

INFORMATION AUX PATIENTS

La surcharge en fer post-transfusionnelle dans les syndromes myélodysplasiques

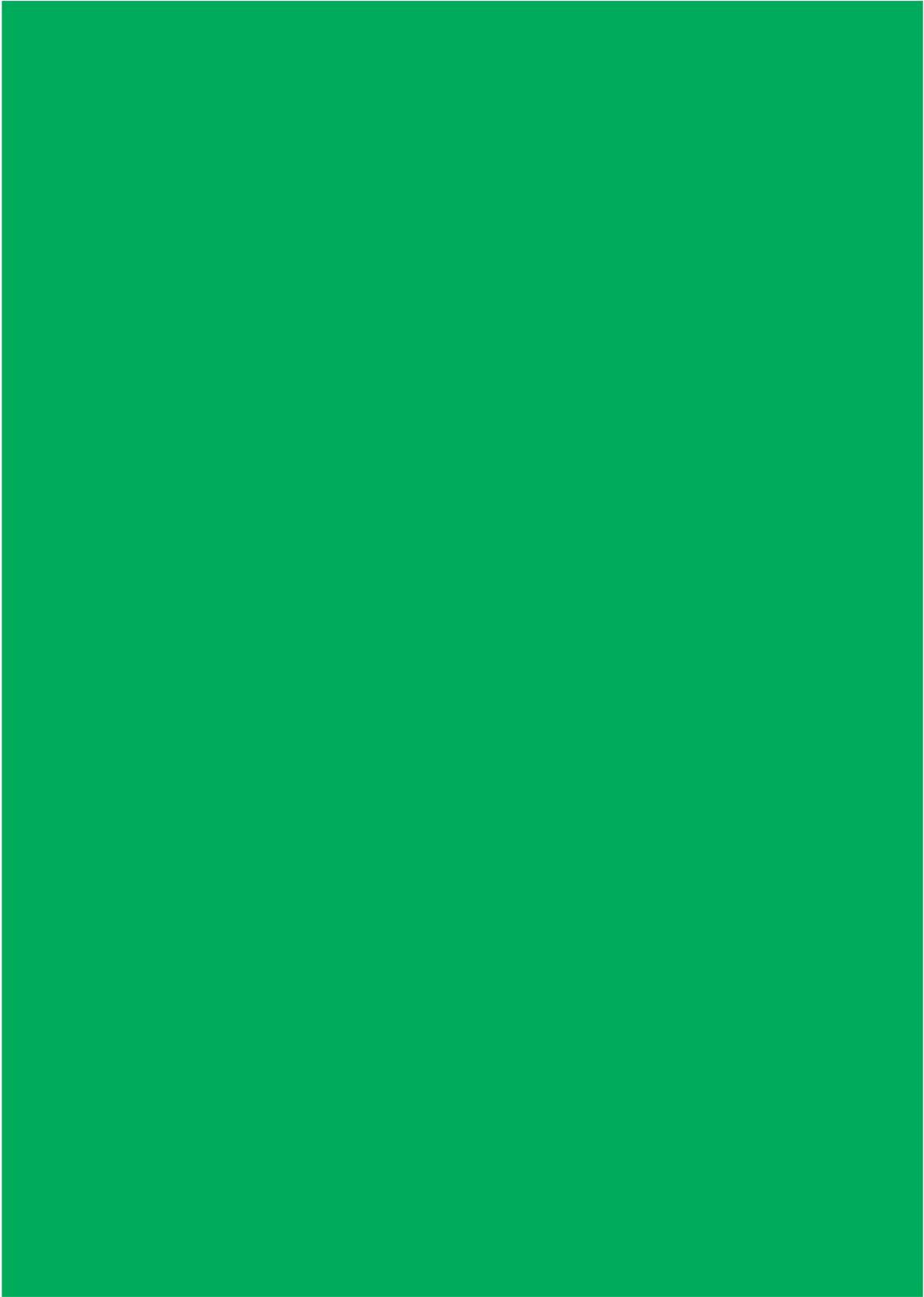
Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies,
La Société Française d'Hématologie,
Association Connaître et Combattre les Myélodysplasies



sfh

CCM

Avec le soutien institutionnel de  **NOVARTIS**



La surcharge en fer post-transfusionnelle dans les syndromes myélodysplasiques

Rédaction

Pr Christian ROSE

Service d'Onco-Hématologie, Hôpital Saint Vincent de Paul
Université Catholique de Lille, Lille, France
03 20 87 45 32
03 20 87 45 85
Mail Rose.christian@ghicl.net

