme les thalassémies ou la drépanocytose.

III Objectifs de l'étude

Les complications tardives du traitement des leucémies aiguës et notamment la surcharge en fer sont des enjeux majeurs aujourd'hui dans la prise en charge des cancers de l'enfant. Plusieurs études se sont intéressées à la surcharge en fer secondaire aux traitements des cancers pédiatriques tous confondus ou incluant les LAL et les LAM . En revanche, un nombre restreint d'études se sont intéressées uniquement aux LAL et LL.

En France, il n'existe pas de recommandations claires quant à la surveillance de la surcharge en fer chez l'enfant en fin de traitement des leucémies aiguës non en rechutes. A notre connaissance, aucune étude n'a été menée concernant les facteurs de risque de développer une surcharge en fer chez les enfants traités pour une LAL ou un un LL.

Ce travail de thèse est donc une étude rétrospective de la cohorte de l'unité d'hématopédiatrie du CHU de Lille. Il repose sur l'évaluation de la prévalence de la surcharge en fer chez les patients traités pour une LAL ou un LL diagnostiqués entre janvier 2012 et juin 2019. La surcharge en fer est évaluée par le dosage de la ferritine dans l'année suivant la fin du traitement. Les objectifs secondaires de cette étude consistent à rechercher les facteurs de risque de surcharge en fer.

Les résultats de ce travail ainsi qu'une partie de la discussion sont présentés sous forme d'article.

ARTICLE

1 ABSTRACT

Introduction: Iron overload is a known complication of pediatric cancer treatment. It is associated with morbidity and mortality due to its organic consequences (hepatic and cardiac in particular). The aim of our study is to evaluate iron overload and its risk factors in children treated in first line for acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma.

Patients and method: Clinical-biological research was carried out in 119 patients aged from 1 to 18 years treated for acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma at the University Hospital of Lille.

Results: The prevalence of iron overload was 20.2% in our study, and correlated significantly with the number of transfusions received. On univariate analysis, age, number of neutropenics fevers and the prognostic risk group were significant correlated with ferritinemia. Age, number of Neutropenic fevers, and prognostic risk group were significantly correlated with the number of red blood cell transfusions received by the patient. Five patients with elevated ferritinemia had a controlled blood test, and only three had liver and cardiac MRI evaluation. Three patients were treated with Phlebotomy.

Conclusion: Iron overload is a frequent complication in patients treated for acute leukemia or lymphoblastic lymphoma, and monitoring of ferritin at the end of treatment as well as evaluation of organ damage seems necessary. Age, risk group, number of febrile neutropenias seem to increase the risk of transfusions and therefore with hyperferritinemia.

2 INTRODUCTION

Acute Lymphoblastic Leukemias (ALL) is the most common type of childhood cancer. Survival rates now exceed 90 %, shifting the focus from survival to the long-term consequences of therapy (6,58).

Iron overload (IOL) secondary to multiple transfusions during intensive chemotherapy, is associated with the production of free radicals that can damage tissues, resulting in cardiac toxicity, endocrine dysfunction and liver toxicity. (32,34,59–61) This contributes to morbidity in survivors of pediatric leukemia, who are already at risk of cardiac, endocrine and hepatic dysfunction due to late effects of chemotherapy. Well described in hematological stem cell transplant settings, IOL which is not systematically monitored in ALL children, can go unrecognized (62–64). Few studies have investigated IOL in ALL pediatric patients(53,65–67)

In this study, we reported the prevalence of IOL in children treated for ALL in a single center. We also evaluated the putative relationship between ferritinemia and the number of red blood cells (RBC) transfusions receives during ALL treatment and the potential risk factors of IOL such as age, risk treatment group, overweight and number of neutropenic fever (NF).

3 METHODS

3.a Patients

This is a retrospective observational single center study conducted at the Pediatric Hematology Service of University Hospital of Lille.

All patients aged between 1 and 18 years diagnosed for ALL or lymphoblastic lymphoma (LL) in our unit between January 2012 and December 2019 with a monitoring of serum ferritin within one year after treatment were included. Patients who subsequently relapsed, or underwent stem-cell transplantation or died during the first line treatment were excluded. Patients with familial or personal history of hereditary haemochromatosis were excluded. Informed consent was obtained to use their clinical data for research purposes.

3.b Data collection

We collected data regarding demographics details, leukemia characteristics and treatment, number of RBC transfusions, number of NF, ferritin measurements and IOL management.

Assessment of IOL: we defined IOL as a serum ferritin level above 1000 µg/L. We commonly used the limit of 1000 µg/L to consider IOL since it represents the usually accepted threshold for starting chelation (51,68,69). Ferritin was measured after treatment and without confounding factors like inflammation or infection. In our unit, there were no guidelines for screening for iron overload after treatment for ALL. This was done according to the habit of each doctor. In the case of persistent IOL, evaluation of liver iron

concentration (LIC) by resonance magnetic imaging (MRI) was recommended and phlebotomy was discussed.

3.c Definitions

- RBC Transfusions: we used the definition proposed in Cacciotti study. "1 RBC unit was considered as one transfusion; in patients weighing <30 kg, a RBC transfusion was defined as 10 mL/kg. Whereas in those patients \geq 30 kg the RBC transfusion corresponded to the actual number of units transfused." (65).
- Child Overweight (including Obesity) was defined by BMI above the 97th centiles on the BMI reference centiles curves for the French children (70,71).
- Neutropenic fever was defined as an episode of fever (temperature > 38°C) with a granulocyte count less than $0.5 \times 10^9/L$, requiring a hospitalization.
- Patients were treated according to the following protocols: EORTC58081 CAALLF01, EUROLB02. They were stratified into low-risk (LR) group, medium risk MR group and high-risk (HR) group based on clinical and biologic variables such as age, blast cytogenetics, molecular markers, and on early response to treatment.

3.d Statistical Analysis

We described patients' characteristics using number and ratio for qualitative data; median and standard deviation for quantitative data.

Risk group and age were tested by Wilcoxon-Mann-Whitney test and Student Test respectively to evaluate the representativeness of our sample compared to the Lille cohort.

The Shapiro-Wilk test was used to test for normal distribution assumption of quantitative variables.

Correlations between parameters were computed by Spearman correlation coefficient (ferritin with age, number of RBC unit or FN), or non-parametric Wilcoxon-Mann-Whitney test (ferritin with sex, age groups, corpulence or risk group) for comparisons among independent groups.

Correlation between number of RBC unit and number of FN, risk group, age, or overweight was performed by the Wilcoxon-Mann-Whitney..

Linear regression analysis was conducted to determine the relationship between RBC and serum ferritin.

An analysis of covariance (ANCOVA) model was applied for multivariate analysis to determine the difference in serum ferritin according to RBC with regard to the influence of age, NF and risk group.

A two-tailed P-value of < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R V.4.2 (R Core Team, 2020).

4 RESULTS

319 consecutive children were treated for ALL in our unit. A post-treatment serum ferritin level (drawn within one year after treatment) was available for 119 (37%) of the 319 patients. The study recruitment flow-chart is shown in figure 2. Comparison of the characteristics between included (n=119) and non-included patient (n=200) showed no statistical difference regarding age and risk group ($p = 0.4525$ and $p = 0.4853$ respectively).

Patients characteristics are detailed in table 1. The median age was 5 years (range 1-17) with 77% of patients ≤ 11 years old. The median serum ferritin level was 446 $\mu\text{g/L}$ (range [19-5445]) in all patients and 1000 $\mu\text{g/L}$ (range [107-5445]) in the HR group. The prevalence of IOL was 20,2% (24/119).

We observed a correlation level ($r_{\text{spearman}} = 0.821$, $p < 0.01$) between the number of RBC units transfused and serum ferritin levels (Table 2). Linear regression model comparing serum ferritin and the number of RBC transfusions was significant ($p < 0.0001$) and explained 59% of the variance (Figure 2). Figure 2 shows that 20 RBC is the transfusion threshold at which there is a risk of hyperferritinemia $> 1000 \mu\text{g/L}$. 17.6 % of the whole cohort received at least 20 RBC transfusion (table 1).

In univariate analysis, variables significantly associated with hyperferritinemia were older age ($r_{\text{spearman}}=0.377$, $p < 0.01$), number of NF ($r_{\text{spearman}} = 0,397$; $p < 0,01$), and HR ($p < 0.001$ for HR versus LR and $p = 0,002$ for HR versus MR group) (**table 2**). Serum ferritin level was significantly higher in the adolescent group aged from 12 to 17 (table 2). No significant relationship was observed between serum ferritin and corpulence.

