



Réseau de Cancérologie d'Aquitaine

*Recommandations régionales*

**Prise en charge des syndromes  
myélodysplasiques**

- juin 2010 -

# Les syndromes myélodysplasiques (SMD)

Il est habituel de séparer les SMD en SMD de faible risque et SMD de risque élevé. Cette dichotomie, basée sur le **score IPSS** repose essentiellement sur la prise en charge pratique des SMD selon le risque évolutif de chaque catégorie.

Les **SMD de faible risque** regroupent les SMD de risque faible (score IPSS = 0) et de risque intermédiaire 1 (score IPSS = 0,5 – 1). Leur prise en charge globale consiste principalement à améliorer les cytopénies et donc la qualité de vie.

Les **SMD de risque élevé** regroupent les SMD de risque intermédiaire 2 (score IPSS = 1,5 – 2) et élevé (score IPSS  $\geq$  2,5). L'objectif de la prise en charge de ce groupe est principalement celui d'allonger le délai jusqu'à progression de la maladie et donc de prolonger la survie.

Dans les deux cas, la prise en compte des symptômes de la maladie et le support transfusionnel constituent le pivot de la prise en charge. De la même façon, les complications liées à la transfusion sanguine et en particulier la surcharge martiale, proportionnelle au nombre de concentrés érythrocytaires (CE) transfusés, prennent une place de plus en plus importante dans la prise en charge globale des SMD.

Cette notion de besoins transfusionnels a d'ailleurs été reconnue comme un facteur pronostique péjoratif indépendant conduisant à l'élaboration du score WPSS.

## Bilan diagnostique initial

### Examens indispensables :

- **Hémogramme** avec dosage des réticulocytes et frottis,
- **Myélogramme** : cytologie médullaire avec coloration de Perls,
- **Caryotype médullaire** : représentatif si lecture sur  $\geq$  20 mitoses,
- **Immunophénotypage des blastes médullaires** (en cas d'excès de blastes).

Ces 4 examens permettent le diagnostic et la classification de la pathologie selon l'OMS qui individualise des entités clinico-cyto-génétiques telles que le syndrome 5q- et la notion de dysplasie mono ou multilignée. Ils permettent également le calcul du score IPSS.

- **Dosage de l'EPO sérique** (érythropoïétine),
- **Examens biochimiques :**
  - bilan métabolique : fonction rénale et hépatique
  - bilan de coagulation,
  - bilan immuno-hématologique : test de Coombs, RAI, phénotype érythrocytaire étendu,
  - bilan martial : ferritinémie, fer sérique et transferrine,
  - bilan d'hémolyse : LDH, haptoglobine, réticulocytes.
  - bilan vitaminique : folates sériques et érythrocytaires, vitamine B12 sérique,
  - bilan hormonal : T4, TSH,
  - bilan sérologique : sérologies VIH, hépatites B et C.

### Examens de seconde intention :

#### **Ces examens seront réalisés en fonction du contexte :**

- Examen par **FISH** (Hybridation par Fluorescence in-situ) : en cas d'échec de 2 caryotypes consécutifs et/ou selon le contexte clinique (implication thérapeutique comme

la del (5q)). Une recherche de monosomie 7, de trisomie 8 ou de délétion 5q sont alors recommandées. La FISH ne peut cependant remplacer le caryotype médullaire.

- **BOM** : la biopsie médullaire à visée diagnostique n'est pas nécessaire, sauf en cas d'aspiration médullaire pauvre soulevant l'hypothèse d'une aplasie médullaire ou d'une myélofibrose parfois observée.
- **Typage HLA** : celui-ci est réalisé dans deux circonstances :
  - soit dans l'objectif d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) lorsqu'il s'agit d'une forme grave de SMD,
  - soit dans le cadre de la recherche de facteurs prédictifs de réponse à un traitement immunosuppresseur (HLA DR-15). Il s'agit alors en règle générale de patients jeunes (< 60 ans) avec un SMD à moelle pauvre.
- Recherche de **clone HPN** : en cas de signes d'hémolyse ou de thrombose associés,
- Recherche de la **mutation Jak2** : proposé dans les SMD avec hyperplaquettose.