Relecture

Pr Pierre FENAUX

Hôpital Avicenne, Université Paris XIII

Pr François DREYFUS

Hôpital Cochin, Université Paris V

Revue par les membres de l'association
CCM "Connaître et Combattre les
Myélodysplasies"

M. Patrick FESTY

Mme Sarah JENNY

Édition 2010

Publié par le Groupe Français des Myélodysplasies, la Société Française d'Hématologie et la Myelodysplastic Syndromes Foundation (Fondation Internationale pour les syndromes myélodysplasiques).

TABLES DES MATIÈRES

1. Introduction
2. Quels sont les effets secondaires possibles des transfusions de globules rouges ?
3. Qu'est-ce que la surcharge en fer ?
4. Quels sont les patients à risques de la surcharge en fer ?
5. Existe-t-il des mesures pratiques permettant de réduire la surcharge en fer ?
6. Comment traiter la surcharge en fer ?
 - Desferal® (déféroxamine)
 - Exjade® (déférasirox)
 - Ferriprox® (défériprone)
7. Quand débiter le traitement de la surcharge en fer ?
8. Comment surveiller votre surcharge en fer ?
9. Quels sont les bénéfices attendus ?
10. Les associations de patients
11. Conclusion

1. Introduction

Les syndromes myélodysplasiques sont un ensemble de maladies chroniques de la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par un trouble de la production des cellules du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) (voir livret d'information spécifique sur les syndromes myélodysplasiques).

Près de 90 % des patients atteints de syndrome myélodysplasique présentent une anémie. L'anémie est caractérisée par une diminution des globules rouges présents dans le sang et un faible taux d'hémoglobine (c'est ce taux d'hémoglobine qui définit l'anémie). La molécule d'hémoglobine qui est à l'intérieur des globules rouges sert à transporter l'oxygène nécessaire à toutes les cellules de notre organisme.

Les manifestations principales de l'anémie (baisse de l'hémoglobine dans le sang) sont une fatigue, une faiblesse, une difficulté voire une incapacité à effectuer des efforts. D'autres symptômes peuvent survenir : vertiges, maux de tête, palpitations, essoufflement. La tolérance de l'anémie dépend aussi de votre état de santé préalable. Parfois l'anémie

peut se manifester par l'aggravation d'une maladie sous-jacente (angine de poitrine, difficultés respiratoires). L'anémie altère significativement la qualité de vie des patients atteints de syndromes myélodysplasiques et a des effets délétères sur l'organisme lorsqu'elle est prolongée et chronique.

Afin d'atténuer les symptômes liés à l'anémie, en particulier la fatigue, des transfusions sanguines ponctuelles ou régulières sont proposées. L'objectif est de maintenir en permanence un chiffre d'hémoglobine supérieur à 8 g/dl voire 10 g/dl chez des sujets tolérant mal cette anémie. C'est pourquoi les médecins préconisent très souvent une thérapie transfusionnelle lorsque les symptômes sont présents ou le chiffre d'hémoglobine trop bas. Certains patients peuvent recevoir des transfusions régulières au très long cours en particulier les patients appartenant à des formes particulières de syndromes myélodysplasiques : anémie réfractaire ou anémie réfractaire avec des sidéroblastes en couronne (ARSI) selon la classification Franco-Américaine (voir le livret d'informations spécifique sur les SMD). Le rythme des transfusions varie

au cas par cas, pour certains une fois par semaine ou tous les quinze jours, alors que pour d'autres des transfusions seront effectuées toutes les six à dix semaines. Ce rythme dépend de deux facteurs : les symptômes du patient et le taux d'hémoglobine dans le sang. Il est habituellement proposé de transfuser 2 poches de sang un ou deux jours de suite pour maintenir un chiffre d'hémoglobine constamment supérieur à 8- 9 g /dl.

