

Syndromes myélodysplasiques

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque



Dr.S.BRAHIMI
Hématologie
Pôle de
C



Syndromes myélodysplasiques

- **Groupe hétérogène d'hémopathies malignes**
- **D'origine clonale**
- **Hyperméthylation de gènes**

Atteinte d'une cellule souche myéloïde multipotente

Troubles de maturation des 3 lignées myéloïdes

Cytopénies isolées ou combinées :
anémie, neutropénie, thrombopénie

Evolution vers une LAM
(30% des patients)

Données épidémiologiques

- **Incidence globale:**

Les SMD restent largement sous-diagnostiqués

- 5/100 000 habitants
- 36,3/100 000 >80 ans

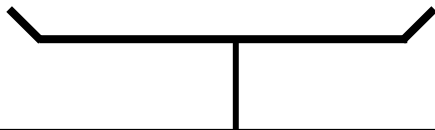
France >75ans 10% population en 2020

- **Age médian au diagnostic : 70 ans**

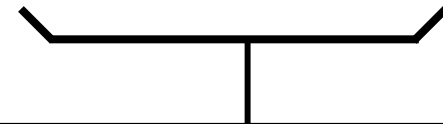
- **Sex ratio : 1,5 H/F**

Circonstances de découverte

- **Symptomatique** =
50% des cas



- **Asymptomatique** =
50% des cas



Découverte fortuite sur
des anomalies de la NFS

Symptômes révélateurs:

3 éléments essentiels au diagnostic

- Hémogramme
- Myélogramme
- Caryotype



**Recours
indispensable à un
centre spécialisé**

Hemogramme

◆ Anémie arégénérative : $\approx 90\%$

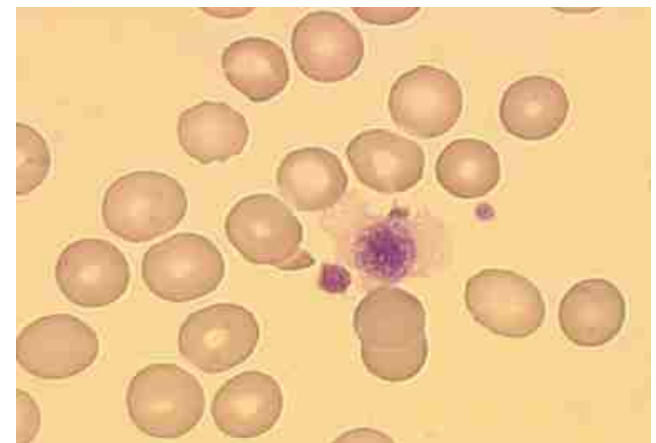
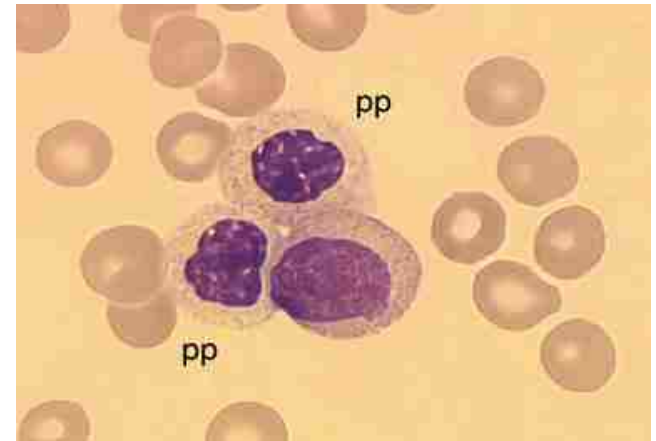
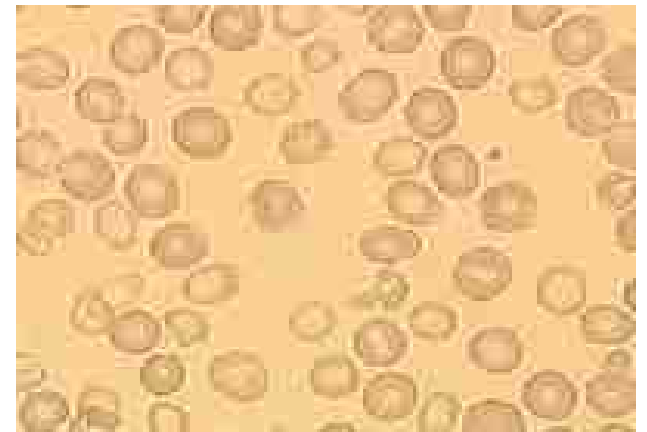
- Macrocytaire
- Normocytaire : 30%