Maladie professionnelle : Lorsqu'il existe une notion d'exposition professionnelle ou de profession à risque, il est nécessaire alors de confier le patient au service des maladies professionnelles (Pr P. Brochard) pour évaluation réelle du risque et prise en charge des mesures spécifiques qui s'y rapportent.

## Traitement des SMD

L'objectif thérapeutique est différent selon qu'il s'agit d'un SMD de risque faible ou élevé.

Dans tous les cas cependant, il est fortement recommandé de proposer au patient de participer à un essai thérapeutique prospectif s'il en existe un d'ouvert et si les critères de sélection le permettent. Dans le même esprit, la discussion de chaque patient avec SMD au sein d'une RCP permet à la fois d'élaborer une décision thérapeutique collégiale basée sur un référentiel ou une inclusion protocolaire et en même temps de recenser ces patients dans un registre régional (registre de la Gironde) et national (registre du GFM).

### Les SMD de faible risque (IPSS < 1,5)

La prise en charge de ces formes de SMD consiste essentiellement à tenter de corriger les cytopénies.

#### Correction de l'anémie

##### Les transfusions érythrocytaires

Représentent très souvent la seule alternative possible. Le taux d'hémoglobine en-deçà duquel il est recommandé de transfuser varie selon les habitudes et les contraintes de chaque équipe, ainsi que des antécédents du patient, sa tolérance et ses comorbidités.

Dans le cadre de ce référentiel, on recommande de transfuser le patient dès que le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl ou en cas d'anémie mal tolérée, quel que soit le chiffre d'hémoglobine. L'objectif est de maintenir un taux cible d'hémoglobine  $\geq 10$  g/dl.

Un dépistage régulier de l'apparition d'anticorps est nécessaire (RAI) et un suivi régulier de la surcharge martiale est recommandé en s'aidant du nombre de CE transfusés et d'un **dosage trimestriel de la ferritinémie**.

## Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE)

Il faut d'emblée préciser qu'en 2009, **aucun ASE disponible ne dispose d'AMM** dans les SMD. De ce fait, l'utilisation de ces produits reste sous la responsabilité de chaque médecin prescripteur dans cette indication.

Néanmoins, le rôle bénéfique des ASE dans les SMD de faible risque a été largement reconnu à travers différentes études. La plupart d'entre elles soulignent cependant l'importance du taux d'EPO et de la fréquence transfusionnelle dans la réponse observée. Il est communément admis que les patients qui ont le plus de chance de répondre sont ceux qui ont des taux d'EPO bas et un faible besoin transfusionnel. **Il est donc recommandé dans ce référentiel de ne proposer de manière systématique ce type de traitement qu'aux patients qui ont un taux d'EPO < 200 UI/ml et qui reçoivent moins de 2 CE/mois.**

Quatre ASE (2 érythropoïétine alpha, la darbepoïétine alpha et l'époétine zêta) sont actuellement disponibles et font l'objet d'une relative tolérance quant à leur prescription de la part des autorités de santé dans l'indication SMD de faible grade. Aucune étude ne démontre la supériorité d'un de ces ASE. Les posologies utilisées sont, pour l'érythropoïétine alpha, de 30 à 60000 UI par semaine et, pour la darbepoïétine alpha, de 150 à 300 µg/semaine. Toutefois, il semble que, dans le cadre des SMD, les posologies les plus élevées soient plus efficaces et **il est donc recommandé de débiter le traitement en utilisant des posologies de 40000 à 60000 unités pour l'érythropoïétine alpha et de 300 µg/semaine pour la darbepoïétine alpha.**

La réponse au traitement est observée dans les 8 à 12 semaines qui suivent l'introduction des ASE. Passé ce délai le traitement doit être interrompu en cas d'inefficacité. En cas de réponse, le traitement est poursuivi de façon à maintenir un **taux cible d'hémoglobine entre 11 et 12 g/dl**. Malgré des taux de ferritine souvent élevés chez ces patients, l'association d'un traitement martial aux ASE améliore souvent la réponse érythroïde.