Le traitement par transfusion permet de corriger l'anémie et d'améliorer les symptômes. Il ne sert à rien, si vous avez des symptômes, de retarder l'échéance de la transfusion en réduisant considérablement vos activités habituelles. L'objectif du traitement par transfusion des globules rouges est de maintenir une bonne qualité de vie et de corriger les effets délétères de l'anémie. Il est possible que votre médecin vous propose un traitement essayant de corriger cette anémie (érythropoïétine, EPO) voire d'autres traitements dans un cadre protocolaire. Malheureusement, il arrive que vous puissiez échapper à ces traitements et que le seul traitement de l'anémie soit les transfusions sanguines au long cours.

2. Quels sont les effets secondaires possibles des transfusions de globules rouges ?

Le traitement transfusionnel de globules rouges est habituellement très bien supporté et s'effectue en ambulatoire (hôpital de jour). Certains patients très âgés et ou avec une fonction cardiaque défaillante peuvent avoir des difficultés à supporter des larges volumes transfusionnels. Il leur est souvent proposé de transfuser moins de poche de sang mais sur un nombre plus long de jour et ou de les transfuser dès que l'hémoglobine est à 10 g /dl et ou de leur donner un traitement diurétique visant à mieux supporter ce large volume. La transfusion des globules rouges peut également en théorie transmettre des virus notamment ceux des hépatites mais ce risque est très faible en raison des examens effectués chez les donneurs pour les détecter. Les transfusions peuvent parfois entraîner une immunisation anti-érythrocytaire. Ceci signifie que votre organisme fabrique des anticorps (néfastes) dirigés contre les antigènes des globules de la poche qui vous ont été transfusés. Cet effet secondaire va entraîner le fait que la recherche d'agglutinines irrégulières appelée RAI (examen bio-

logique fait systématiquement avant chaque transfusion) va devenir positive. Ceci va nécessiter de vous commander du sang particulier ne comprenant pas cet antigène (délai plus long pour obtenir vos poches de sang). Chaque poche de sang apporte en même temps que l'hémoglobine une certaine quantité de fer. Le fer est une molécule liée à l'hémoglobine. Après des transfusions répétées, le fer apporté par les transfusions peut s'accumuler dans l'organisme. Celui-ci ne dispose pas de moyen physiologique de l'éliminer et vous pouvez avoir un taux de fer élevé dans le sang et dans certains tissus de l'organisme. Cet excès de fer est potentiellement dangereux, mais cette surcharge en fer peut heureusement être prévenue et traitée.

3. Qu'est-ce que la surcharge en fer ?

Parce que l'organisme humain ne dispose pas de moyen naturel pour éliminer le fer en excès apporté par les transfusions de globules rouges, celui-ci peut s'accumuler dans le sang et dans les organes au fur et à mesure des transfusions. On estime qu'après environ vingt concen-

trés érythrocytaires, l'organisme humain est saturé en fer et que celui-ci s'accumule dans les organes, principalement au niveau du foie. L'excès de fer n'est pas d'emblée responsable de symptômes. Si les transfusions se poursuivent le fer en excès est susceptible d'entraîner de manière lentement progressive et silencieuse une altération du fonctionnement des différents organes. Le délai d'apparition précis de cette toxicité n'est pas connu

4. Quels sont les patients à risque de surcharge en fer ?

Ce sont les patients qui reçoivent des transfusions de manière régulière et répétée et dont le score pronostique international (IPSS) est faible ou intermédiaire (voir la brochure d'information générale du GFM), les patients les plus jeunes, ceux susceptibles de bénéficier d'un traitement intensif (allogreffe), les patients présentant un type particulier de syndrome myélodysplasique appelé anémie réfractaire sidéroblastique. Ce dernier type est également caractérisé par le fait que les cellules de la moelle osseuse sont incapables d'utiliser le fer pour la production d'hé-

moglobine et il existe au cours de ce type particulier une accumulation particulièrement excessive de fer. L'anémie réfractaire simple partage également ces complications. Ce sont bien entendu les patients les plus transfusés qui ont reçu la quantité la plus importante de sang et pendant une période la plus prolongée qui sont les plus à risque de surcharge en fer.