◆ Neutropénie: 20 à 30%

- Modérée
- Monocytose fréquente
- Parfois : blastes circulants

◆ Thrombopénie: 10%

- Modérée ($> 50\,000/\mu\text{l}$)
- Isolée ou associée



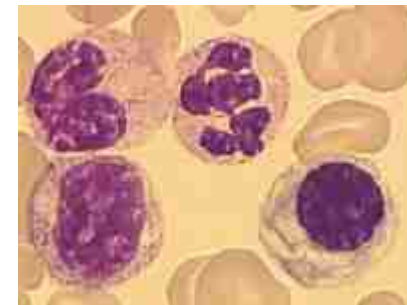
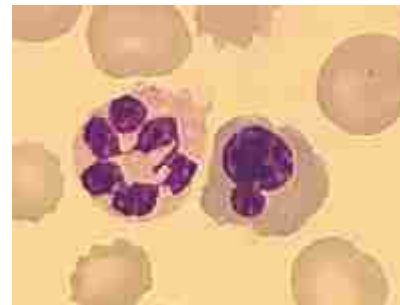
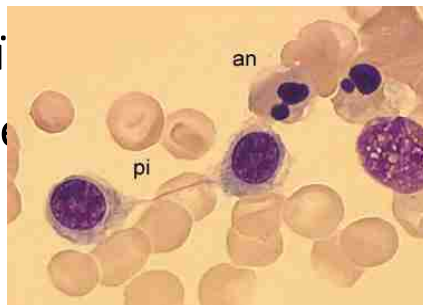
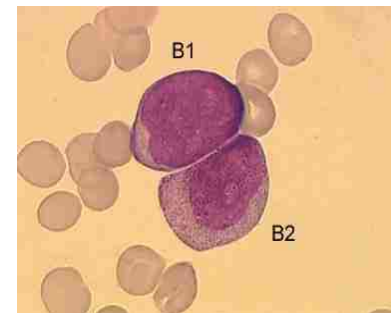
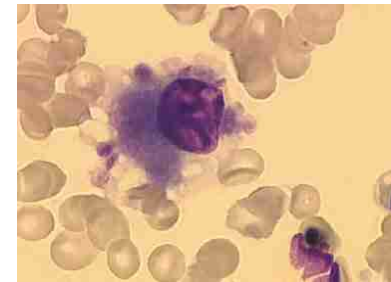
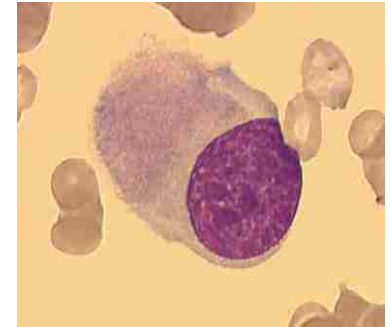
Myélogramme

➤ ➡ Classification cytologique et caryotype

➤ Moëlle de richesse ↑

➤ Signes de dysmyélopoïèse +++

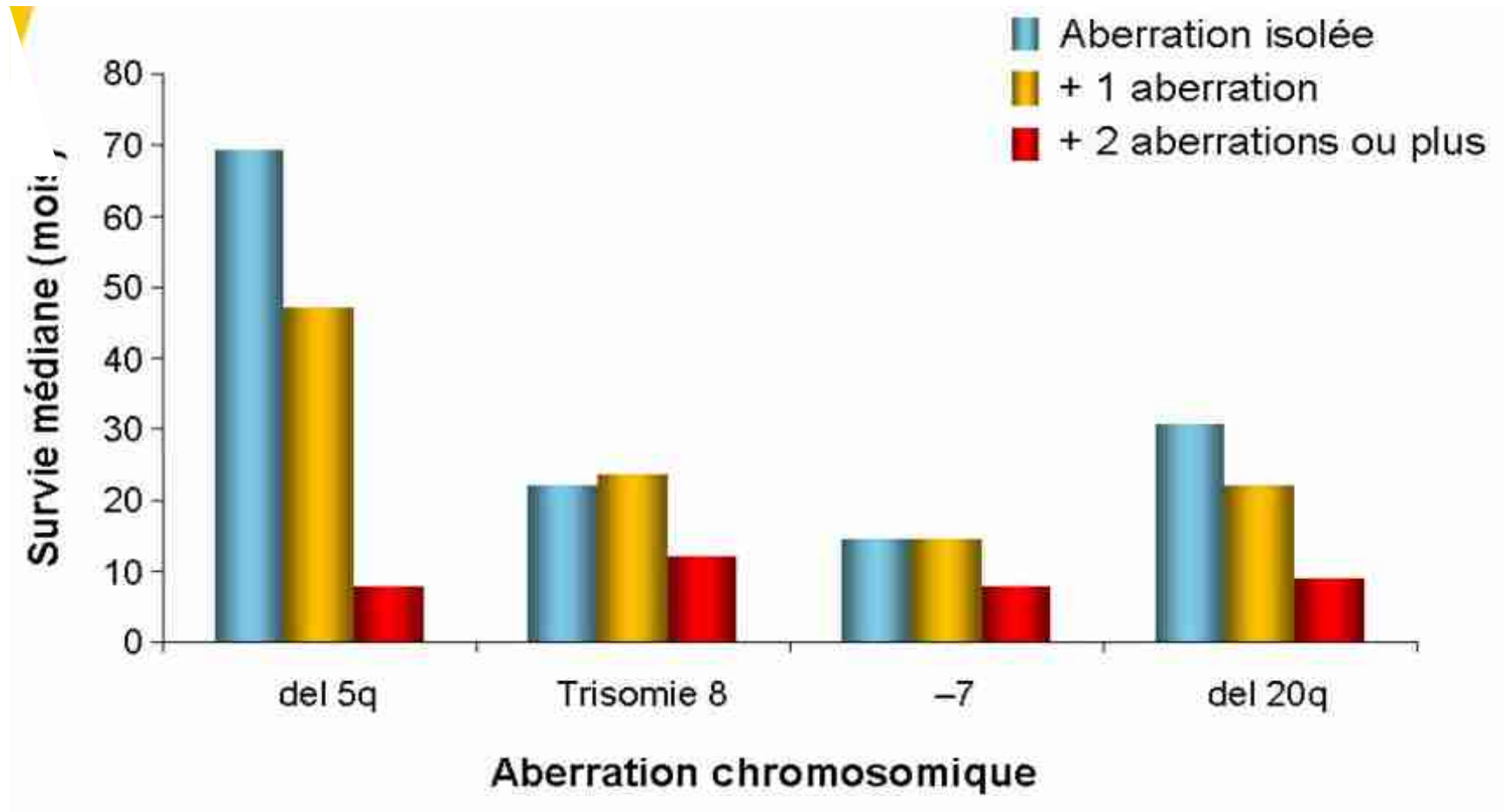
➤ Dysérythropoïèse ; coloration de PERLS:
sidéroblastes