## Les alternatives thérapeutiques

En cas d'échec des ASE, les transfusions érythrocytaires restent malheureusement la seule alternative possible. Quelques options thérapeutiques restent néanmoins utilisables :

- **Les androgènes** (Danatrol® [Danazol], Nilevar® [Noréthandrolone]) : Ils peuvent donner quelques réponses dans 5 à 10 % des cas. Leur utilisation nécessite une vigilance particulière de la fonction hépatique et de l'état prostatique chez l'homme.
- **Les immunosuppresseurs** : Leur utilisation est essentiellement réservée aux patients jeunes (< 60 ans) avec un SMD à moelle pauvre, faiblement transfusés et ayant un groupage HLA de type HLA DR-15.
- **Les facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)** : Quelques études de phase II suggèrent une possible action synergique de l'association ASE + G-CSF sur l'anémie dans les SMD de bas grade. Il est déconseillé cependant de préconiser cette association, l'efficacité et la tolérance (risque de transformation) du G-CSF n'étant pas établies.

## Correction de la thrombopénie

Elle est présente chez environ 10 % des patients au diagnostic. La thrombopénie est le plus souvent d'origine centrale mais une origine périphérique ou mixte est possible offrant alors des choix thérapeutiques plus simples comme la corticothérapie ou les immunoglobulines polyvalentes. L'analyse attentive du myélogramme (lignée mégacaryocytaire) voire le recours à la mesure isotopique de la durée de vie des plaquettes permettront de mieux préciser ces situations.

Compte tenu de l'efficacité très transitoire des transfusions plaquettaires et du risque d'allo immunisation qui contribue à cette inefficacité, les indications transfusionnelles doivent se limiter aux patients qui présentent un saignement (**transfusions curatives**) ou ceux pour lesquels un geste hémorragique (chirurgie, extractions dentaires, ...) est programmé (**transfusions préventives**).

### Les transfusions de plaquettes

Deux types de produits :

- le concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA) : obtenu à partir d'un seul donneur, la richesse minimum en plaquettes est de  $2 \times 10^{11}/\text{mm}^3$ ,
- le mélange de concentrés plaquettaires (MCP) : obtenu à partir de plusieurs dons (4 à 8 concentrés standards), il peut être conservé 3 à 5 jours.

L'efficacité de ces 2 produits est comparable, le CPA offrant en théorie l'avantage d'être moins immunogène. La difficulté d'avoir un donneur et le coût plus élevé des CPA doivent faire préférer le MCP sauf raisons particulières.

### Les androgènes (Danatrol®, Nilevar®)

Ils permettent d'obtenir une réponse chez près de 30 % des patients. Leur prescription doit s'entourer de précautions particulières notamment vis à vis du risque de toxicité hépatique.

### Les agonistes du récepteur de la Thrombopoïétine (TPO)

Deux médicaments existent (Eltrombopag et Romiplostim ou Nplate®). Seul ce dernier vient d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication PTI.

Les études réalisées avec le Romiplostim dans les SMD montrent des corrections de la thrombopénie avec des résultats qui se maintiennent à l'arrêt du médicament chez les patients répondeurs. Des cas d'augmentation de la blastose médullaire ont également été rapportés ce qui doit inciter à la prudence dans leur prescription et limiter leur utilisation uniquement dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Rappelons qu'il existe une étude randomisée évaluant l'intérêt de cette molécule chez les patients avec un SMD de faible risque.

### Correction de la neutropénie

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement spécifique recommandé de la neutropénie. La prise en charge repose sur le **traitement précoce et adapté des complications infectieuses**. L'existence d'anomalies fonctionnelles des neutrophiles au cours des SMD accroît le risque infectieux potentiel de ces patients, y compris en l'absence de déficit quantitatif significatif de la lignée granuleuse.

Par analogie à la prise en charge des neutropénies fébriles post-chimiothérapie, une antibiothérapie probabiliste à large spectre associant amoxicilline + acide clavulanique et fluoroquinolone est conseillée et doit être débutée rapidement. En l'absence de signes de gravité, de facteurs de comorbidités associés, ou d'épisodes infectieux graves précédents, une prise en charge ambulatoire est possible. En l'absence d'apyrexie dans les 48 heures, le patient devra être hospitalisé.

L'utilisation de G-CSF ou GM-CSF recombinant **n'est pas recommandée** de manière générale. S'il permet le plus souvent de corriger le déficit quantitatif et de diminuer la fréquence des épisodes infectieux, il n'entraîne cependant aucune amélioration de la survie. De plus, son innocuité en termes de transformation leucémique reste incertaine.