5. Existe-t-il des mesures pratiques permettant de réduire la surcharge en fer ?

Il n'y a pas de recommandation alimentaire qui puisse être faite pour diminuer l'absorption alimentaire du fer. En aucun cas, les régimes alimentaires ne permettent d'éliminer le fer apporté par les transfusions. La prise de thé est réputée pour diminuer l'absorption intestinale du fer. A l'inverse, la prise d'alcool aggrave considérablement la toxicité du fer et la consommation excessive de boissons alcoolisées doit donc être évitée.

6. Comment traiter la surcharge en fer ?

L'organisme ne dispose pas de moyen naturel pour éliminer ce

fer en excès. Chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique régulièrement transfusés, le seul traitement actuellement disponible est le traitement médicamenteux appelé traitement chélateur du fer (qui vise à éliminer le fer de l'organisme). Il y a trois médicaments actuellement commercialisés sous le nom de DESFERAL®, EXJADE®, FERRIPROX® qui sont capables d'éliminer le fer de l'organisme. Le principe de ces médicaments dits « chélateurs » est qu'ils fixent le fer et qu'ils sont capables d'en favoriser l'élimination de l'organisme, soit par les voies urinaires soit par la voie digestive (fécale).

- DESFERAL®
(Déféroxamine)

C'était le traitement de référence connu de très longue date pour l'élimination du fer secondaire aux transfusions sanguines. Ce médicament dispose de la plus grande expérience dans ce domaine. Son principal inconvénient est d'être utilisable uniquement de manière injectable. Il est administré principalement par voie sous cutanée continue nocturne trois à sept fois par semaine. L'injection peut se faire

par le biais d'un infuseur portable (pompe) ou d'un infuseur sur une période de huit à douze heures la nuit. Votre médecin vous proposera de débiter le traitement et adaptera progressivement la posologie qui est habituellement de 40 mg/kg/jour, soit environ 3 g/jour pour un adulte. Son principal inconvénient est lié à sa voie d'administration qui est très contraignante (douleurs et rougeurs oedème aux points d'injections). Ces effets secondaires sont source de très nombreuses intolérances au traitement. Il est indispensable de faire varier les points d'injections sous cutanés et de les noter au fur et à mesure de la semaine. Le traitement est susceptible d'entraîner une coloration rouge des urines.

Plus rarement, le traitement peut faire l'objet d'une injection sous cutanée directe sur cinq minutes matin et soir, la dose injectée ne pouvant excéder 1 g pour un volume de 10 ml.

De manière très exceptionnelle, il peut être administré par voie intra-veineuse continue, par le biais d'un infuseur ou d'une pompe en cas d'atteinte cardiaque avérée résistante au traitement. Le traitement chélateur

est habituellement donné séparément des transfusions sanguines. Le traitement par DESFERAL® exige une surveillance annuelle des fonctions auditives et visuelles.

- EXJADE®
(Déférasirox)

Ce médicament est commercialisé depuis 2006. Il est utilisable en cas d'intolérance ou d'inefficacité du DESFERAL®. En raison de la fréquente intolérance des injections sous cutanées, le traitement par EXJADE® est souvent proposé très rapidement en cas de surcharge en fer posttransfusionnelle. Il a l'avantage de se prendre en une prise unique journalière à la posologie de 20 mg/kg/j. Les comprimés doivent être dissous dans un grand verre de jus d'orange ou d'eau. Les études ont confirmé que ce médicament était capable d'éliminer le fer chez les patients ayant une surcharge hépatique en fer importante. La dose du médicament peut être adaptée en fonction du rythme transfusionnel et du niveau de la surcharge en fer. Ce médicament nécessite une surveillance stricte du bilan biologique toutes les semaines durant le premier mois