Anomalies cytogénétiques

	Fréquence (%)
Anormal	· De Novo : 40-60 · Secondaires: 80
5 q-	29
Monosomie 7/7q-	21
Trisomie 8	16
20 q-	7
-Y	7

Anomalies chromosomiques et survie





CLASSIFICATION FAB (1982)

- 5 entités (AR,ARS,AREB,AREB-t,LMMC)
- Standardisation
- Incomplète



CLASSIFICATION OMS

Classification OMS des SMD

Pathologies	Hémogramme	Myélogramme
Cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée: anémie, neutropénie, thrombopénie	Cytopénie unilignée Pas de blastes	Dysplasie unilignée ≥ 10% Blastes < 5% Sidéroblastes en couronne < 15%
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSI)	Anémie Pas de blastes	Dysplasie érythroblastique seule Blastes < 5% Sidéroblastes en couronne ≥ 15%
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cytopénies ≥ 2 Pas de blastes	Dysplasie ≥ 10% au moins 2 lignées Blastes < 5%
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	Cytopénie (s) Blastes < 5%	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes : 5 à 9%
Anémie réfractaire avec excès de Blastes-2 (AREB-2)	Cytopénie (s) Blastes : 5 à 19%	Dysplasie uni- ou multilignée Blastes : 10 à 19%
Syndrome 5q-	Anémie macrocytaire Plaquettes N ou ↑ Pas de blastes	Mégacaryocytes à noyau hypolobé Blastes < 5% Anomalie cytogénétique : del(5q)
Syndromes myélodysplasiques inclassables	Cytopénies	Ne rentrant pas dans les autres critères

Classification pronostique IPSS*

Nombre de cytopénies***	
0 ou 1	0
2 ou 3	0,5
Blastes médullaires %	
<5	0
5 à 10	0,5
11 à 20	1,5
Caryotype**	
Favorable	0
Intermédiaire	0,5
Défavorable	1

Score IPSS :
Somme des 3
rubriques

Score IPSS	Niveau de risque
0	Faible
0,5 - 1	Intermédiaire 1
1,5 - 2	Intermédiaire 2
≥ 2,5	Élevé

* **International Prognostic Scoring System**

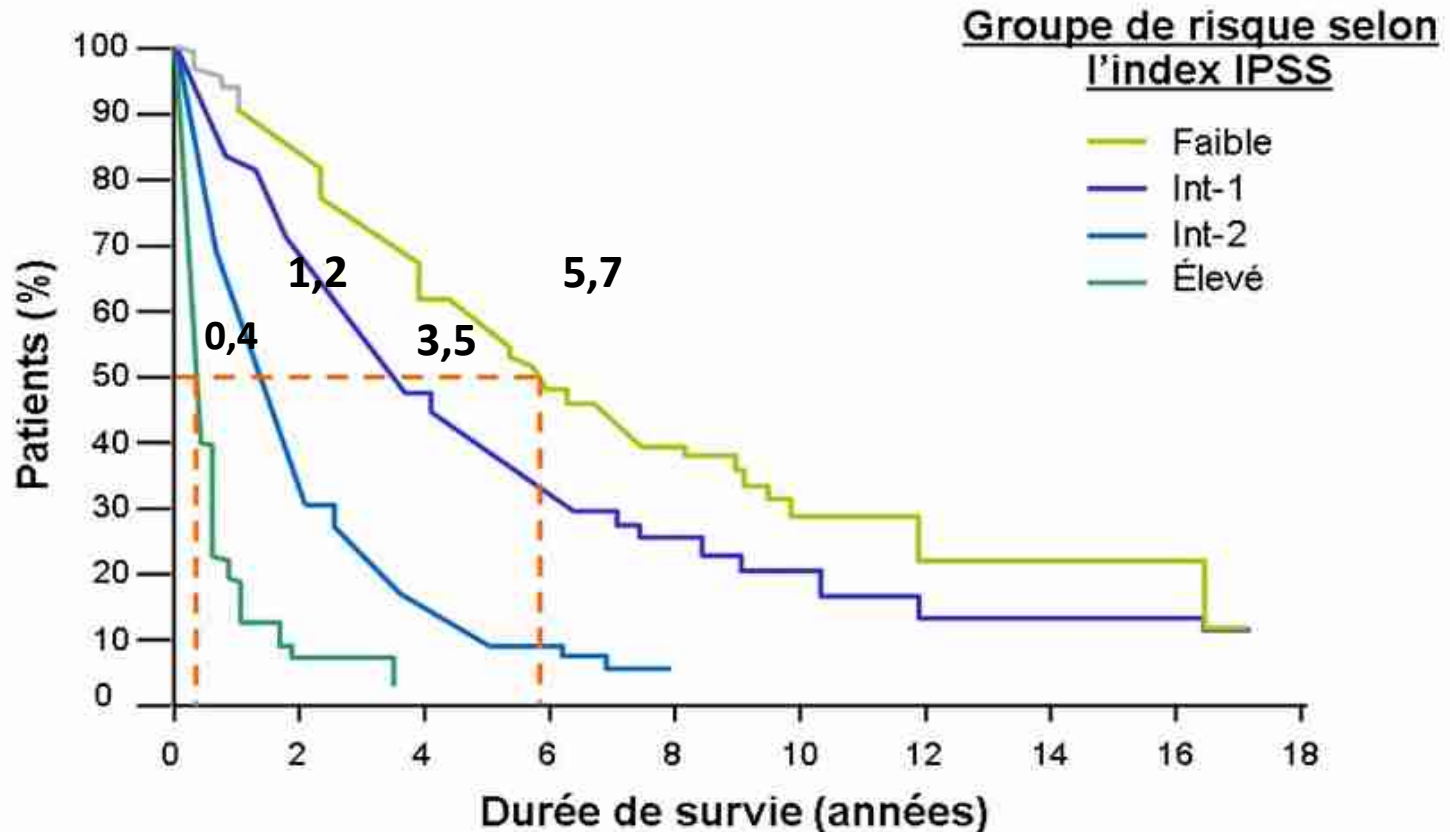
** **Caryotype favorable :**
normal, del(5q), -Y, del(20q)