Son utilisation ponctuelle apparaît néanmoins concevable de manière ponctuelle au cours des infections sévères ou de manière régulière chez des patients présentant un SMD de faible risque avec un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 10 % présentant des infections répétées.

## Les SMD de risque élevé (IPSS $\geq 1,5$ )

L'objectif principal de ces formes graves est de prolonger la survie des patients en allongeant le délai entre le traitement reçu et la progression de la maladie.

Les thérapeutiques actuelles ont permis d'atteindre cet objectif de manière statistiquement significative mais en l'absence d'allogreffe, seul traitement curatif à ce jour, l'évolution reste cependant péjorative dans la très grande majorité des cas.

Soulignons d'emblée que, quelque soit le traitement spécifique mis en place, les traitements symptomatiques et le support transfusionnel gardent une place majeure.

## Les traitements hypométhylants

Les agents hypométhylants appartiennent à la classe des alkylants doués de propriétés déméthylantes. Il en existe deux utilisés dans les SMD, la 5 Azacitidine et la Décitabine.

### La 5 Azacitidine (Vidaza®)

Il s'agit du seul traitement disposant actuellement d'une **AMM** en France.

Les **indications** du Vidaza® sont celles de l'AMM, c'est-à-dire les SMD à risque élevé définis par un score IPSS  $\geq 1,5$ , les leucémies aiguës avec un pourcentage de blastes compris entre 20 et 30 % et avec dysplasies multilignées ainsi que les leucémies myélo-monocytaires chroniques (LMMC) avec un pourcentage de blastes compris entre 10 et 29 %, sans évidence pour un syndrome myéloprolifératif.

La **posologie** usuelle est de **75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours consécutifs**. D'autres schémas thérapeutiques alternatifs ont été développés, essentiellement pour contourner la difficulté liée à l'hospitalisation de ces patients les samedi et dimanche. Ainsi, des schémas de type 5/2/2 (5 jours de traitement, 2 jours de repos puis 2 jours de traitement), ou des traitements de 5 jours consécutifs seulement ont été utilisés. Bien que les résultats obtenus soient comparables au schéma initial de 7 jours, il est difficile de tirer des conclusions définitives, les populations traitées n'étant pas totalement comparables. Aussi, en l'absence de données nouvelles, le schéma recommandé reste celui de l'AMM avec 7 jours consécutifs. L'option d'un traitement alternatif de type 5/2/2 doit rester un recours aussi rare que possible.

**Les cycles sont réalisés tous les 28 jours et un minimum de 4 cycles** doit être réalisé avant de conclure : en cas de réponse définie selon les critères IWG, le traitement est poursuivi jusqu'à perte de la réponse ou intolérance. Dans le cas contraire, il est inutile de poursuivre au-delà de 4 cycles.

La **réponse** doit être appréciée sur l'évolution des paramètres hématologiques et en particulier la correction des cytopénies ainsi que la réduction voire la disparition des besoins transfusionnels. Un myélogramme doit être réalisé après 4 cycles de traitement pour mieux évaluer la réponse médullaire. Il pourra être renouvelé si l'amélioration des paramètres hématologiques se poursuit, à fortiori dans l'optique d'une intensification thérapeutique. En revanche, le suivi cytogénétique par caryotype n'a aucun intérêt et ne saurait être recommandé.

Il paraît difficile de donner une **limite d'âge** au-delà de laquelle l'utilisation du Vidaza® n'est pas recommandée. La décision de traiter des patients d'**âge  $\geq 75$  ans** doit tenir compte d'un certain nombre d'aspects comme l'état général du patient et ses comorbidités éventuelles, l'évaluation de la survie générale comparée au risque du SMD ainsi que des propres souhaits du patient. Dans tous les cas, une **évaluation oncogériatrique** est fortement recommandée pour l'aide à la décision.

## La Décitabine (Dacogen®)

C'est le deuxième agent hypométhylant disponible pour le traitement des SMD de risque élevé. Néanmoins, cette molécule ne dispose pas d'AMM en France à l'heure actuelle.