Variables significantly associated with the number of RBC transfusions were older age, high risk group and number of NF ($r_{\text{Spearman}} = 0.468$, p-value $<0,001$) (figure 3, 4). There was no correlation between number of RBC transfusion and corpulence (figure 5).

On multivariate analysis, using ANCOVA, risk group, number of NF and age groups did not have a significant effect on the positive relationship between serum ferritin and the number of RBC transfusions ($F_{\text{risk_group}} (2;113)=0,277$; $p=0,758$; $F_{\text{FN}} (1;115)=0,002$; $p=0,96$; $F_{\text{age}}(1;115)=0,806$; $p = 0,371$) (Tables 3, 4, and 5 in annexes).

Twelve patients with high level of ferritinemia had a control of the measurement, and 5 still elevated ($> 1000 \mu\text{g/L}$). Among them, 3 had hepatic and cardiac MRI which showed no cardiac overload but medium hepatic iron overload define by $T2^* <20\text{ms}$ and $\text{LIC} > 3 \text{ mg/g}$ respectively. Two of three were treated with phlebotomy at two years after the end of ALL treatment. The third one, because of high risk of relapse, was treated at 2 months from the end of ALL treatment.

5 DISCUSSION

Our study analyzed the prevalence and risk factors of IOL after first line treatment for ALL in 119 children. In our knowledge, this study is the first large study that explore the iron burden in pediatrics patients treated for ALL or LL, without bone marrow transplantation. Three other pediatric studies addressed this issue: *Ruccione et al*, *Cacciotti et al* and *Nair et al* in cohorts of 57, 94 and 55 ALL children respectively (53,65,67). Sirvent et al conducted a prospective multicenter cohort study to determine the prevalence and risk factors of IOL in 384 acute leukemia children survivors (64). But this study analyzed IOL only in transplanted children.

We report a prevalence of IOL of 20.2 %. Our result are consistent with Cacciotti and Nair's study who found a prevalence of 23 % and 24.2% respectively (65,67)

We found that ferritin level was directly related to the number of RBC transfusions. This was also showed by *Halonen and al* in a study of 30 non-transplanted ALL children (72). In our study, the number of RBC transfusions which was linked with high risk of IOL was 20 (figure n°2) and 17.6% of our patients, whatever the risk group, received at least 20 RBC transfusions. Other studies demonstrated a risk of IOL from 10 to 20 RBC transfusions (51,65,67,73).

Age, risk group and number of NF are intertwined risk factors for IOL : older patient are more sensitive to the toxicity of chemotherapy and they are more often treated in high

risk group and patients of HR group receive more intensive chemotherapy (64,74–76). In our study, none of them were independent risk factor of IOL on a multivariate analyses.

Regarding risk group, we could not show that serum ferritin level was significantly different between treatment risk groups, but we found that children treated in HR group were significantly more transfused. Intensified protocols of chemotherapy in HR group result in a greater hematological toxicity, hence more transfusion. Others studies confirmed the impact of risk group on transfusion burden like *Lecka and al* (77). who studied the iron metabolism in children treated for acute leukemia and showed that patients with IO were those with the more intensive treatment and specifically the bone marrow transplant patients (53,67,72,78). Likewise, we found that NF, which is more frequent in intensive chemotherapy treatment such as HR group, was correlated with the number of RBC transfusion.

In our study, an older age was significantly associated with IOL and with a high number of RBC transfusion. In ALL, older children tend to receive more intensive chemotherapy and teenagers are less tolerant for anemia than children and might be transfused more often and with more units to reach a higher level of hemoglobin (64). In LEA study, in a population of transplanted children, an older age also led to a significantly higher risk of IOL in univariate and multivariate analyses.

We thought overweight could lead to excess RBC transfusion since the volume of transfusion was per kg of body weight. Furthermore, *Heslin and al* studied the relationship between obesity and IOL and found that obese people were at risk to have a dysregulation in the iron metabolism by an increase in hepcidin secretion by liver and adipocytes and therefore cause IOL (79). In our study, neither IOL nor RBC transfusions were correlated

with overweight. We did not find study exploring correlation between overweight and number of RBC transfusion in acute leukemia setting. *Laurie et al* and *Drombovski et al* did not find any correlation between hematological toxicity or NF and obesity in leukemia pediatric population (80–82). We conclude that, In Children treated for ALL, overweight is probably not a risk factor of IOL or excess of RBC transfusions.

Ferritinemia can be a good indirect marker of IOL. However, its sensitivity is impaired by different conditions including inflammation, infection and malignancy (83–85). It is important to verify that the patient is not in one of these situations before interpreting serum ferritin. In case of persistent high ferritinemia, hepatic and cardiac MRI should be performed to confirm IOL and evaluate risk of organ damage. Studies showed a good correlation between liver iron concentration (LIC) by MRI and IOL (72,83,86). In our Study, 5 patients had a persistent ferritinemia above $> 1000 \mu\text{g/L}$. 3 out of 5 had hepatic and cardiac MRI, all of them showing medium hepatic iron overload.

We observed a spontaneous decline of serum ferritin over the time. It was also observed in LEA study and chotsampancharoen study(62,64), both studies in transplanted population (56,58). However, in our study, 3 patients needed phlebotomy because of persistent IOL over the time and medium LIC at MRI.

IOL generate organ dysfunction that can already be caused by chemotherapies, like diabetes and hypothyroidism, cardiac dysfunction and steatosis. Hepatic lesions are the most common lesions in IOL, with fibrosis, cirrhosis and at term hepatocarcinoma (37,40,62).

Beside the risk of long-term organ damage, IOL, in transplant settings, increased non relapse mortality (64). Indeed, the occurrence of relapse, which is often treated by intensive chemotherapy then bone marrow transplant, worsen preexisting IO from first line treatment. This explains why the patient at high relapse risk and therefore to be transplanted, had an early phlebotomy right after the end of ALL treatment.

We remind that this study is a retrospective study, generating a bias linked to the collection of data over several years, and also a monocentric study which decrease the external validation of it, and a non systematic procedure.

In conclusion, we found that severe IOL may occur in children treated for ALL or LL in first line treatment without bone marrow transplant. Because of risk of long-term organ damage and transplanted related mortality in case of transplantation, we recommend monitoring of IOL for all children treated for ALL by measuring ferritin annually until decrease of ferritin below 1000 µg/L. In absence of spontaneous decrease of ferritin, hepatic and cardiac MRI should be performed to evaluate the risk of organ damage and phlebotomy or chelation should be discussed.

Upstream of ferritin monitoring, IOL could be prevent by using more stringent transfusion policy and more attention should be given to older patients or patients treated in HR group (78,87,88).

TABLES AND FIGURES

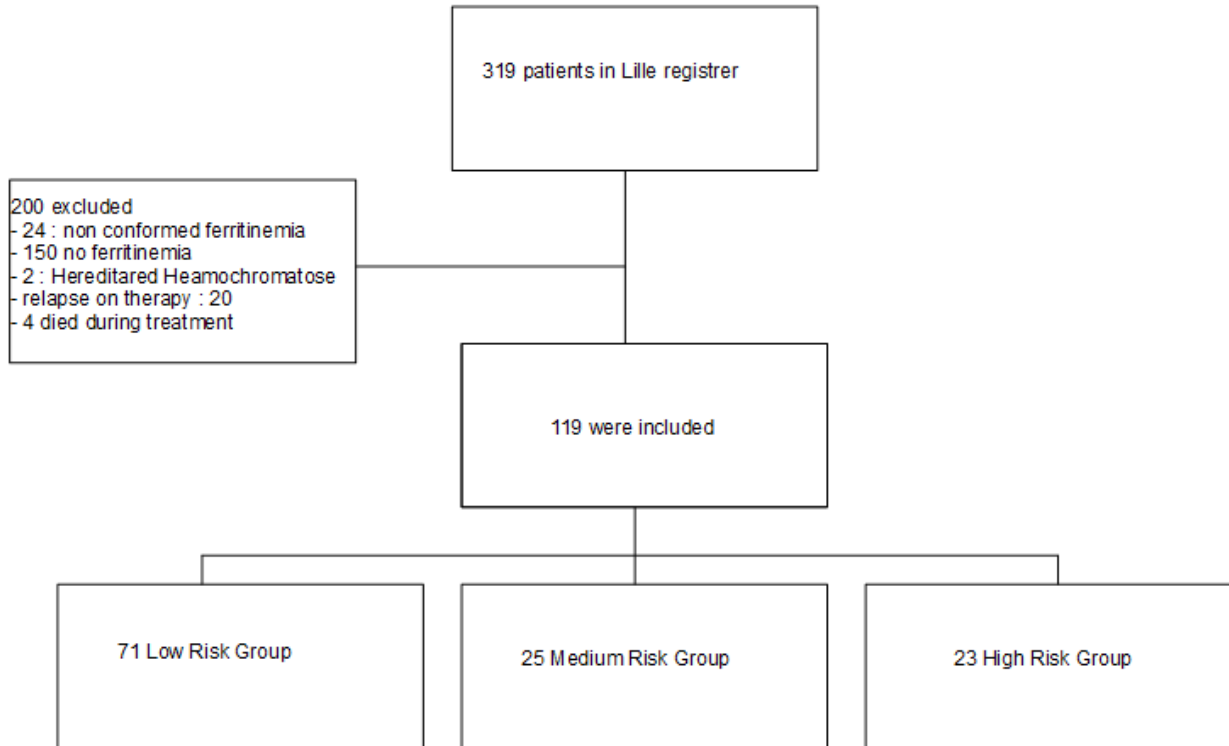


Figure 1 : Flow-chart showing patients and causes of exclusion.