Caryotype défavorable :
anomalies du 7, ≥ 3 anomalies

Caryotype intermédiaire :
autres anomalies

*** **Cytopénies :**
Hémoglobine < 10 g/dL,
Poly neutro < 1500/μL,
Plaquettes < 100 000/μL

Classification IPSS et survie



La survie médiane des patients de risque élevé est inférieure à 6 mois

- Age
- Scores de comorbidités

Recommandations GFM et Référentiels SFH

· Risque faible (IPSS 0 à 1)




- Correction des cytopénies **Anémie**
- Maintenir la qualité de vie

· Risque haut (IPSS $\geq 1,5$)



- Contrôle du clone leucémique **LAM**
- Soins de support hématologiques

Importantes avancées thérapeutiques

- Traitement symptomatique:
 - Transfusions GR +++
 - Transfusions plaquettaires
 - TRT anti-infectieux
- Chimiothérapies faible dose:
ex: Aracytine faible dose
- Chimiothérapies intensives
type LAM
- Allogreffe de CSH 
seul TRT potentiellement curatif

- Facteurs de croissance
hématopoïétiques:
 - ASE (EPO)
 - \pm G-CSF
- Immunomodulateurs:
 - Lénalidomide
 - Thalidomide
- Chélation du fer
- Agents hypométhylants:
 - Azacitidine (VIDAZA)
 - Décitabine

Mme M.Andrée, 76 ans

- **En 1995, diagnostic de SMD :**

découverte durant une hospitalisation en Dermatologie pour ulcère de jambe, d'une anémie macrocytaire arégénérative isolée:

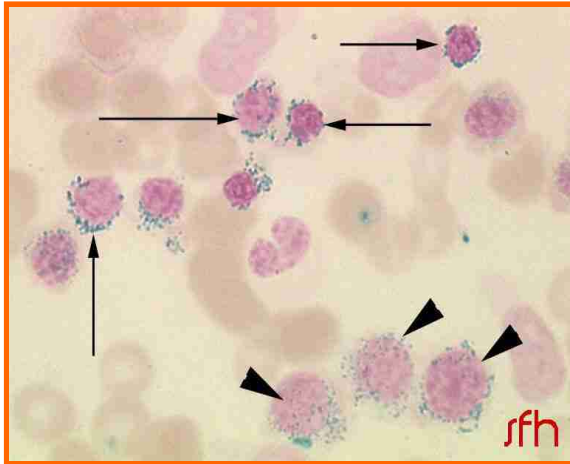
Hb = 10,5 g/dl ; VGM = 108 fl ; Réticulocytes = 28 000/ μ l

Causes courantes de macrocytose

Mme M.Andrée, 76 ans

BILAN

- Hb = 10,5 g/dl ; VGM = 108 fl; Réticulocytes = 28 000/ μ l



- Ferritine \uparrow : 650 ng/ml
- Myélogramme :
dysérythropoïèse ; blastes < 5%
sidéroblastes en couronne +++ (PERLS)
- Caryotype : normal



Diagnostic retenu :
Anémie réfractaire sidéroblastique

Mme M. Andrée

- NFS :
 - Hb = 10,5 g/dl
 - PN = 2600/μl
 - Plaq = 370 000/μl
- Myélogramme :
 - Blastes < 5%
- Caryotype :
 - Normal

Valeur du score

Variable pronostique	0	0,5	1	1,5
Cytopénies	0/1	2/3	/	/
Blastes(%)	<5	5-10	/	11-20
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	



Caryotype	Anomalies
Favorable	Normal
	-Y
	5q-
	20q-
Défavorable	Anomalies du 7
	≥ 3 anomalies
Intermédiaire	Autre