L'étude de l'EORTC rapportée lors du congrès de l'ASH 2008 a permis de montrer des taux de réponse globale de l'ordre de 34 %. Néanmoins, et contrairement à l'Azacytidine, aucun avantage sur la survie globale n'a pu être démontré. Cela tient sans doute aux modalités d'administration de la Décitabine et au schéma proposé dans cette étude. Une nouvelle étude de phase III comparant la Décitabine à la posologie de 20 mg/m<sup>2</sup> IV pendant 5 jours à l'Azacytidine selon les mêmes modalités et posologies que celles de l'étude AZA-001 va bientôt démarrer. En attendant les résultats de cette étude, **la Décitabine ne peut être recommandée dans le traitement de 1<sup>ère</sup> intention des SMD de risque élevé.**

La question de son utilisation peut se poser pour les patients qui ne répondent pas ou rechutent après un traitement par Azacytidine. Bien qu'il n'y ait pas de réponse à cette question, les mécanismes de résistance à ces deux médicaments sont différents et on peut supposer qu'un pourcentage de patients résistants ou en échec après Azacytidine puissent en bénéficier.

A ce jour, la prescription de la Décitabine passe par une **demande d'ATU** auprès de l'AFSSAPS selon le schéma d'utilisation initialement publié et qui est de 20 mg/m<sup>2</sup>/8h par voie IV sur 3 heures, pendant 3 jours avec des cycles se répétant toutes les 6 semaines.

D'autres schémas d'administration ont cependant été développés, notamment celui d'une administration de 20 mg/m<sup>2</sup> IV sur 1 heure, 5 jours consécutifs. Les taux de réponse rapportés sont de l'ordre de 70 % dont 35 % de RC (Kantarjian, Cancer 2007).

## La chimiothérapie intensive

Il s'agit de traiter les patients avec un SMD de haut risque de la même façon que les patients ayant une leucémie aigüe myéloblastique (LAM) *de novo*. L'association habituelle est celle d'une anthracycline (Daunorubicine) sur 3 jours associée à de l'aracytine sur 7 jours.

Les résultats obtenus sont décevants en particulier chez le sujet âgé avec des taux de réponse plus faible que dans les LAM *de novo*, des taux de rechute plus élevés et une survie globale souvent inférieure à 1 an.

On peut donc considérer qu'en dehors des essais thérapeutiques prospectifs, la chimiothérapie intensive n'est pas recommandée chez les patients avec SMD de haut risque notamment ceux avec un caryotype défavorable.

Cependant, la chimiothérapie conventionnelle garde encore une place chez les patients jeunes pour lesquels un traitement par agents hypométhylants n'est pas possible ou inefficace. Il s'agit alors d'essayer d'obtenir la meilleure réponse possible avant intensification thérapeutique et allogreffe en cas de donneur compatible. Dans tous les cas, la prise de décision doit se faire après discussion du dossier en RCP (Cf. plus haut).

## L'allogreffe de CSH

L'allogreffe de CSH reste le seul traitement curatif dans les SMD de risque élevé. Elle se heurte néanmoins à plusieurs difficultés comme l'âge des patients candidats à l'allogreffe, la mortalité liée à la procédure...

Plusieurs questions restent également non résolues : à quel moment greffer, faut-il ou non faire précéder l'allogreffe d'un traitement et lequel, quel type de conditionnement utiliser (conditionnement standard ou atténué), place d'un traitement après allogreffe ?

Même s'il n'existe aucune recommandation à l'heure actuelle, il existe un consensus pour dire que **chez tout patient avec un SMD de risque élevé, si l'âge et l'état général le permettent, l'allogreffe de CSH doit être discutée.** Cette attitude, principalement basée sur

l'estimation de la gravité sur le score IPSS, doit cependant évoluer : ainsi, un patient avec un score IPSS < 1,5, considéré donc à faible risque mais qui a des besoins transfusionnels importants, a un pronostic tout aussi grave que s'il avait un score plus élevé. A ce titre, le **score WPSS** est certainement mieux adapté pour l'estimation du risque et donc la décision thérapeutique.

## Les syndromes 5q- (délétion 5q isolée [del 5q])

Les syndromes 5q- dans leur forme classique se voient plus volontiers chez la femme. Ils associent fréquemment une anémie profonde, macrocytaire, un taux de PNN souvent normal et un taux de plaquettes normal voire volontiers élevé. L'évolution vers une LAM est rare et la survie souvent prolongée (médiane de 116 mois).

Sur le plan cytologique ils sont caractérisés par une hypoplasie de la lignée érythroïde et une dysmégacaryopoïèse remarquable (mégacaryocytes géants, monolobés) et un faible pourcentage de blastes, dans tous les cas < 5 %.