	All patients	Risk*		
		Low	medium	high
N (%)	119 (100)	71 (60)	25 (21)	23 (19)
Median age ± SD	5 ± 4.50	4 ± 3.93	8 ± 5.31	7 ± 4.55
Sex male/female				
Male	62	33	15	14
Female	57	38	10	9
Median BMI ± SD	17.58 ± 3.25	15.6 ± 2.61	17.4 ± 3.81	15.4 ± 3.50
Corpulence diagnostic				
Thinness (%)	11 (9)			
Normal (%)	88 (74)			
Overweight† (%)	20 (17)			
Leukemia type				
LLT	6	5	1	0
LAL_T	17	2	5	10
LAL_B	92	64	19	9
LAL_Ph+	4	0	0	4
Median number NF [range]	2 ± 2.36 [0-10]	2 ± 1.94 [0 - 8]	2 ± 1.55 [0-6]	4 ± 3.10 [1-10]
Transfusions				
Patients receiving n (%)				
<10 RBC transfusions		40 (56)	8 (32%)	2 (8%)
[10-20[RBC transfusions		25 (36%)	14 (56 %)	9(40%)
≥ 20 RBC transfusions		6 (8%)	3 (12%)	12 (52%)
Median RBC transfused ± SD [range]	10.5 ± 10.62 [3-64]	9 ± 6.57 [3-37]	11 ± 11.5 [4-60]	20 ± 13.5 [6-64]
IOL#				
Number of patients serum Ferritin > 1000 µg/L (%)	24 (20,2)	10 (24)	3 (12)	11 (48)
Median serum ferritin ± SD [range]	446 ± 773.58 [19 – 5 445]	255 ± 461.98 [19 – 1 987]	486 ± 411.97 [22 – 1 600]	1000 ± 1275.29 [107 – 5 445]

Table 1: Demographic and characteristics of patients.

SD indicates standard deviation; BMI, body mass index; LLT, T lymphoblastic lymphoma; LAL T, T acute lymphoblastic leukemia; LAL B, B acute lymphoblastic leukemia; Ph+ALL Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia; RBC, red blood cells; NF, neutropenic fever; IOL, iron overload.

* Risk stratification groups for treatment (low, medium and high risk group).

†Overweight is defined by a body mass index above the 97th centiles on the reference centiles curves for the French children.

#IOL was defined as a serum ferritin level above 1000 µg/L.

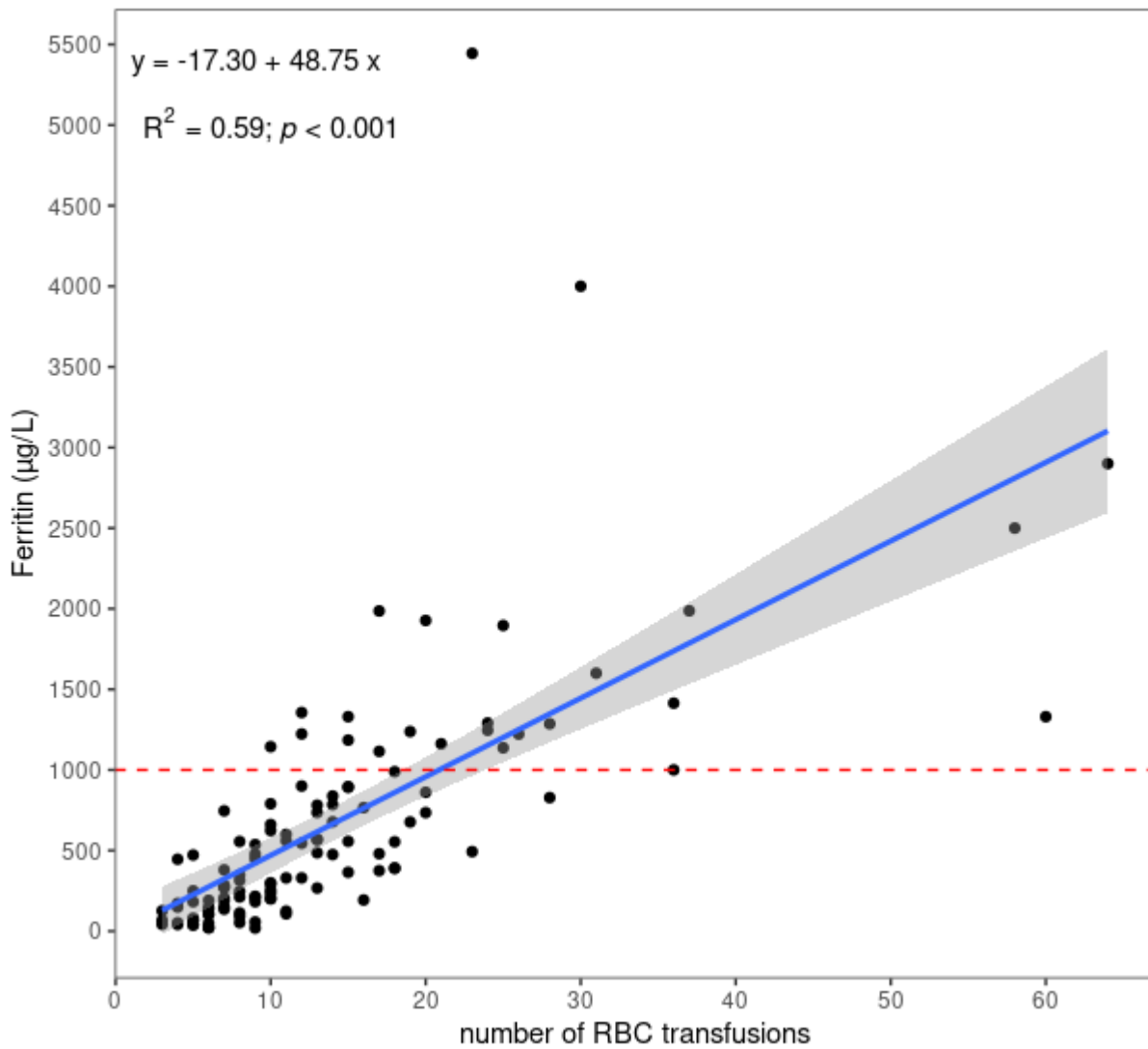


Figure 2 : Scatter plot of association between serum ferritin after treatment for leukemia and the number of Red blood Cell transfusions.

The blue line represent the linear regression model (standard deviation- gray shadow). The red dotted line represent the threshold alert for iron overload (i.e. serum ferritin = 1000 µg/L).

Variable	Type	P_{value}	Stat test
Age	Continuous	P < 0.01	Spearman rank test
* (< 12 vs ≥ 12 years old)	Discrete	0.012	Wilcoxon rank sum
Corpulence normal versus overweight [†]	Discrete	P = 0.52	Wilcoxon rank sum
High versus low risk group [‡]	Discrete	P < 0.001	Wilcoxon rank sum
High versus medium risk group [‡]	Discrete	P = 0.002	Wilcoxon rank sum
Low versus medium risk group [‡]	Discrete	P = 0.147	Wilcoxon rank sum
Red blood cells transfusions	Continuous	P < 0.001	Spearman rank test
Episodes of neutropenic fever	Continuous	P < 0.001	Speraman rank test

Table 2. Comparison Serum Ferritin and considered variables.

†Overweight is defined by a body mass index above the 97th centiles on the reference centiles curves for the French children.