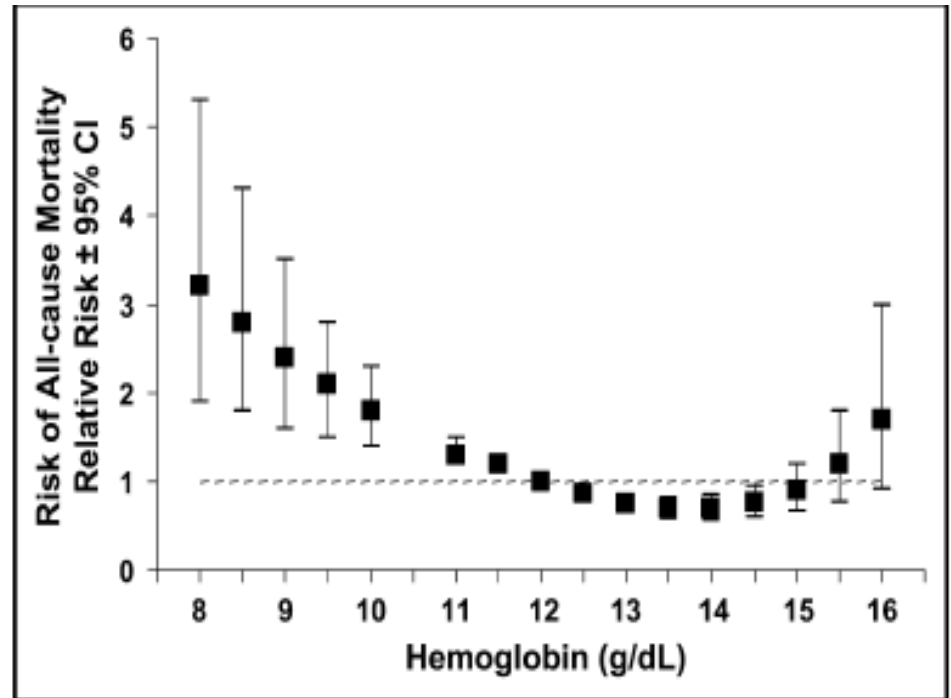
Score IPSS	Risque
0	Bas
0,5-1	Intermédiaire-1
1,5 -2	Intermédiaire-2
≥ 2,5	Elevé

Attitude retenue:
Abstention et surveillance

Mme M.Andrée, 76 ans

- 1995 : diagnostic d'ARSI
- 2005 : début des transfusions
 - Accentuation de l'anémie : Hb=8,5 g/dl
 - Mauvaise tolérance clinique

- Facteur indépendant de mortalité et de morbidité
- Facteur de perte d'autonomie (chute), d'hospitalisation, d'institutionnalisation
- Coût:
 - 25% des hospitalisations pour transfusion = SMD
 - Coût moyen = 800 €/mois



Modalités du traitement transfusionnel

Seuil transfusionnel:

- Personnalisé
- Recommandations AFSSAPS et GFM:
 - 8 g/dl
 - 9-10 g/dl si antécédents CV ou mal tolérée ou patient âgé

Rythme transfusionnel:

- Personnalisé /contrôle NFS régulier
- en général de 3 à 6 semaines

Mme M.Andrée, 76 ans

- 1995 : diagnostic d'ARSI
- 2005 : début des transfusions
 - Accentuation de l'anémie : Hb=8,5 g/dl
 - Mauvaise tolérance clinique

EPO endogène=
255 UI/ml

- * 2005 : 8 CG
- * 2006 : 16 CG
- * 2007 : 23 CG
- * 2008 : 29 CG
- * 2009 : 32 CG
- * 2010 : 30 CG



EPO



Facteurs de croissance: EPO et G-CSF

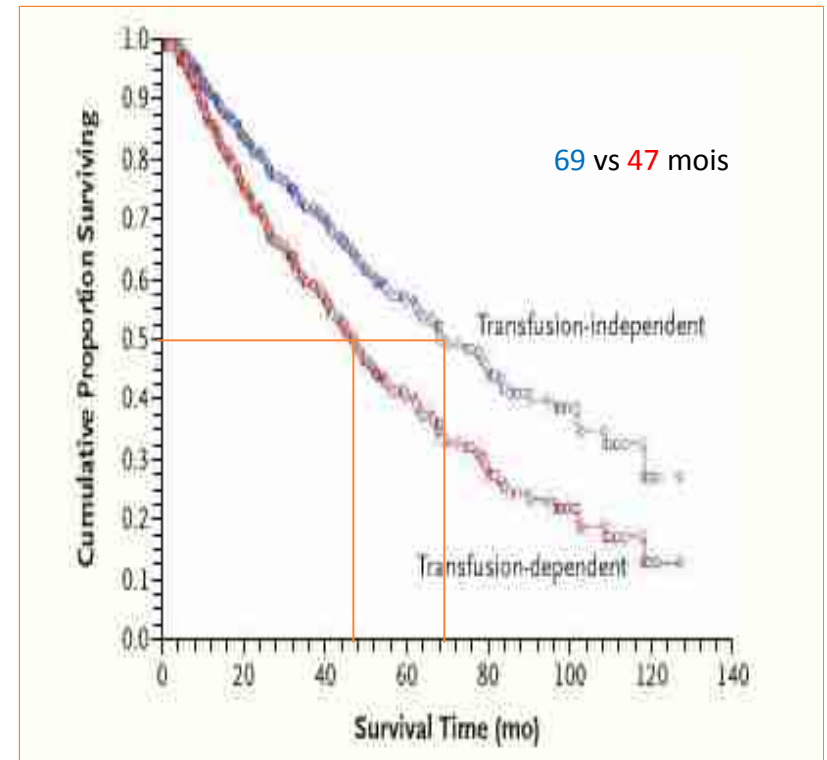
◆ Rationnel:

- ◆ Effet anti-apoptotique et stimulant de l'EPO sur l'érythropoïèse
- ◆ Synergie in vitro et in vivo entre EPO et G-CSF sur les colonies érythroïdes

◆ Taux de réponse 30-60%

◆ Pas d'AMM mais PTT

Impact de la dépendance transfusionnelle sur la survie



Traitement par EPO

INDICATIONS

- **SMD de faible risque
IPSS ≤ 1**
- **Hb $< 10\text{g/dl}$ et/ou
transfusé**
- **EPO endogène
 $< 500\text{mUI/ml}$**

OBJECTIFS

- **Indépendance transfusionnelle**
- **Gain en terme de survie**

- **Taux de réponse érythroïde :
50%**
- **Adjonction de G-CSF :**
 - synergique avec EPO
 - \uparrow taux de réponse ≈ 10 à 20%
- **Durée de réponse ≈ 24 mois**

- **Facteurs de bonne réponse :**
 - **blastes $< 10\%$, IPSS ≤ 1**
 - **< 2 CG/mois , EPO < 200 UI/ml**
 - **SMD \neq ARSI et sy.5q-**

Conduite du traitement

par « EPO »

EPREX
Epoietin α
40 000 UI/semaine

NEORECORMON
Epoietin β
30 000 UI/semaine

ARANESP
Darbepoietin α
150 μ g/semaine

Evaluation à 6 semaines:

- \uparrow Hb \geq 1g/dl : POURSUITE Idem
- Sinon : dose x 2 \pm G-CSF

Réévaluation à 3 mois:

- \uparrow Hb \leq 1 g/dl : **STOP**
- Sinon : poursuite idem

Hb cible :
10 à 12 g/dl

Si Hb >13 g/dl
STOP puis \searrow

Mme M.Andrée, 76 ans

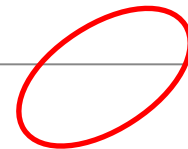
- 1995 : diagnostic d'ARSI
- 2005 : début des transfusions
 - Accentuation de l'anémie : Hb=8,5 g/dl
 - Mauvaise tolérance clinique

**DEBUT
EXJADE**

* 2005 : 8 CG
* 2006 : 16 CG
* 2007 : 23 CG
* 2008 : 29 CG
* 2009 : 32 CG
2010 : 30 CG

Evolution de la ferritine

2500
2000
1500
1000
500
0



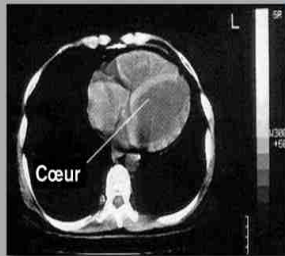
Surcharge en fer

- Glandes endocrines
- Peau, articulations,...

RETENTISSEMENTS ORGANIQUES (1/3)

Cœur

Effet direct du fer libre sur les cellules myocardiques (1,2,3)



Fibrose

Hypertrophie ventriculaire gauche

Troubles du rythme et de la conduction

Arythmies ventriculaires

Insuffisance cardiaque congestive (4)

(1) Kushner JP et al. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2001;47-61.
(2) Liu P et al. Iron overload cardiomyopathies: new insights into an old disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1994;8(1):101-10.
(3) Schwartz KA et al. Earliest cardiac toxicity induced by iron overload selectively inhibits electrical conduction. *J Appl Physiol*. 2002;93(2):748-51.
(4) Olivieri NF et al. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89(3):739-61.

RETENTISSEMENTS ORGANIQUES (2/3)

Foie

Accumulation de fer dans les hépatocytes avec altération cellulaire (mitochondries) (1,2,3,4)

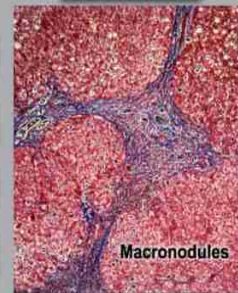


Fibrose

Cirrhose

Insuffisance hépatique

Carcinome hépato-cellulaire (1,2)