La seule anomalie cytogénétique consiste en une délétion du bras long du chromosome 5 (del 5q) au niveau de la région 5q33.1, région qui contient les gènes SPARC (codant pour une protéine appelée ostéonectine) et RPS14 (codant pour la protéine ribosomale S14).

## Prise en charge thérapeutique

Le traitement des syndromes 5q- est essentiellement celui de l'anémie, voire des autres cytopénies lorsqu'elles existent.

**En l'absence de cytopénie** ou de retentissement clinique, il n'y a pas d'indication thérapeutique.

**Devant l'existence d'une anémie**, le traitement de première intention reste basé sur **l'utilisation d'un ASE** selon les mêmes modalités que les autres SMD de risque faible. Toutefois, la réponse aux ASE est souvent inférieure à celle observée dans les autres catégories de SMD et plus courte, autour de 11 mois (vs 20 mois).

**En l'absence de réponse ou en cas de récurrence**, le traitement fera alors appel à l'utilisation de **Lenalidomide (Revlimid®)**. Plusieurs études ont démontré l'intérêt et l'efficacité de ce traitement dans les syndromes 5q-, notamment lorsque la del 5q est isolée. Il faut rappeler cependant que ce traitement ne dispose pas en France d'une AMM dans cette indication et que son utilisation doit être particulièrement prudente et demeure sous la responsabilité de chaque prescripteur.

La **dose préconisée** est de **10 mg/jour en continu**. Les adaptations posologiques selon la toxicité hématologique ou extra-hématologique sont précisées dans la version intégrale du référentiel. Il est cependant important de savoir qu'une toxicité hématologique est non seulement fréquente mais attendue dans les premières semaines de traitement et qu'elle représente fréquemment un critère d'efficacité du traitement par Revlimid®.

La **durée de traitement** est au minimum de **4 mois** ce qui permet dans la majorité des cas d'avoir une réponse. Au-delà, la poursuite du traitement chez les patients qui répondent n'est pas clairement définie. On peut néanmoins recommander, chez les patients répondeurs (normalisation du taux d'Hb), de **poursuivre le traitement pendant au maximum un an** en l'absence d'effets secondaires puis arrêter (et reprendre en cas de récurrence de l'anémie).



# Surcharge martiale : évaluation du traitement et surveillance

## Evaluation de la surcharge martiale

Le contrôle de la surcharge martiale au cours des SMD revêt une importance majeure chez les patients soumis à un rythme transfusionnel intense et/ou régulier.

Ce contrôle est d'autant plus important qu'on s'adresse à des patients dont l'espérance de vie est suffisamment longue pour que les premières complications apparaissent ( $\geq 2$  ans) ou lorsqu'il existe un projet d'allogreffe.

Il est établi actuellement que le traitement chélateur doit être débuté dès que le **taux de ferritine  $> 1000 \mu\text{g/l}$**  ou que le **nombre de CE transfusé  $\geq 2/\text{mois}$** .

## Traitement de la surcharge martiale

Des recommandations pour la mise en route du traitement chélateur ont été émises à la fois par le GFM et par un groupe d'experts suite aux consensus de Nagasaki en 2005 puis celui de Florence en 2007.

Recommandations à l'utilisation d'un traitement chélateur chez les patients avec SMD (consensus de Florence) :

- Dépendance à la transfusion  $\geq 2$  CE/mois sur une durée  $\geq 1$  an,
- Taux de ferritine sérique  $> 1000 \mu\text{g/L}$ ,
- Patients avec une espérance de vie  $\geq 1$  an, c'est-à-dire :
  - SMD de faible risque (patients avec score IPSS faible ou intermédiaire 1, appartenant aux groupes CR, ARSC ou 5q- définis par l'OMS),
  - SMD de plus haut risque mais chez qui un traitement susceptible de prolonger de façon significative la survie peut être proposé (allogreffe, chimiothérapie intensive, agents hypométhylants),
  - en l'absence de comorbidités pouvant réduire fortement le pronostic vital,
- Nécessité de préserver une fonction organique (cas de cardiopathie ou d'hépatopathie à laquelle la surcharge en fer pourrait contribuer).

Le traitement de référence reste la Déféroxamine, Desferal®. Les alternatives au traitement de référence sont la Défériprone, Ferriprox® ou le Déférasirox, Exjade®.