***Risk stratification groups for treatment (low, medium and high risk group).**

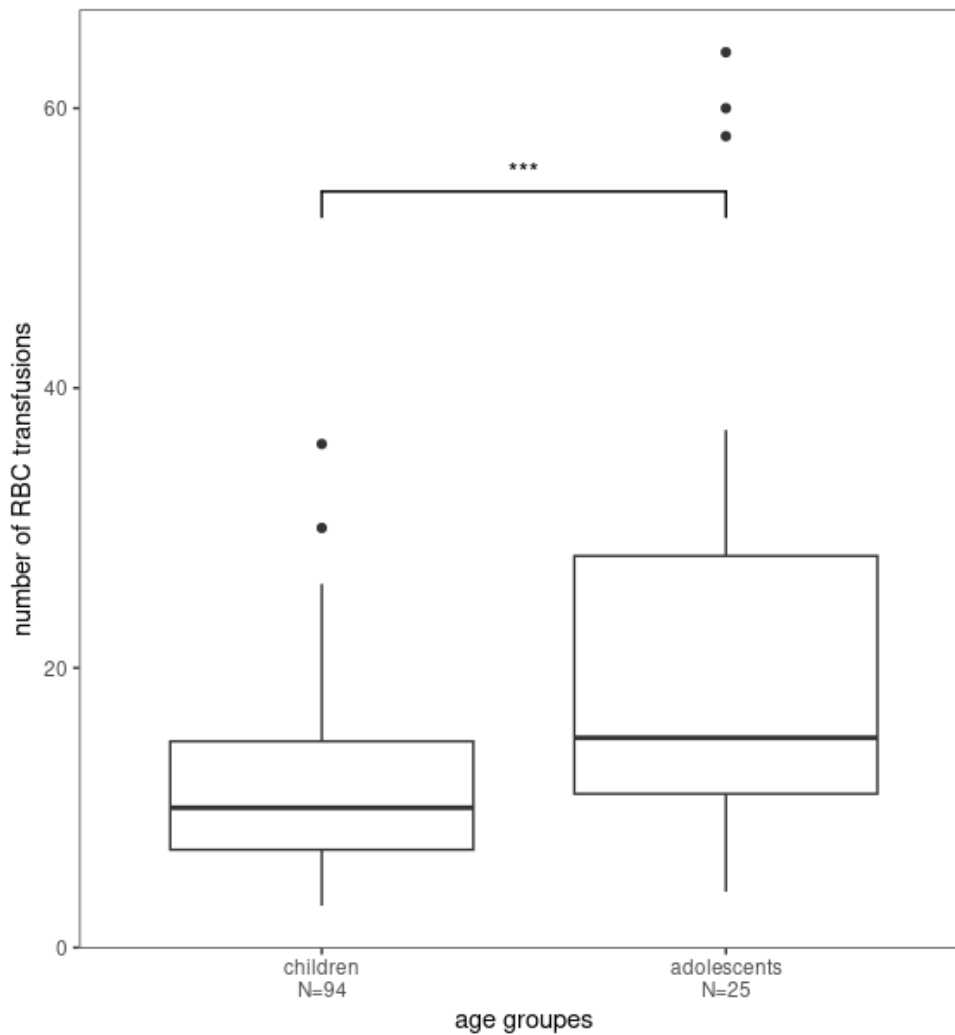


Figure 3 : Box plot representation and Wilcoxon rank-sum test results of the differences age groups for RBC. Among each boxplot, the horizontal black line represent the median value. Statistical significance is indicated by * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) and *** ($p < 0.001$); NS. (non significant). RBC means red blood cell unit.

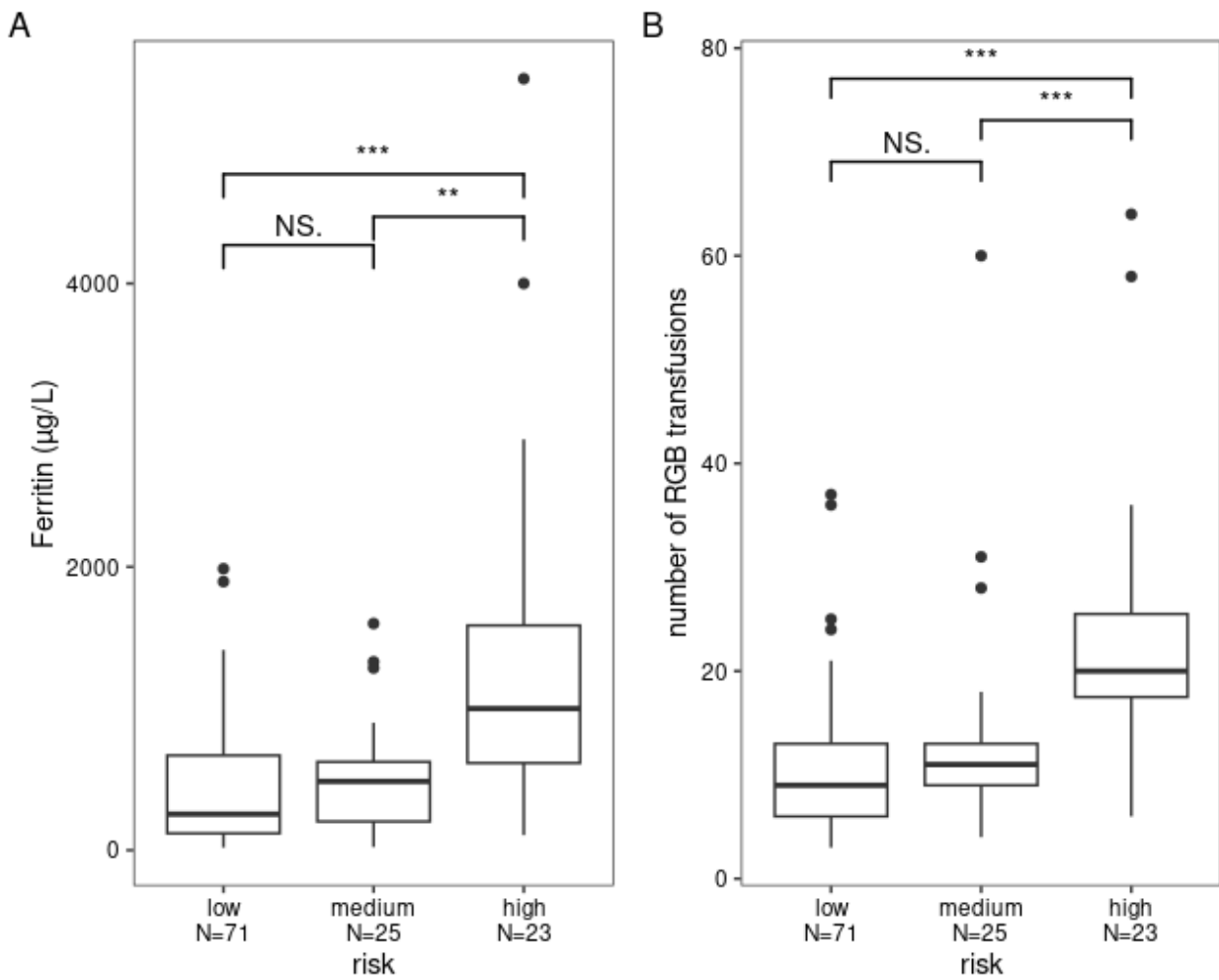


Figure 4 : Box plot representation and Wilcoxon rank-sum test results of the differences between risk groups for serum ferritin (A) and RBC (B). Among each boxplot, the horizontal black line represent the median value. Statistical significance is indicated by * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) and *** ($p < 0.001$); NS. (non significant). RBC means red blood cell unit.