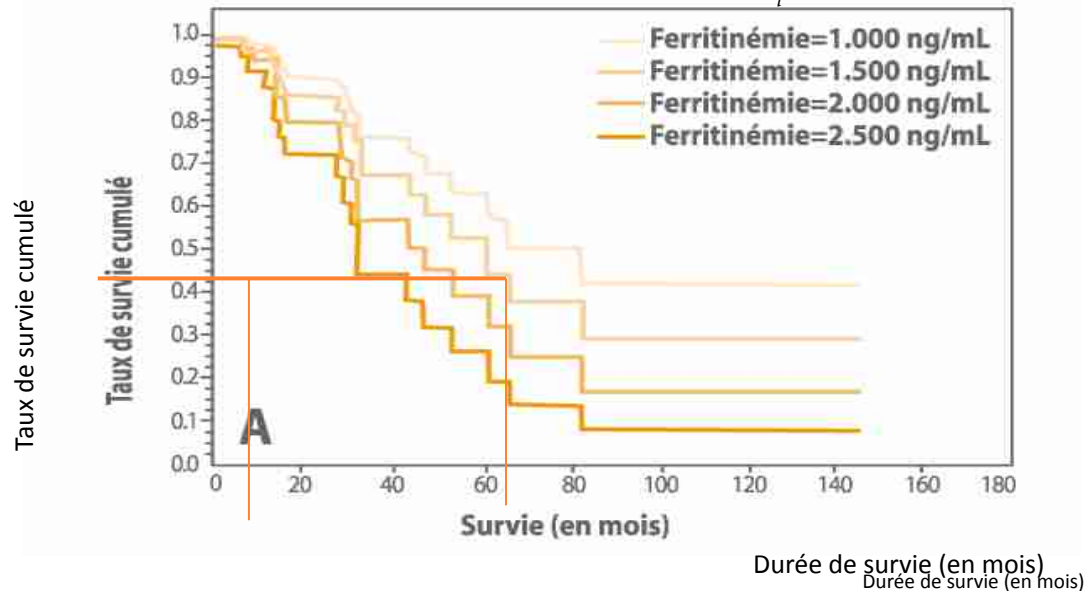
(1) Kushner JP et al. Secondary iron overload. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2001;47-61.
(2) Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Jan 15;202(2):199-211.
(3) Walter PB et al. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):2264-9.
(4) Thakerngkol K et al. Liver injury due to iron overload in thalassemia: histopathologic and ultrastructural studies. *Biomaterials*. 1998;9(2):177-83.

INFLUENCE DE LA SURCHARGE EN FER SUR LE PRONOSTIC VITAL

Le développement d'une surcharge en fer post-transfusionnelle semble affecter la survie globale (9)

Survie globale des patients SMD transfusion-dépendants selon la surcharge en fer (9)

Patients avec une Anémie Réfractaire, Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en couronne ou délétion 5q.



À QUELS PATIENTS PROPOSER UN TRAITEMENT CHÉLATEUR ?

- **Patient SMD faible risque:**
 - Score IPSS faible ou intermédiaire-1
 - Anémie réfractaire avec ou sans sidéroblastes (ARS, AR), délétion 5q

- **Patients présentant :**
 - Dépendance transfusionnelle (\geq 2CG/mois)
 - Ferritinémie > 1000 – 1500 ng/ml et/ou > 20 CG
 - sans comorbidité limitant le pronostic

- **Evaluer la surcharge hépatique (IRM); cœur?**

COMMENT CHÉLATER ?

▪ Deferoxamine : DESFERAL

- Voie IV lors des transfusions = 0
- Voie sous-: cutanée:
 - Sur 12 h = référence
 - Bolus /12h : efficacité validée
- Posologie:
 - 40 mg/kg/j
 - 5 jours/7

CONTRAIGNANT!!

▪ Déferasirox : EXJADE

- Voie orale en une seule prise/jour
- AMM dans les myélodysplasies si DESFERAL contre-indiqué ou inadapté
- Posologie = 10 à 30 mg/kg/j
- Contre-indiqué si clairance de la créatinine < 60 ml/min

Mme R.Denise, 83 ans

- **Antécédents:**

- Polyarthrite rhumatoïde depuis 15 ans; nombreux traitements dont méthotrexate pendant 11 ans
- Hyperthyroïdie : Iode ¹³¹
- PTI depuis 2 ans (PDN et IVIg à plusieurs reprises)

- **Diagnostic de SMD en février 2008:**

- Fièvre
- Pancytopénie:
 - **Hb=9,2 g/dl; VGM=105 fl; réticulocytes=19 000/μl**
 - **GB=600/μl dont PN=18%, lympho=52% et mono=29%**
 - **Plaquettes=70 000/μl**

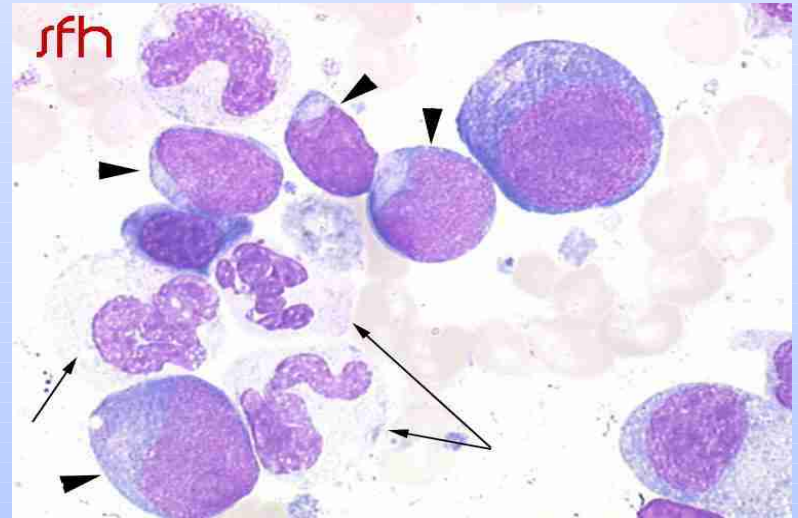
Mme R.Denise, 83 ans

- **Myélogramme:**

- MO très riche
- signes +++ de dysmyélopoïèse sur les 3 lignées myéloïdes
- Excès de blastes = 12%
- **Diagnostic** : AREB-2

- **Caryotype:**

- Trisomie 8



Mme R. Denise

Valeur du score

Variable pronostique	0	0,5	1	1,5
Cytopénies	0/1	2/3	/	/
Blastes(%)	<5	5-10	/	11-20
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	