## La Déféroxamine (Desferal®)

Elle est administrée à la posologie de 40 à 50 mg/kg/j. Sa demi-vie plasmatique courte de 20 à 30 min nécessite une perfusion prolongée pour maintenir l'efficacité, en général sur une période de 8 à 12 heures, par voie sous-cutanée, 5 à 6 jours par semaine par le biais d'une pompe portable.

L'administration de Desferal® par voie IV lente pendant les transfusions n'est pas recommandée.

## Le Défériprone (Ferriprox®)

Il est indiqué en cas d'intolérance et/ou de problème d'observance au traitement de référence. La posologie habituelle est de 75 mg/kg 3 fois par jour par voie orale.

Sa moindre efficacité dans les SMD et surtout les risques d'agranulocytose qu'il comporte rendent son utilisation difficile dans ce contexte.

## Le Déférasirox (Exjade®)

C'est le dernier chélateur apparu sur le marché, administrable également par voie orale. Sa demi-vie longue (8 – 16 heures) et son activité chélatrice maintenue sur 24 heures permettent une prise unique journalière.

L'Exjade® dispose depuis janvier 2008 d'une AMM. Son efficacité et sa facilité d'utilisation permettent de le proposer comme traitement de référence chez les patients atteints de SMD.

Néanmoins, son utilisation doit répondre à des règles strictes d'utilisation et de surveillance de la ferritinémie. En effet, il est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance rénale (définie par une clairance  $< 60$  ml/min selon la formule MDRD).

La posologie de départ est de 20 mg/kg/j en une seule prise journalière, 30 min avant le repas, de préférence le matin et tous les jours à la même heure. L'adaptation des doses se fait par paliers de 5 à 10 mg/kg en fonction de l'efficacité et des dosages plasmatiques d'Exjade®. La durée du traitement dépend des besoins transfusionnels du patient ainsi que du contrôle de la ferritinémie.

**Rappelons que pour l'ensemble des traitements chélateurs, un contrôle ophtalmologique et auditif est nécessaire avant la mise en route du traitement puis de façon annuelle par la suite.**

## Surveillance de la chélation

### Surveillance de la ferritinémie

En pratique, le suivi de la chélation s'effectue par la surveillance de la ferritinémie tous les 3 mois. Il est également recommandé de doser le taux sérique résiduel d'Exjade® selon la même fréquence ou en cas de doute sur l'observance. Les adaptations de posologies se font par paliers de 5 à 10 mg/kg en ciblant un taux de ferritine autour de 500.

Une fois ce taux cible atteint, on peut soit arrêter le traitement et reprendre par la suite en fonction de l'évolution de la ferritine, soit trouver la dose minimale suffisante pour stabiliser le patient à fortiori si les besoins transfusionnels persistent de manière régulière.

### IRM hépatique et cardiaque

Il s'agit d'une technique non invasive d'évaluation de la surcharge martiale et du degré d'atteinte hépatique et cardiaque. Il s'agit d'un examen qui se fait en un seul temps pour les 2 organes. Rappelons que la durée médiane d'exposition à une surcharge martiale est d'environ 5 ans et 10 ans avant que n'apparaissent des signes d'insuffisance hépatique ou cardiaque respectivement.

Dans certaines situations bien définies (IPSS  $< 1$ , patients candidats à une allogreffe) et lorsque l'espérance de survie est suffisamment longue, la réalisation de ces examens peut se justifier.

La réalisation de cet examen doit se faire **avant la mise en route du traitement chélateur.**


Le suivi ultérieur se fait habituellement selon un **rythme annuel.**




Ce référentiel a été réalisé par un groupe de travail régional pluridisciplinaire.  
Le référentiel complet avec les participants à sa réalisation est disponible sur le site internet  
du Réseau de Cancérologie d'Aquitaine : [www.canceraquitaine.org](http://www.canceraquitaine.org)

**Contacts :**

**Isabelle CIRILO-CASSAIGNE** : *Chargée d'études*

 [icirilo@canceraquitaine.org](mailto:icirilo@canceraquitaine.org)

**Suzy VEIGA** : *Assistante du RCA*

 [sveiga@canceraquitaine.org](mailto:sveiga@canceraquitaine.org)