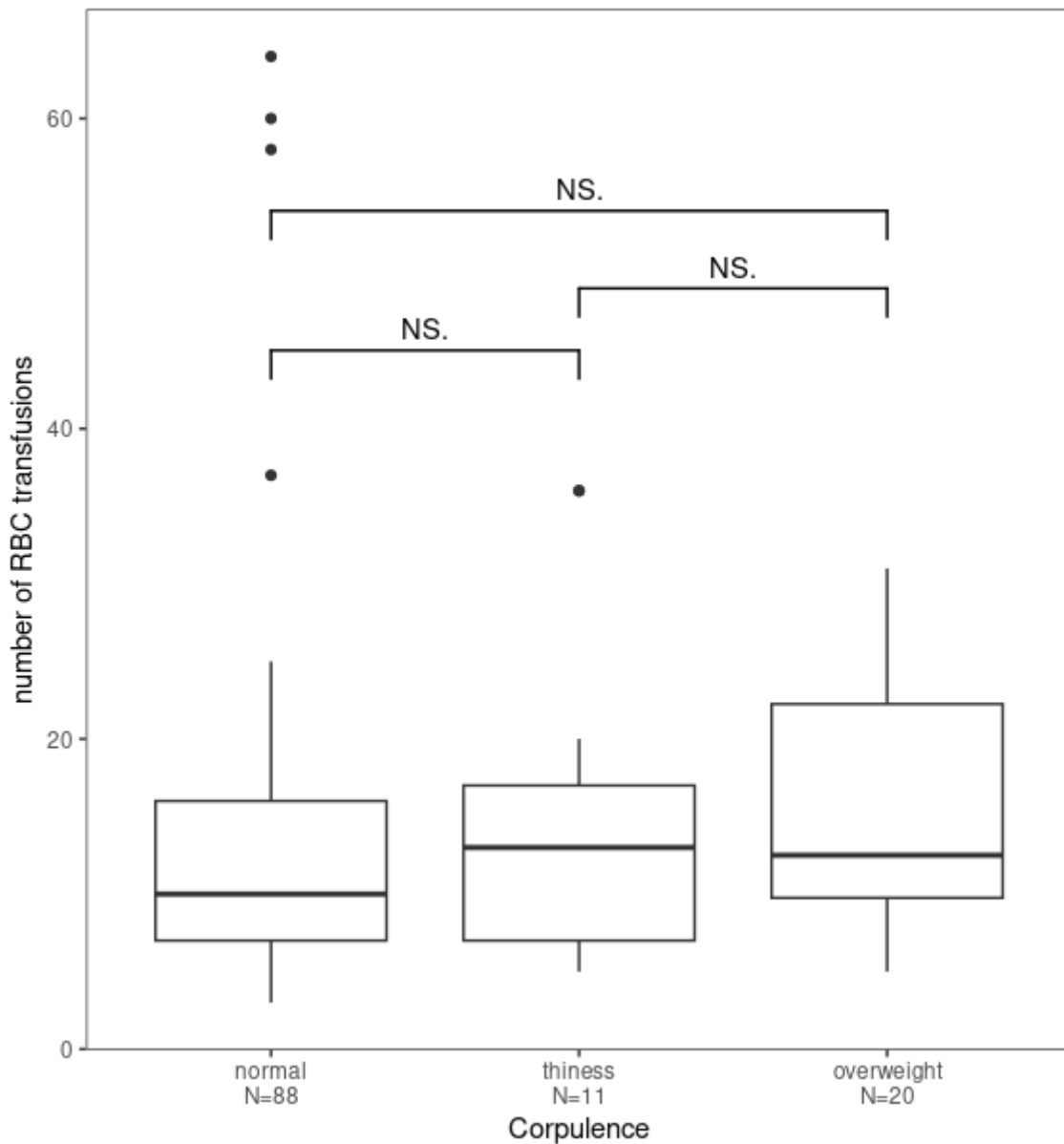


Figure 5 : Box plot representation and Wilcoxon rank-sum test results of the differences between corpulence for number of RBC transfusions. Among each boxplot, the horizontal black line represent the median value. Statistical significance is indicated by * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$) and *** ($p < 0.001$); NS. (non significant). RBC means red blood cell unit.

DISCUSSION

La surcharge en fer peut induire des lésions organiques notamment hépatiques, cardiaques, pancréatiques et hypophysaires et augmenter la morbi-mortalité des patients. Dans ce contexte il semble important d'explorer cette surcharge en fer dans la population pédiatrique traitée pour une LAL ou un LL.

Prévalence de la surcharge en fer

Dans notre étude la prévalence de la surcharge en fer est de 20,2 %, proche des chiffres retrouvés dans d'autres études : *Nair and al* et *Caciotti and al.* (65,67) ont trouvé 24,2% et 23% respectivement de surcharge en fer dans leur cohorte, mais celles-ci incluaient également des patients atteints de LAM . De plus, l'étude menée par *Nair and al* impliquait également des lymphomes non hodgkiniens tous confondus(67). Nos résultats sont donc en adéquation avec ceux décrits dans la littérature, quant à la prévalence de la surcharge en fer chez ces patients, excepté l'étude de *Halonen and al* qui retrouvait une prévalence de 60 % de surcharge en fer en évaluant la teneur en fer hépatique lors de biopsies(72). Cette étude ne regroupait que 30 patients traités pour une LAL sur une période de 4 ans chez des enfants âgés de 2,5 ans à 17 ans.

Sirvent et al. ont mené une étude prospective multicentrique pour évaluer la surcharge en fer et les facteurs de risque concernant 384 enfants traités pour une LAL et inclus dans la cohorte « Leucémie Enfant Adolescent » (L.E.A.). Cette étude regroupait uniquement des enfants ayant reçu une greffe de moelle osseuse dans le cadre de leur traitement.

Surcharge en fer et transfusions globulaires

Les érythrocytes sont les cellules contenant le plus de fer dans l'organisme. Un culot globulaire contient environ 200 à 250 mg de fer. L'excrétion du fer par l'organisme humain est très faible, ce qui explique que de nombreuses transfusions puissent amener à une surcharge.

Il existe une corrélation directe entre le nombre de transfusions en culots globulaires et le taux de ferritine sérique dans notre étude : nous avons trouvé qu'à partir de 20 culots globulaires, il y avait un risque majeur d'hyperferritinémie > 1000 µg/L . Sur la figure 2 nous pouvons constater une hyperferritinémie > 1000 µg/L à partir de 10 culots globulaires transfusés chez un patient seulement. Dans des travaux précédents, les auteurs décrivaient une hyperferritinémie dans un intervalle de 10 à 20 transfusions globulaires selon les études (51,65). D'après nos résultats, le modèle que nous avons utilisé explique 59 % de la variance dans l'association entre le nombre de culots globulaires et la ferritinémie, faisant évoquer l'existence d'autres facteurs en lien avec l'augmentation de la ferritine. En effet, les patients en situation de carcinogenèse présente un état inflammatoire entraînant une altération de l'homéostasie du fer. Les protéines (TfR1, DMT1, Ferritine, Hpcidine, Lipocaline 2) impliquées dans le transport, le stockage et l'exportation du fer sont régulés par les molécules de l'inflammation, notamment les cytokines, et entraînent à terme une augmentation du stock martial de l'organisme (89).

Surcharge en fer et âge

Concernant les transfusions, nous retrouvons une différence significative entre les enfants âgés de moins de 12 ans et ceux âgés de plus de 12 ans. En effet, les

adolescents sont plus à risque d'être transfusés. Ceci est probablement lié au fait que l'âge représente un facteur pronostic péjoratif dans les LAL, et les patients plus âgés reçoivent des chimiothérapie plus intenses. Nous n'avons pas pu recueillir le volume exact de concentrés globulaires transfusés par patient, pouvant entraîner un biais de classement. Un autre point tend à être discuté : les valeurs normales de la ferritinémie varient selon l'âge. En effet, la ferritinémie est élevée en période néonatale puis augmente de l'âge de 1 an à l'âge de 15 ans. La différence observée n'étant pas majeure, de l'ordre de 100 µg/L, il semblerait que la différence de ferritinémie observée dans notre étude ne soit pas due à l'évolution spontanée de la ferritinémie au cours de la croissance. (90,91) .

Surcharge en fer et groupe de risque

Dans notre étude, le groupe haut risque est associé avec un plus grand nombre de transfusions en culots globulaires reçus par les patients ce qui abouti à un plus haut risque de surcharge en fer : en effet, les patients du groupe haut risque sont plus susceptibles d'être transfusés car la chimiothérapie reçue est plus intensive et donc plus à risque de provoquer des cytopénies, dont l'anémie. Ces résultats ont été retrouvé dans plusieurs études dont celle menée par *Lecka and al.* (77) qui étudiaient le métabolisme du fer chez les enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique et suggèrent que ces patients devraient être davantage surveillés par rapport au groupe bas risque (53,67,72) . Cependant, dans notre étude, presque la moitié des patients du groupe bas risque avaient reçus plus de 10 transfusions durant le traitement. Il semble donc nécessaire de surveiller tous les patients quelque soit le groupe de risque,

Surcharge en fer et neutropénies fébriles

La neutropénie fébrile est définie par l'apparition d'un fièvre lorsque le patient présente un taux de neutrophiles sanguins inférieur à 0,5 G/L, traduisant une infection qui peut être sévère.

Les micro-organismes nécessitent du fer pour se multiplier, notamment dans la chaîne respiratoire mitochondriale et les réactions d'oxydo-réduction (46). La cascade inflammatoire générée par une infection entraîne une augmentation de la formation de la ferritine par les hépatocytes et de sa libération par les différentes cellules stockant la ferritine comme les hépatocytes et les macrophages (30,31) La ferritine possède deux sous unités : une chaîne légère et une chaîne lourde. C'est la chaîne lourde qui permet de transformer l'ion ferrique en ion ferreux et ainsi de diminuer la biodisponibilité du fer tant en extracellulaire qu'en intracellulaire. Le fer se retrouve donc séquestré et n'est plus disponible pour la formation de l'hème dans de nouveaux érythrocytes, amenant par conséquent à l'anémie (45).