de traitement, puis tous les mois, en particulier pour surveiller la fonction rénale (estimée par l'urée et la créatinine). Il a été démontré qu'un grand nombre de patients atteints de syndrome myélodysplasique sous traitement présentaient une augmentation du chiffre de la créatinine. Cette augmentation est régressive à l'arrêt et dénuée de complications, mais elle est à ce jour inexpliquée et, par précaution, une augmentation au-delà des valeurs normales de la créatinine doit nécessiter l'interruption du traitement. Le traitement présente également des effets secondaires digestifs fréquents mais passagers la plupart du temps ; les plus fréquents sont : des nausées, une constipation, de la diarrhée, qui doivent nécessiter l'adjonction d'un traitement symptomatique (anti-nauséux ou antidiarrhéique au début du traitement). La plupart du temps, ces effets secondaires, certes très désagréables, s'amendent au fur et à mesure du temps. Le traitement par EXJADE® nécessite également une surveillance annuelle des fonctions auditives et visuelles.

FERRIPROX® (Défériprone)

Ce médicament n'est pas autorisé en France chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique en raison de l'absence d'étude suffisante. Il est cependant parfois proposé, sous la responsabilité de votre médecin spécialiste, chez certains patients ne pouvant supporter ni le DESFERAL® ni l'EXJADE® et chez qui il est documenté une surcharge en fer menaçante (en particulier cardiaque). Il nécessite une surveillance régulière (hebdomadaire) de la prise de sang hémogramme (en raison du risque d'agranulocytose, baisse des polynucléaires en dessous de 500/mm³).

7. Quand débiter le traitement chélateur du fer ?

Le traitement est débuté lorsque l'on est sûr que le traitement transfusionnel est régulier et au long cours et qu'une surcharge en fer est présente (en règle générale, pas avant 20 à 50 poches de sang « éventail très large et hétérogène de la susceptibilité à l'action toxique du fer » et/ou lorsque la ferritine est supérieure à 1 000 ng/ml). De manière plus rare, le traitement peut être débuté avant en raison

d'une possible hyper absorption intestinale du fer liée à la maladie et d'une surcharge en fer préalable aux transfusions.

8. Comment surveiller la surcharge en fer ?

Le meilleur moyen de surveiller la surcharge en fer est de bien enregistrer et noter le nombre de concentrés érythrocytaires que vous avez reçus. Plus vous avez reçu de concentrés érythrocytaires, plus le risque de surcharge en fer est important. La surcharge en fer est habituellement silencieuse et donne rarement des symptômes rarement avant 100 concentrés érythrocytaires et en l'absence de traitement chélateur). Il est cependant important d'entreprendre le traitement chélateur de manière préventive, en le débutant avant les symptômes. L'autre paramètre visant à apprécier la surcharge en fer est la mesure dans votre sang de la ferritine. Cet examen (prise de sang) peut vous être proposé tous les trois mois. La mesure de la ferritine dans le sang est un bon reflet des stocks en fer de votre organisme. Plus la ferritine est élevée, plus votre stock en fer est important. Cependant, la ferritine peut parfois augmenter sans lien avec la surcharge en

fer, en particulier en cas d'inflammation ou d'infection ou de maladies du foie (c'est pourquoi il faut se baser sur plusieurs mesures de la ferritine dans le temps pour pouvoir évaluer correctement votre stock en fer et ses variations). La mesure du coefficient de saturation de la sidérophiline est également un examen biologique proposé pour la surveillance de votre surcharge en fer. Plus le chiffre (pourcentage) est élevé, plus le risque de toxicité du fer est élevé. L'examen par imagerie par résonance magnétique nucléaire du foie et du cœur permet de mesurer quantitativement et de manière précise la surcharge en fer dans le foie et dans le cœur. C'est un examen d'imagerie qui peut être pratiqué de manière annuelle. Il n'est pas différent d'un examen d'IRM classique et il nécessite une immobilisation en position allongée d'environ 20 minutes dans une machine bruyante. Cet examen doit être effectué dans un centre connaissant les séquences capables d'estimer quantitativement la surcharge en fer (réglage préalable de la machine par le radiologue). Pour le moment, ces séquences sont effectuées dans la majorité des