- NFS :
 - Hb = 9,2 g/dl
 - PN = 110/ μ l
 - Plaq = 70 000/ μ l

- Myélogramme :
 - Blastes = 12%

- Caryotype :
 - Trisomie 8



Caryotype	Anomalies
Favorable	Normal
	-Y
	5q- 20q-
Défavorable	Anomalies du 7 ≥ 3 anomalies
Intermédiaire	Autre

Score	Risque
0	Bas
0,5-1	Intermédiaire-1
1,5 -2	Intermédiaire-2
≥ 2,5	Elevé

- Transformation rapide en LAM
- Survie < 6 mois

Possibilités thérapeutiques

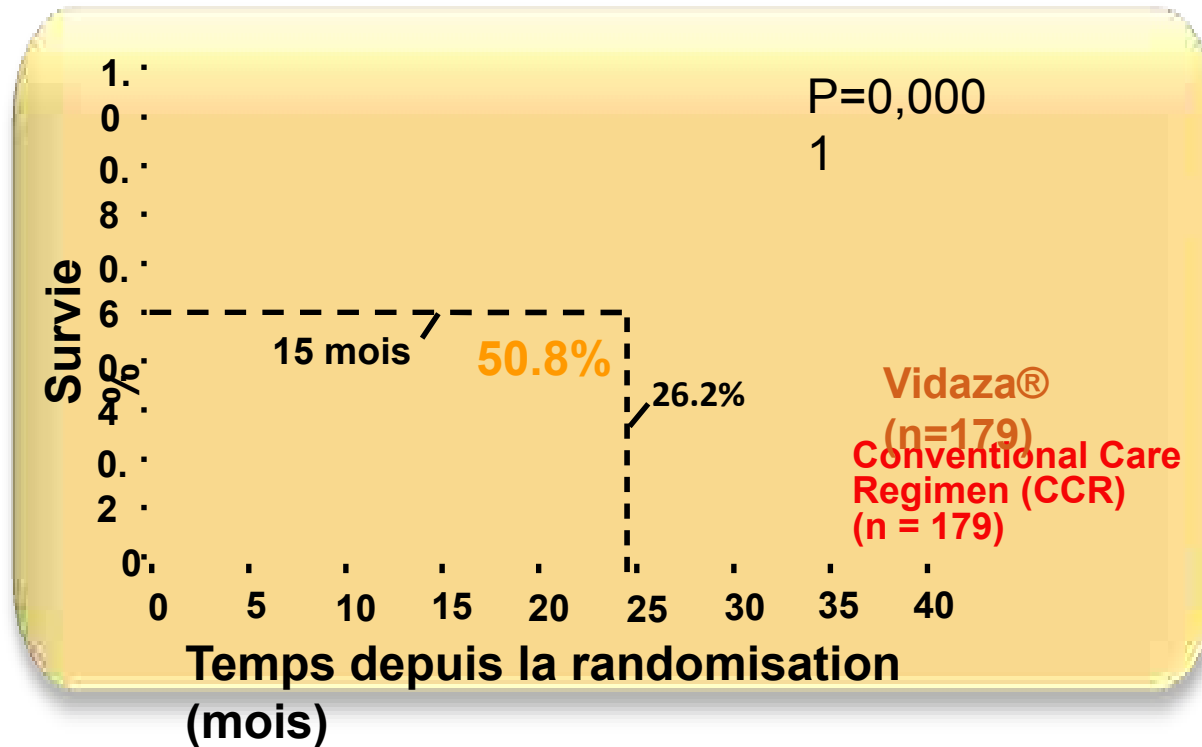
Traitement symptomatique

- Transfusions (GR, plaquettes)
- Traitement des infections

Traitements hypométhylants

- VIDAZA (AMM; voie SC)
- Décitabine

AZA-001: survie globale



- Vidaza® double le taux de survie à 2 ans versus CCR
- Vidaza® améliore la médiane de survie de 9,4 mois
- 90% des patients sont répondeurs après 6 cycles

Mme R.Denise, 83 ans

- **ATU Vidaza (26.02.2008):**

- 75 mg/m²/j en S/C , 7 jours tous les 28 jours en HDJ
- Après 6 cycles (Août 2008):
 - Hb=12,5 – GB=4900 /2200 PN - Plaquettes=170 000
 - Myélogramme : **blastés=2%** - signes modérés de dysmyélopoïèse
- Arrêt VIDAZA

- **Novembre 2008: Récidive**

- Hb=11,6 - GB=1660/PN=160 – Plaquettes=119 000
- Myélogramme : **blastés=13%** et signes ++ de dysmyélopoïèse

- **Reprise Vidaza:**

- A ce jour, 32 cycles ont été effectués
- NFS du 04.01.2011: **Hb=12,8 – GB= 5020/PN=3500 –Plaquettes=133 000**

QUE RETENIR?

SMD: avancées
théoriques
(classification ;
pronostic)
et thérapeutiques

Savoir y penser

Bilan initial d'un SMD
en centre spécialisé =
diagnostic et décision
thérapeutique

Bien évaluer pour bien traiter

Les nouvelles
thérapeutiques
apportent un bénéfice
en survie et en qualité
de vie

Pas encore la révolution mais
que de progrès!

Nécessité d'une
surveillance
spécialisée en lien
avec le MT

Changer son fusil
d'épaule selon
l'évolution