. Or, les patients qui présentent le plus grand nombre de neutropénies fébriles sont les patients du groupe haut risque. Cela s'explique également par le fait qu'ils reçoivent une chimiothérapie plus intensive que les patients des deux autres groupes et présentent donc plus de cytopénies, dont les neutropénies fébriles. L'hyperferritinémie liée aux neutropénies fébriles est donc expliquées par l'augmentation du nombre de transfusions lors des périodes d'aplasie.

Surcharge en fer et corpulence

Notre étude n'a pas montré de corrélation entre le poids et la surcharge en fer : les patients en surpoids ou obèses ne présentaient pas un risque supérieur de surcharge en

fer, et ils n'étaient pas plus transfusés que les autres. Il est possible que nous n'ayons pas retrouvé de corrélation du fait de la taille des groupes qui est différente : en effet, dans le groupe corpulence normale, nous avons 88 patients (soit 74 %) contre 20 patients (soit 17 %) dans le groupe surpoids et 11 patients dans le groupe maigre soit 9%. *Laurie et al* and *Drombovski et al* n'ont pas montré de corrélation entre la toxicité hématologique et l'obésité (80,92) .

Heslin and al (79) ont étudié le lien entre obésité et surcharge en fer, et ont montré qu'il y avait une augmentation de la sécrétion d'hepcidine par les hépatocytes et les adipocytes entraînant une surcharge en fer par séquestration. De plus, dans l'obésité, il existe une inflammation constante entraînant une augmentation de la production d'hepcidine et de ferritine. Le fer est donc stocké dans les tissus et cause des dommages via les réaction d'oxydoreduction et la formation de radicaux libres, entraînant une fibrose tissulaire.

Ferritine et surcharge en fer

La ferritine est un bon marqueur de la surcharge en fer mais n'est pas spécifique : en effet, elle est augmentée dans de nombreuses situations notamment l'obésité, l'inflammation, l'infection, les cancers. Plusieurs études ont étudié la relation entre la ferritinémie et la concentration des organes en fer : certaines ont trouvé une relation entre surcharge hépatique en fer à l'IRM et hyperferritinémie (72,83,86), mais d'autres n'en ont pas trouvé (93,94). Aucune de ces études n'a révélé de corrélation entre hyperferritinémie et surcharge en fer cardiaque, pancréatique et hypophysaire. Par conséquent, nous

pensons que la ferritine est un bon marqueur de la surcharge en fer si on vérifie l'état inflammatoire du patient pour l'interprétation de sa valeur. *Cacciotti et al* (65) ont étudié l'impact de la surcharge en fer sur l'atteinte organique. L'atteinte endocrinologique était la complication la plus récurrente dans leur étude. Il conviendrait de réaliser des IRM notamment cardiaques et hépatiques pour rechercher une atteinte d'organe de cette surcharge en fer lorsque la ferritine reste élevée. De nombreuses études ont démontré les atteintes de ces deux organes lors de la surcharge en fer, notamment lors des pathologies non cancéreuses comme la thalassémie (95). Il pourrait être intéressant d'étudier la durée à partir de laquelle l'hyperferritinémie fait suspecter une surcharge en fer organique, avec risque de lésions cellulaires.

Surcharge en fer et traitement

Parmi les 5 patients ayant une ferritine élevée dans notre étude, seulement 3 ont eu une évaluation de l'atteinte d'organe par IRM hépatique et cardiaque et ont reçu un traitement par saignées. Il n'existe pas de recommandation pour le traitement de la surcharge en fer chez les enfants traités pour un cancer. *Tenetti et al* ont réalisé une revue de la littérature concernant l'utilisation des chélateurs du fer dans les pathologies hématologiques de l'adulte, et notamment dans les transplantations de cellules souches hématopoïétiques. Aucune recommandation n'est rapportée quant au recours aux saignées versus l'utilisation de chélateurs du fer (69). Il n'y a également aucune recommandation concernant le moment de leur introduction (pendant le traitement ou lorsque la surcharge en fer est identifiée).

Limites de l'étude

C'est une étude rétrospective incluant des patients pour certains diagnostiqués il y a plus de 8 ans, pouvant entraîner une perte d'informations dans le recueil des données, notamment avant la mise en place de la numérisation systématique des données biologiques.

Par ailleurs, certains patients pouvaient être hospitalisés dans leur hôpital de proximité lors des épisodes de neutropénie fébrile, et le nombre de neutropénie fébrile par patient peut être erroné si les données n'ont pas été retranscrites dans le dossier médical du patient au CHU de Lille lors du suivi systématique.

Le dosage de la ferritinémie en fin de traitement n'était pas une recommandation spécifique dans notre service c'est pourquoi dans la cohorte lilloise de 319 patients, seulement 119 patients ont eu un dosage de ferritine. Par conséquent la prévalence estimée de la surcharge en fer peut être sous-estimée. En revanche, les proportions de groupes d'âge et la proportion de patients dans chaque groupe de risque est identique entre l'ensemble des patients du registre et notre échantillon étudié, permettant d'éliminer un biais de sélection des patients.

Nous avons réalisé monocentrique et il peut donc exister un effet-centre. Seulement, tous les patients résidant dans la région des Hauts-de-France atteints d'une leucémie aiguë ou d'un lymphome lymphoblastique sont diagnostiqués et suivis au CHU de Lille. Notre échantillon est donc représentatif de la population du Nord de la France.

CONCLUSION

Notre étude a retrouvé que la surcharge en fer était une complication du traitement de première ligne d'une LAL ou un LL chez l'enfant. Le nombre de transfusions de concentré globulaire était fortement corrélé avec l'hyperferritinémie. Les patients plus âgés, appartenant à un groupe de risque de plus mauvais pronostique, ou ayant présenté un plus grand nombre de neutropénies fébriles étaient plus sujet à avoir une surcharge en fer.

Nous recommandons dans cette population un dépistage systématique de la surcharge en fer. Chez les patients présentant une hyperferritinémie supérieur à 1000 µg/L, l'instauration d'une surveillance régulière de ce paramètre semble être nécessaire. En l'absence d'une décroissance spontanée de la ferritine, une IRM hépatique et cardiaque devrait être réalisée pour évaluer l'atteinte d'organe et la nécessité d'instaurer un traitement par saignée ou chelateurs du fer devrait être discutée.

En dehors du risque de lésions organiques à long terme, il est essentiel de dépister et de traiter ces patients, car en cas de rechute après la fin du traitement, il a été observé qu'une surcharge en fer préexistante pouvait être aggravée par le traitement de deuxième intention. En effet, celui-ci comprend souvent une greffe de moelle osseuse et la surcharge en fer est un facteur pronostique connu de la réussite d'une greffe de moelle osseuse.

Par ailleurs, il serait intéressant de mener une études évaluant indications de transfusions chez les patients traités pour une LAL ou un LL, et ainsi optimiser la prise en

charge transfusionnelle de ces patients en diminuant le volume globulaire total transfusé et ainsi limiter les complications à long terme.

Notre étude est la première étude de cette ampleur évaluant la prévalence de la surcharge en fer et les facteurs de risque pouvant être associés à cette surcharge en fer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. mai 2010;19(3):173-81.
2. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. avr 2004;13(2):97-103.
3. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 9 août 2012;120(6):1165-74.
4. Domenech C, Suciú S, De Moerloose B, Mazingue F, Plat G, Ferster A, et al. Dexamethasone (6 mg/m²/day) and prednisolone (60 mg/m²/day) were equally effective as induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in the EORTC CLG 58951 randomized trial. *Haematologica*. juill 2014;99(7):1220-7.
5. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. févr 2010;24(2):255-64.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 15 oct 2015;373(16):1541-52.
7. Nouvelles données sur la survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine entre 1989 et 2018 : une amélioration de la survie pour la grande majorité des localisations cancéreuses étudiées [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/nouvelles-donnees-sur-la-survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1989-et-2018-une-amelioration-de-la-survie-pour>
8. Cowppli-Bony A, Colonna M, Ligier K, Jooste V, Defossez G, Monnereau A, et al. [Descriptive epidemiology of cancer in metropolitan France: Incidence, survival and prevalence]. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(7-8):617-34.
9. Kutanzi KR, Lumen A, Koturbash I, Miousse IR. Pediatric Exposures to Ionizing Radiation: Carcinogenic Considerations. *Int J Environ Res Public Health*. nov 2016;13(11):1057.
10. Bloom M, Maciaszek JL, Clark ME, Pui CH, Nichols KE. Recent advances in genetic predisposition to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. janv 2020;13(1):55-70.
11. Kicco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukemias and myeloid neoplasms. *Nat Rev Cancer*. févr 2021;21(2):122-37.
12. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, et al. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 20 sept 2015;33(27):2949-62.

13. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr.* févr 2020;32(1):57-66.
14. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 10 sept 2020;105(11):2524-39.
15. Livshits Z, Rao RB, Smith SW. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* févr 2014;32(1):167-203.
16. Redman MG, Harris K, Phillips BS. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Arch Dis Child.* févr 2022;107(2):128-33.
17. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr.* janv 2018;177(1):7-17.
18. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* oct 2013;93(4):1721-41.
19. Gell DA. Structure and function of haemoglobins. *Blood Cells Mol Dis.* 1 mai 2018;70:13-42.
20. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* oct 2012;12(5):251-6.
21. The role of iron and reactive oxygen species in cell death - PubMed [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24346035/>
22. Puig S, Ramos-Alonso L, Romero AM, Martínez-Pastor MT. The elemental role of iron in DNA synthesis and repair. *Met Integr Biometal Sci.* 15 nov 2017;9(11):1483-500.
23. Cassat JE, Skaar EP. Iron in Infection and Immunity. *Cell Host Microbe.* 15 mai 2013;13(5):509-19.
24. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 1 févr 2020;105(2):260-72.
25. Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Galy B. A Red Carpet for Iron Metabolism. *Cell.* 26 janv 2017;168(3):344-61.
26. Worwood M. Serum ferritin. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci.* 1979;10(2):171-204.
27. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and Biology of Ferritin. *Metallomics.* 21 avr 2021;mfab021.
28. Arosio P, Ingrassia R, Cavadini P. Ferritins: a family of molecules for iron storage, antioxidation and more. *Biochim Biophys Acta.* juill 2009;1790(7):589-99.
29. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev.* mai 2009;23(3):95-104.

30. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 1 nov 2017;29(9):401-9.
31. Orino K, Watanabe K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin. *Vet J Lond Engl* 1997. nov 2008;178(2):191-201.
32. Iglesias-Osma C, Gonzalez-Villaron L, San Miguel JF, Caballero MD, Vazquez L, de Castro S. Iron metabolism and fungal infections in patients with haematological malignancies. *J Clin Pathol.* mars 1995;48(3):223-5.
33. Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. *Nat Chem Biol.* janv 2014;10(1):9-17.
34. Porter JB, de Witte T, Cappellini MD, Gattermann N. New insights into transfusion-related iron toxicity: Implications for the oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol.* mars 2016;99:261-71.
35. Debril JC. La prise en charge des surcharges en fer. Thèse de doctorat en Médecine. Université de Nancy. 2007.
36. Aydinok Y, Darcan S, Polat A, Kavakli K, Nigli G, Coker M, et al. Endocrine complications in patients with beta-thalassemia major. *J Trop Pediatr.* févr 2002;48(1):50-4.
37. ROTARU I, GAMAN A, GAMAN G. Secondary Haemochromatosis in a Patient with Thalassemia Intermedia. *Curr Health Sci J.* 2014;40(1):67-70.
38. Inati A, Noureldine MA, Mansour A, Abbas HA. Endocrine and Bone Complications in β -Thalassemia Intermedia: Current Understanding and Treatment. *BioMed Res Int.* 2015;2015:813098.
39. S. Mohammadian, U. R. Bazrafshan, A. Sadeghi-Nejad. Endocrine Gland Abnormalities in Thalassemia Major: A Brief Review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 sept 2003;16(7):957-64.
40. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 1 déc 2009;286(1):38-43.
41. Khamsekaew J, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of Iron Overload on Cardiac Calcium Regulation: Translational Insights Into Mechanisms and Management of a Global Epidemic. *Can J Cardiol.* août 2016;32(8):1009-16.
42. Sumneang N, Siri-Angkul N, Kumfu S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The effects of iron overload on mitochondrial function, mitochondrial dynamics, and ferroptosis in cardiomyocytes. *Arch Biochem Biophys.* 15 févr 2020;680:108241.
43. Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Diagnosis and treatment of cardiac iron overload in transfusion-dependent thalassemia patients. *Expert Rev Hematol.* juin 2018;11(6):471-9.

44. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci.* oct 2000;30(4):354-65.
45. Ward RJ, Crichton RR, Taylor DL, Della Corte L, Srai SK, Dexter DT. Iron and the immune system. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. mars 2011;118(3):315-28.
46. Nairz M, Weiss G. Iron in infection and immunity. *Mol Aspects Med.* oct 2020;75:100864.
47. Chalès G, Guggenbuhl P, Pawlotsky Y. [Iron overload and arthropathy]. *Rev Prat.* 15 déc 2006;56(19):2135-40.
48. Husar-Memmer E, Stadlmayr A, Datz C, Zwerina J. HFE-related hemochromatosis: an update for the rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep.* janv 2014;16(1):393.
49. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. *Clin Liver Dis.* févr 2015;19(1):187-98.
50. Palmer WC, Vishnu P, Sanchez W, Aqel B, Riegert-Johnson D, Seaman LAK, et al. Diagnosis and Management of Genetic Iron Overload Disorders. *J Gen Intern Med.* déc 2018;33(12):2230-6.
51. Vermylen C. What is new in iron overload? *Eur J Pediatr.* avr 2008;167(4):377-81.
52. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion (Paris).* mai 2010;50(5):1144-55.
53. Ruccione KS, Mudambi K, Sposto R, Friley J, Ghazarossian S, Freyer DR. Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(4):697-702.
54. Sait S, Zaghoul N, Patel A, Shah T, Iacobas I, Calderwood S. Transfusion related iron overload in pediatric oncology patients treated at a tertiary care centre and treatment with chelation therapy. *Pediatr Blood Cancer.* déc 2014;61(12):2319-20.
55. Kwiatkowski JL, Hamdy M, El-Beshlawy A, Ebeid FSE, Badr M, Alshehri A, et al. Deferiprone vs deferoxamine for transfusional iron overload in SCD and other anemias: a randomized, open-label noninferiority study. *Blood Adv.* 16 févr 2022;6(4):1243-54.
56. Stumpf JL. Deferasirox. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mars 2007;64(6):606-16.
57. Bedford MR, Ford SJ, Horniblow RD, Iqbal TH, Tselepis C. Iron chelation in the treatment of cancer: a new role for deferasirox? *J Clin Pharmacol.* sept 2013;53(9):885-91.
58. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control CCC.* nov 2015;26(11):1627-42.

59. De Ville de Goyet M, Moniotte S, Robert A, Dupont S, Vermeylen C, Veyckemans F, et al. Iron overload in children undergoing cancer treatments. *Pediatr Blood Cancer*. déc 2013;60(12):1982-7.
60. Amid A, Barrowman N, Vijenthira A, Lesser P, Mandel K, Ramphal R. Risk factors for hyperferritinemia secondary to red blood cell transfusions in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2013;60(10):1671-5.
61. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 23 déc 1999;341(26):1986-95.
62. Chotsampancharoen T, Gan K, Kasow KA, Barfield RC, Hale GA, Leung W. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. mai 2009;13(3):348-52.
63. Eng J, Fish JD. Insidious iron burden in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. mars 2011;56(3):368-71.
64. Sirvent A, Auquier P, Oudin C, Bertrand Y, Bohrer S, Chastagner P, et al. Prevalence and risk factors of iron overload after hematopoietic stem cell transplantation for childhood acute leukemia: a LEA study. *Bone Marrow Transplant*. janv 2017;52(1):80-7.
65. Cacciotti C, Athale U. Transfusion-related Iron Overload in Children With Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. janv 2021;43(1):18-23.
66. Reitman AJ, Coates TD, Freyer DR. Early Cardiac Iron Overload in a Child on Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatrics*. sept 2015;136(3):e697-700.
67. Nair M, Kuttath V, Nair AR, Rajeswari B, Chellappan G, Thankamony P, et al. Iron Overload in Children with Leukemia Receiving Multiple Blood Transfusions. *Indian Pediatr*. 15 nov 2018;55(11):962-5.
68. Jaspers A, Bouhya S, Belaiche S, Chevallier P, Hermet E, Hospital-Gustems C, et al. [Assessment and management of post-transplant iron overload: Guidelines of the Francophone Society of Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103(11S):S255-66.
69. Tenneti P, Chojecki A, Knovich MA. Iron overload in the HCT patient: a review. *Bone Marrow Transplant*. août 2021;56(8):1794-804.
70. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 6 mai 2000;320(7244):1240-3.
71. Evaluer et suivre la corpulence des enfants. [brochure].Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé, Inpes, 2011 :12 p)