centres pour l'étude de la quantité de fer dans le foie et dans un nombre croissant de centres pour l'étude de la quantité de fer dans le coeur. Les résultats sont rendus en quantité de fer dans le foie, par contre pour le coeur votre résultat est rendu par une estimation (en temps en millisecondes) (plus le temps est faible, plus votre surcharge est importante) (valeur normale sup à 20 millisecondes).

9. Quels sont les bénéfices attendus ?

Le traitement chélateur du fer a démontré un très net bénéfice dans toutes les pathologies héréditaires nécessitant des transfusions au long cours. Au cours des syndromes myélodysplasiques, ce bénéfice a également été démontré dans des essais non randomisés. Il a également été rapporté de manière ponctuelle que le traitement chélateur du fer pouvait parfois améliorer l'hématopoïèse (la fabrication du sang). Le traitement chélateur du fer étant essentiellement préventif, il n'a pas d'action sur les symptômes (fatigue) qui sont liés à l'anémie.

10. Les associations de patients

Il peut être très utile de prendre contact avec d'autres personnes atteintes d'une maladie proche de la vôtre. En 2006, s'est créée en France l'association « Connaître et Combattre le Myélodysplasies » (CCM).

Association CCM
 Adresse : 19 rue de l'Estrapade
 75005 PARIS
 Tél : 06.37.22.79.87
 (le jeudi de 15 h à 19 h).
 Mail : associationccm@yahoo.fr
 Site Internet :
<http://www.myelodysplasies.org>

11. Conclusion :

Les transfusions de globules rouges restent le pilier thérapeutique de l'anémie pour de nombreux patients porteurs de syndromes myélodysplasiques. L'objectif des transfusions est de maintenir une qualité de vie la plus proche possible de la normale. Il existe des traitements préventifs de la surcharge en fer secondaire aux transfusions. Ces médicaments sont habituellement bien supportés mais peuvent comme tout médicament entraîner des effets secondaires, n'hésitez pas à discuter avec votre médecin du rapport risques-bénéfices de ces traitements qui doivent être adaptés à votre cas.

Pour tout renseignement, contactez :

fatiha.chermat@avc.aphp.fr

ou bien :

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

www.gfmgroup.org

Pr Christian ROSE

Service d'Onco-Hématologie,
Hôpital Saint Vincent de Paul,
Université Catholique de Lille, Lille, France
03 20 87 45 32 - 03 20 87 45 85
Rose.christian@ghicl.net

Pr Pierre FENAUX

Service d'Hématologie clinique/université Paris XIII
Hôpital Avicenne
125 rue de Stalingrad - 93009 Bobigny Cedex
tel : 33(0)1 48 95 70 51/70 50 - 0608067570 - fax 33(0)1 48 95 70 59/54 99
pierre.fenaux@avc.aphp.fr

Pr François DREYFUS

Service d'Hématologie/université Paris V
Hôpital Cochin
27 rue du Faubourg St Jacques - 75674 PARIS Cedex 14
tel : 33 (0)1 58 41 19 96 -33 (0)1 58 41 21 20 - fax 33 (0)1 58 41 19 95
francois.dreyfus@cch.aphp.fr

