

**LES SYNDROMES
MYELOYDYSPLASIQUES
= SMD**

C. DAURIAC

DEFINITION DES SMD

= Maladie clonale de la cellule souche hématopoiétique, caractérisée par une hématopoïèse inefficace et des cytopénies périphériques.

Maladie hétérogène:

- Clinique
- Morphologique
- Génétique
- Biologique

- **Histoire naturelle peut aller des formes indolentes s' étendant sur des années aux évolutions rapides en leucémies aiguës myéloblastiques rapidement mortelles**
- **Considérés comme une maladie près-leucémique ou le clone pathologique évolue ou pas vers la leucémie aiguë**
- **Fréquente à partir de 60 ans**

LA CAUSE DES SMD (1)

**Caractérisée par une progression
d' évènements génétiques avec des
évènements initiaux hétérogènes:**

- Soit héréditaires**

- Soit acquis**

LA CAUSE DES SMD (2)

- **Prédisposition par des anomalies génétiques héritées: anémie de fanconi**
- **Acquisition d' anomalies cytogénétiques par exposition cumulative à l' environnement chez des personnes génétiquement prédisposées: tabac, composés chimiques**
- **Mutations de gènes: RAS, p53, FLT3**

LA CAUSE DES SMD (3)

- Tabac : x 2
- Alcool : non
- Radiothérapie, chimiothérapie antérieures
- Exposition à certains produits chimiques de l'environnement (benzène)
 - SMD PRIMAIRES sans cause connue
 - SMD SECONDAIRES avec le plus d'anomalies chromosomiques et évolution sévère

FACTEURS DE RISQUE DES SMD au MDA ANDERSON(Houston)

354 smd de novo et 452 patients controls

- 69% homme
- Tabac: homme et femme
- Benzène et solvants: homme
- Produits chimiques agricoles: homme
- Vin protège homme et femme
- Problème hémato famille: homme et femme
- **Par exemple: tabac + solvants organiques:
risque relatif est de 3,22**

LES SYMPTOMES DES SMD (1)

- Majorité des patients: aucun symptôme
- Numération de routine:
 - Hémoglobine abaissée
 - Parfois diminution des globules blancs et/ou des plaquettes
- Parfois les symptômes varient:
 - Selon les cellules impliquées
 - Selon l'importance de leur diminution

LES SYMPTOMES DES SMD (2)

- **ANEMIE**: n.n. ou souvent macrocytaire
 - Discrète entre 10 et 12 g/dl: fatigue +/-
 - Modérée entre 8 et 10 g/dl: fatigue, palpitations, dyspnée, pâleur
 - Sévère inférieure à 8 g/dl: pâleur, dyspnée, angor....terrain du sujet âgé
- **NEUTROPENIE**: sensibilité aux infections (fièvre, peau, sinus, poumon, urine)
- **THROMBOPENIE**: purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, gingivorragies parfois:
HYPERPLAQUETTOSE = syndrome 5q-

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES QUALITATIVES (1)

- Constantes, obligatoires
- Dans le sang:
 - *Rouges*: souvent macrocytose, parfois hématies à ponctuations basophiles
 - *Blancs*: leucocytes le plus souvent anormaux avec des poly neutro à noyau bilobé, un aspect de pseudo Pelger-Huet, avec parfois des anomalies des grains

ANOMALIES MORPHOLOGIQUES QUALITATIVES (2)

- Dans la moelle:
 - *Posent le diagnostic*
 - Rouges: anomalies du noyau (bi- ou trinoclés) et du cytoplasme (aspect feuilleté)
 - Granuleux: aspect anormal du noyau (hypo ou hypersegmenté, condensation de la chromatine) et du cytoplasme avec des grains anormaux ou parfois absence totale de grain
 - Mégacaryocytes: taille est modifiée. Aspect de micromégacaryocytes
 - Coloration de Perls: aspect de sidéroblastes en couronne

ATTENTION: PRUDENCE

- **10% de la population normale présente des signes de dysérythropoïèse**
- **1% des signes de dysgranulopoïèse**
- **38% des signes de dysmégacaryocytopoïèse sous forme de 1 à 2 méga avec anomalies nucléaires**
- **Tabac, haschich.....et colorations de laboratoire**

GRAVITE DES SMD (1)

CLASSIFICATION FAB (1980)

- 1- Anémie réfractaire simple (AR) ne répond pas au fer, ni aux vitamines; avec parfois neutropénie et thrombopénie, de discrète à modérée

Moins de 5% de blastes dans la moelle

Evole en LAM moins de 10%

CLASSIFICATION FAB (1980)

– 2- Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA)

Sidéroblastes en couronne: ring sidéroblastes

Moins de 5% de blastes dans la moelle

Evolue dans moins de 5% en LAM

**Souvent nécessite de gros besoins
transfusionnels.....hémochromatose
transfusionnelle**

CLASSIFICATION FAB (1980)

– 3 – Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)

5 à 20 % dans la moelle

**Anémie importante, aussi neutropénie et
thrombopénie**

Evolue vers la LAM dans 20 à 30% des cas

CLASSIFICATION FAB (1980)