72. 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.
73. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 1 déc 2007;31:S2-6.
74. Pichler H, Reismüller B, Steiner M, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. The inferior prognosis of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is caused by a higher rate of treatment-related mortality and not an increased relapse rate – a population-based analysis of 25 years of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. *Br J Haematol*. 2013;161(4):556-65.
75. Feng J, Cheng FWT, Chiang AKS, Lam GKS, Chow TTW, Ha SY, et al. Outcomes of adolescents with acute lymphoblastic leukaemia. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. juin 2022;28(3):204-14.
76. Rascon J, Rageliene L, Stankeviciene S, Palionis D, Tamosiunas AE, Valeviciene N, et al. An assessment of iron overload in children treated for cancer and nonmalignant hematologic disorders. *Eur J Pediatr*. 1 sept 2014;173(9):1137-46.
77. Łęcka M, Słomka A, Albrecht K, Żekanowska E, Romiszewski M, Styczyński J. Unbalance in Iron Metabolism in Childhood Leukemia Converges with Treatment Intensity: Biochemical and Clinical Analysis. *Cancers*. 17 juin 2021;13(12):3029.
78. Paananen P, Arola MO, Pelliniemi TT, Salmi TT, Lähteenmäki PM. Evaluation of the effects of different transfusion trigger levels during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. oct 2009;31(10):745-9.
79. Moore Heslin A, O'Donnell A, Buffini M, Nugent AP, Walton J, Flynn A, et al. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health. *Nutrients*. 2 mai 2021;13(5):1539.
80. Dombrowski L, Mohassel L. Outcomes in obese patients undergoing induction therapy for acute leukemia. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. juill 2019;25(5):1058-65.
81. Laurie KL, Lee P, Rademaker A, Alonzo TA, Wang YC, Powell BL, et al. Obesity in children with acute promyelocytic leukemia: What is its prevalence and prognostic significance? *Pediatr Blood Cancer*. juin 2022;69(6):e29613.
82. Lee JH (Paul), Rademaker AW, Powell BL, Geyer S, Larson RA, Gregory J, et al. Obesity Does Not Affect the Recurrence Free Survival Rates in Children Less Than 20 Years of Age in Acute Promyelocytic Leukemia (APL). *Blood*. 6 déc 2014;124(21):957.
83. Vag T, Kentouche K, Krumbein I, Reichenbach JR, Lopatta E, Renz DM, et al. Noninvasive measurement of liver iron concentration at MRI in children with acute leukemia: initial results. *Pediatr Radiol*. août 2011;41(8):980-4.

84. Murray C, De Gelder T, Pringle N, Johnson JC, Doherty M. [Not Available]. *Can Oncol Nurs J Rev Can Nurs Oncol*. 2016;26(1):29-39.
85. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N Engl J Med*. 1 mai 1975;292(18):951-6.
86. Au WY, Lam WM, Chu WC, Tam S, Wong WK, Pennell DJ, et al. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. *Transplant Proc*. déc 2007;39(10):3369-74.
87. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood Transfusion Therapy. *Med Clin North Am*. mars 2017;101(2):431-47.
88. Mo YD, Delaney M. Transfusion in Pediatric Patients: Review of Evidence-Based Guidelines. *Clin Lab Med*. 1 mars 2021;41(1):1-14.
89. Roemhild K, von Maltzahn F, Weiskirchen R, Knüchel R, von Stillfried S, Lammers T. Iron metabolism: Pathophysiology and Pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*. 1 août 2021;42(8):640-56.
90. Thuret I. [Biological diagnosis of iron deficiency in children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mai 2017;24(5S):5S6-13.
91. Nikkilä A, Lohi O, Nieminen N, Csonka P. Trends in ferritin measurements in children and adolescents: A Finnish 9-year observational study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2022;111(10):1933-40.
92. Laurie KL, Lee P, Rademaker A, Alonzo TA, Wang YC, Powell BL, et al. Obesity in children with acute promyelocytic leukemia: What is its prevalence and prognostic significance? *Pediatr Blood Cancer*. juin 2022;69(6):e29613.
93. Christoforidis A, Haritandi A, Tsitouridis I, Tsatra I, Tsantali H, Karyda S, et al. Correlative study of iron accumulation in liver, myocardium, and pituitary assessed with MRI in young thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. mai 2006;28(5):311-5.
94. Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Astrakas L, Metafratzi Z, Chalissos N, Efremidis SC. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: a T2 relaxometry study. *Eur Radiol*. déc 2007;17(12):3025-30.
95. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:40-7.

ANNEXES

Source	SS	DF	F	Pvalue
RBC	69.756	1	119.446	< 0.0001
Risk	0.324	2	0.277	0.758
RBC:Risk	2.090	2	1.789	0.171
Residuals	65.991	113		

ANNEXE 1 : Results of ANCOVA testing for the Risk group effect on serum ferritin and RBC. Risk is represented by three group factors; low, medium and high. RBC means red blood cell. SS means sum of squares, DF means degree of freedom, F means F test.

Source	SS	DF	F	Pvalue
RBC	78.117	1	131.333	< 0.001
NF	0.001	1	0.002	0.9628
RBC: NF	0.002	1	0.004	0.9517
Residuals	68.402	115		

ANNEXE 2: Results of ANCOVA testing for Neutropenic Fever effect on serum ferritin and RBC. RBC means red blood cell, NF means neutropenic fever, SS means sum of squares, DF means degree of freedom, F means F test,

Source	SS	DF	F	Pvalue
RBC	92.556	1	169.94	< 0.0001
Age	0.439	1	0.806	0.371
RBC:Age	5.334	1	9.793	0.002
Residuals	62.633	115		

ANNEXE 3: Results of ANCOVA testing for the age group effect on serum ferritin and RBC. Age is represented by two group factors; children (1-10y) and adolescents (11-17y). RBC means red blood cell. SS means sum of squares, DF means degree of freedom, F means F test.

AUTEUR(E) : Nom : DORANT

Prénom : Solen

Date de soutenance : 14 avril 2023

Titre de la thèse : Surcharge en fer chez les enfants âgés de 1 à 18 ans traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique au Centre Hospitalier Universitaire de Lille (France) : Étude rétrospective étudiant la prévalence de la surcharge en fer et les facteurs de risque.

Thèse - Médecine - Lille «2023»

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie- Oncologie et Hématologie pédiatrique

Mots-clés : Leucémie aiguë lymphoblastique, surcharge en fer, ferritine, transfusions

Résumé :

Introduction: La surcharge en fer est une complication fréquente des traitements des cancers pédiatriques. Elle s'associe à une morbi-mortalité par ses conséquences organiques (hépatiques et cardiaques notamment). Notre étude a pour but d'évaluer la surcharge en fer et ses facteurs de risque chez les enfants traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique ou un lymphome lymphoblastique.

Patients et Méthode : Une Recherche clinico-biologique a été réalisée chez 119 patients patient âgés d'un an à dix-huit ans traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique ou un lymphome lymphoblastique au CHU de Lille.

Résultats : La prévalence de la surcharge en fer était de 20,2% dans notre étude, et corrélée significativement avec le nombre de transfusions reçus. En méthode d'analyse univariée, l'âge, le nombre de neutropénies fébriles et le groupe de risque pronostique avaient une corrélation significative avec la ferritinémie. L'âge, le nombre de neutropénies fébriles et le groupe de risque pronostic étaient significativement corrélés au nombre de transfusions de globules rouges reçu par le patient, contrairement au surpoids. Cinq patients ayant une ferritinémie élevée avait un contrôle du dosage sanguin, et seulement trois avaient une évaluation par IRM hépatique et cardiaque. Trois patients ont été traités par saignées.

Conclusion : La surcharge en fer est une complication fréquente chez les patients traités pour une leucémie aiguë ou un lymphome lymphoblastique et le monitoring de la ferritine en fin de traitement ainsi que l'évaluation de l'atteinte d'organe semble nécessaire. L'âge, le groupe de risque, le nombre de neutropénie fébriles semblent augmenter le risque de transfusions et donc la surcharge en fer.

Composition du Jury :

Président : Professeur Stéphane LETEURTRE

Assesseurs : Docteur Brigitte NELKEN, Docteur Marie CANCES

Directeur de thèse : Docteur Bénédicte BRUNO