**“Connaître et Combattre les Myélodysplasies”(CCM)
Association de patients atteints
de syndrome myélodysplasique**

Adresse : 19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

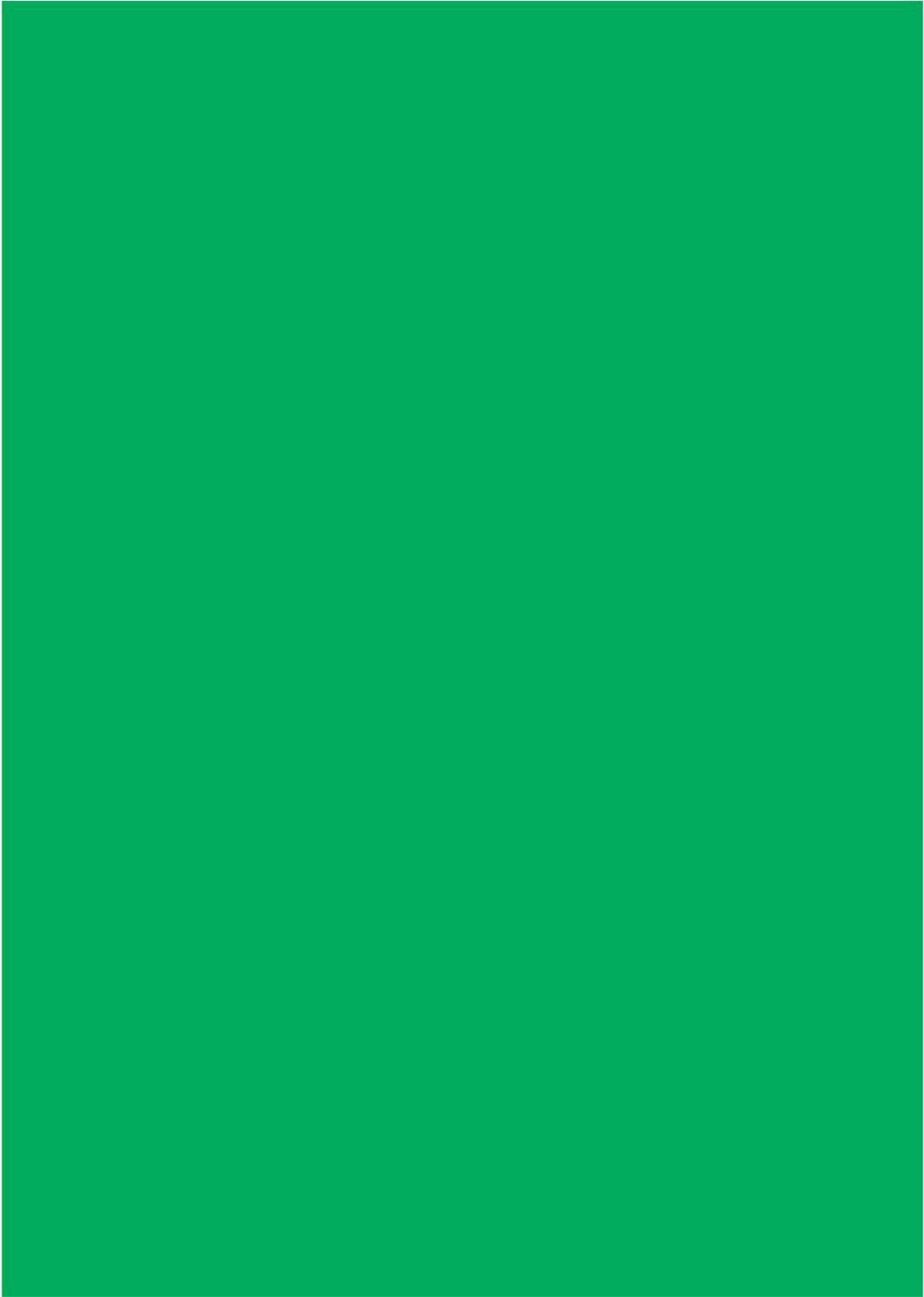
Tél : 06 37 22 79 87 (le jeudi de 15 h à 19 h)

Mail : associationccm@yahoo.fr

Site internet : <http://www.myelodysplasies.org>

Siège social du Groupe Français des Myélodysplasies :

Service d'Hématologie Clinique - Hôpital Avicenne - 125, rue de Stalingrad - 93009 BOBIGNY Cedex - Association régie par la loi de 1901, reconnue officiellement le 23 décembre 1992 - N° SIRET 447 662 966 00020.





Avec le soutien institutionnel de  **NOVARTIS**