- **4- Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREBT)**

20 à 30 % de blastes dans la moelle

Evolue en LAM dans plus de la moitié des cas

CLASSIFICATION FAB (1980)

– 5- Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)

Augmentation des monocytes dans le sang et dans la moelle

De 1 à 20 % de blastes dans la moelle

Le nombre de globule blanc peut être augmenté dans le sang

Evolution vers LAM 25 % des cas

GRAVITE DES SMD (2)

CLASSIFICATION WHO (1999)

- Elle divise AR et ASIA selon que l' atteinte est limitée aux précurseurs des globules rouges ou implique également les précurseurs des poly et/ ou des plaquettes. AR une seule lignée ou cytopénies réfractaires avec atteinte multilignées: RCMD**
- A part, le syndrome 5q-**

CLASSIFICATION WHO (1999)

- Sépare les AREB en AREB 1 (5 à 10% de blastes médullaires) et les AREB 2 (11 à 20 % de blastes médullaires)**
- N' inclut plus les LMMC, ni les AREB-T dans les SMD; mais les met dans une catégorie à part: LMMC en syndrome myéloprolifératif si GB > 13000 et SMD si GB < 13000**
et les AREB-T en leucémies aiguës myéloblastiques

SRATIFICATION PRONOSTIQUE

- **Le FAB (ou WHO), indispensable pour le diagnostic, a des limites; ne tient pas compte:**
 - De la cytogénétique médullaire,
 - Du degré et du nombre de cytopénies.
- **L' INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL (IPSS) apprécie la gravité des SMD, notamment le risque d' évolution vers la LAM**

CALCUL DU SCORE IPSS (1)

- **Blastes dans la moelle** **Score**
 - 5% ou moins..... 0,0
 - 5 à 10% 0,5
 - 11 à 20% 1,5
 - 21 à 30% 2,5
- **Etude cytogénétique**
 - Favorable..... 0,0
 - Intermédiaire..... 0,5
 - Plus grave 1,0

- **Favorable:**
 - Normal
 - Perte de l' Y
 - Délétion 5q et délétion 20p
- **Intermédiaire: autres anomalies**
- **Plus grave:**
 - Anomalies complexes (>3 anomalies)
 - Anomalies sur le chromosome 7

CALCUL DU SCORE IPSS (2)

- **Nombre de cytopénie(s)** **Score**
 - 0/1.....0,0
 - 2/3.....0,5

Avec neutrophiles < 1800/mm³

hémoglobine < 10g/dl

plaquettes < 100 000/mm³

SCORE IPSS (3)

- Groupe à faible risque: score 0
- Groupe à risque intermédiaire bas: score 0,5 à 1,0
- Groupe à risque intermédiaire élevé: score 1,5 à 2,0
- Groupe à haut risque: score plus de 2,0

INTERETS DE L' IPSS

- MEDIANE DE SURVIE:

- Favorable.....3,8 ans
- Intermédiaires.....2,4 ans
- Défavorable.....0,8 ans

- TRANSFORMATION EN LAM:

- Favorable.....5,6 ans
- Intermédiaires.....1,6 ans
- Défavorable0,9 ans

EXAMENS DU DIAGNOSTIC

- **Numération formule sanguine complète**
- **Myélogramme**
- **Analyse chromosomique médullaire**

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES SMD (1)

- **L' hématopoïèse inefficace du SMD est due, pour les bas risques, à une apoptose majorée des cellules de la moelle= avortement ou hémolyse intramédullaire**
- **Durant la progression de la maladie, cette apoptose régresse, avec en // l' expansion de clones anormaux: patients à risque intermédiaire et haut risque**

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES SMD (2)

- **1- Altération du stroma cellulaire médullaire, au stade précoce du SMD: surexpression du TNF alpha, IFN gamma, IL1 et TGF-béta...>apoptose accrue supérieure à la prolifération cellulaire: cytopénies**
- **2- Anomalies immunologiques du SMD:**
 - Association SMD et maladies auto-immunes
 - 10% des SMD ont des moelles pauvres, myélosuppression médiée par les lymphocytes T (simule une aplasie médullaire)

CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES SMD (3)

- **3- Dans les SMD, le VEGF, produit par les cellules endothéliales du stroma cellulaire, est fortement exprimé; donc rôle de l'angiogénèse accrue qui, par altération du microenvironnement, favorise la croissance des cellules dysrégulées**

SMD=MALADIE HETEROGENE

- **Antécédents (primitif ou secondaire)**
- **Présentation initiale**
 - **Âge**
 - **Nombre et profondeur des cytopénies**
- **Physio-pathologie variable selon le stade**
- **Evolution difficilement prévisible**
- **Panoplie large, intellectuellement satisfaisante, de traitements peu efficaces...**

TRAITEMENTS DES SMD

- **1-Traitements immunosuppresseurs**
- **2- Inhibiteurs des cytokines**
- **3- Inhibiteurs de l' angiogénèse**
- **4- allogreffes de cellules hématopoiétiques**
- **5- Autogreffes**
- **6- Chimiothérapies intensives**
- **7- Chimiothérapies à petites doses**
- **8- Facteurs de croissance hématopoiétiques**
- **9- Transfusions de GR et ses conséquences**
- **10- Androgènes**

1 -TT IMMUNOSUPPRESSEUR

- 1-Prednisone: faible taux de réponse et augmente le risque d' infection
- 2-Sérum anti-lymphocytaire:33% de réponse et 76% sans rechute à 32 mois
- 3-Ciclosporine:12/17 patients avec arrêt des transfusions

Age jeune,durée courte de transfusions et HLA DR 15: facteurs prédictifs d' une réponse

2-INHIBITEURS DE CYTOKINES

- 1- Amifostine: réduit l'apoptose. 75% de réponse surtout sur les plaquettes, moins sur les PN et encore moins sur les transfusions
- 2- Torental: réduction du TNF alpha. Peu de réponse dans le temps
- 3- Enbrel: inhibiteur du récepteur soluble du TNF. Réponse modeste

3- INH. DE L' ANGIOGENESE

1-Thalidomide

21/57 patients évaluable:

15 réponse sur GR

13 réponse sur plaquettes

3 réponse sur neutrophiles

Au total: 37% de répondeurs

2- Révimid:-TNF alpha, -VEGF, +IL2, +IFN gamma

148 patients (surtout des 5q-): 91% réponse

3- Trisénox

4- ALLOGREFFE

1- Allo-greffe conventionnelle:

- Seattle: 251 patients avec DFS de 40%
âge < 20 ans: DFS de 60%
âge > 60 ans: DFS de moins de 20%
Toxicité de la greffe très élevée
Taux de rechute élevée

2- Mini-greffe: premiers résultats prometteurs

5- AUTOGREFFE

- **Que pour maintenir une rémission complète**
- **Donne des résultats identiques aux LAM**

6- CHIMIO. INTENSIVES

- **Résultats plus mauvais que dans les LAM de novo**
- **Taux de RC de 50%**
- **Taux de DFS de 25% à 2 ans**
- **De mauvais pronostic: mauvais caryotype, longueur de la phase de SMD et âge avancé**

7- CHIMIO A PETITES DOSES

- 1- Aracytine à petites doses: 30% de réponse
- 2- Melphalan: 2 mg/jour - 38%de réponse
- 3- 5 Azacytidine (analogue pyrimidique): 63% de réponse en étude de phase III. On attend confirmation
- 4- Décitabine (agent hypométhylant) étude de phase III: 17% de réponse

8- FACTEURS DE CROISSANCE

- **1- G ou GM-CSF:**
 - N' augmentent pas le risque de transformation en LAM
 - Augmentent le chiffre des PN et réduisent les infections
 - Aucun effet sur le taux d' hémoglobine
- **2- EPO:**
 - 20 à 25% de réponse
 - Attention au taux d' EPO endogène
- **3- EPO + G-CSF: 40% de réponse sur les GR**

9-TRANSFUSIONS DE GR

- **Souvent le seul traitement raisonnable**
- **Risques:**
 - **Allo-immunisation....sang phénotypé**
 - **Hémochromatose transfusionnelle:** -
mesurée par le dosage du fer sérique, du
coefficient de saturation de la transferrine et de
la ferritinémie (taux de < 1500microg/l: peu de
complications)
 - mesurée par le fer hépatique: PBH ou IRM++

- mesurée par le fer cardiaque: IRM
- excrétion urinaire du fer
- traitement: les chélateurs du fer

1- Desféral (deféroxamine): 30 ans
d'expérience en s/c, sur 8 à
12 heures, 5 jours /7, pompe avec batteries

**Début: si + 10 à 20 transfusions et ferritinémie +
1000 μ g/l, avec vit C 200mg**

**Résultats: 95% de survivants à 30 ans vs 12% si non
compliants**

Problèmes: compliance et cout

**Complications: perte auditive, rétine, retard de
croissance, douleurs au point d' injection**

- **2- Défériprone:**
 - 16 ans d'expérience
 - Forme orale: 3 prises /jour
 - Traverse les membranes: plus efficace sur le cœur
 - Complications: agranulocytose (1%), neutropénie, arthralgies, signes digestifs hauts, enzymes hépatiques, déficit en zinc
- **3- Combinaisons Desféral et Défériprone:**
 - Depuis 98
- **4- ICL 670 ou Déférasirox (Exjade)**
 - Per os

10- ANDROGENES:

- **Surtout actif sur les plaquettes**
- **Moins sur les globules rouges**
- **Nul sur les globules blancs**

CONCLUSIONS

- Anémies du sujet âgé
- Syndromes près-leucémiques

- Prudence au diagnostic
- Maladies à plusieurs étapes
- 50% meurent avant l'heure de la leucémie aigüe de complications infectieuses ou hémorragiques ou d'anémie
- Intérêt du score pronostic=IPSS

- Balbutiement des thérapeutiques ciblées
- Intérêts des facteurs de croissance hématologique