

28 Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire). Les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM) et constituent les plus fréquents des états préleucémiques chez l'adulte.

1 Epidémiologie

- 3/100.000
- maladies des gens âgés : chez les plus de 70 ans = 20/100.000
- Sex ratio : H/F = 1.5 à 2
- 10 - 20 % des patients seulement ont moins de 60 ans
- rares chez l'enfant.

2 Etiologie

Idiopathique : 80%

Iatrogène : chimiothérapies (surtout les alkylants), notamment après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) (3-5 % des auto-CSH).

Toxique : benzène.

Génétique : trisomie 21, syndrome de Fanconi, Schwachman-Diamond, neurofibromatose, pathologies mitochondriales, formes familiales

3 Physiopathologie

Les syndromes myélodysplasiques sont dues à l'association :

- ⇒ D'un trouble de la maturation
- ⇒ D'une apoptose excessive

Longtemps appelés **anémies réfractaires** (aux traitement vitaminiques) les syndromes myélodysplasiques, sont des hémopathies clonales, c'est à dire que chaque cellule dérive d'un même précurseur hématopoïétique anormal.

Les cellules provenant de ce précurseur présentent un trouble de la maturation qui les fait mourir au sein même de la moelle (avortement intramédullaire).

Conséquences cliniques :

- cytopénies périphériques
- et troubles morphologiques des précurseurs myéloïdes (dysmyélopoïèse).

Avec le temps, il y a acquisition de nouvelles anomalies moléculaires (ex: mutation de p53) qui conduisent à l'inhibition des voies de l'apoptose

Des précurseurs (blastes) «immortels» émergent et peuvent s'accumuler
⇒ il y a **TRANSFORMATION LEUCEMIQUE**

4 Diagnostic

4.1 Circonstances de découverte

Dans 50% des cas, asymptomatique. Le plus souvent, les signes révélateurs sont ceux d'une anémie (90% des cas). Dans 10% des cas : problème hémorragique lié à la thrombopénie profonde ou problème infectieux lié à la neutropénie. Dans plus de 50% des cas, l'anémie est associée à une thrombopénie et/ou une neutropénie.

4.2 Diagnostic clinique

Peu spécifique et assez pauvre. Il va dépendre de l'importance de la cytopénie.

Anémie : pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée à l'effort

Thrombopénie : purpura des membres inférieurs, présence de bulles hémorragiques au niveau de la cavité buccale.

Il n'y a en général pas d'organo-mégalie.

4.3 Bilan hématologique

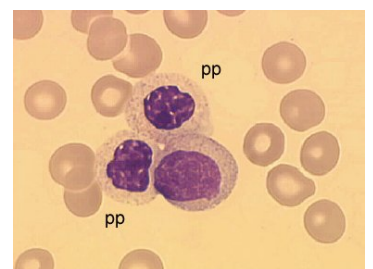
NFS :

- ⇒ **Anémie** (85% des cas) normochrome macrocytaire arégénérative
- ⇒ **Neutropénie** (50% des cas)
- ⇒ **Thrombopénie** (30% des cas).

Note : une thrombocytose doit orienter vers un syndrome 5q-, l'hypermonocytose oriente vers une LMMC.

Frottis :

- ⇒ **GR** : macrocytose, anisocytose, poïkilocytose, hypochromie, double population
- ⇒ **GB** : aspect de pseudo Pelger-Huet : les neutrophiles ont un cytoplasme dégranulé et un noyau peu segmenté, défaut de condensation de la chromatine des PN (17p).
- ⇒ **Plaquettes** : macrothrombocytose, disparition des granulations.

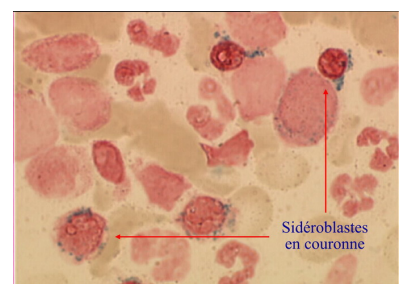


Myélogramme

Etablit le diagnostic en :

- ⇒ montrant des anomalies qualitatives d'au moins une lignée.
- ⇒ L'excès de blaste ou la présence de sidéroblastes en couronne (coloration de Perls) permet de classer la myélodysplasie.

Note sidéroblastes : dues à un déficit de la synthèse de l'hème par anomalie de la synthèse de la protoporphyrine ou de l'incorporation du fer dans la protoporphyrine



GR : Dysérythropoïèse : mégalo blastes, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique, fragmentation nucléaire (caryorexie), défaut de coloration cytoplasmique, ponctuation basophile
Coloration de Perls : anomalie de l'incorporation du fer (fer dans les mitochondries) autour du noyau
observation de ring-sidéroblastes

GB : myélocytes et métamyélocytes dégranulés Promyélocytes avec de volumineuses granulations
Excès de cellules immatures Mégacaryocytes : petits MGC basophiles à noyau non lobulé (microMGC), grands MGC à noyau non lobulé, grands MGC multinucléés.

Rq : des MGC monolobés évoquent un syndrome 5q-

Caryotype :

Anormal ds plus de 50% des cas.

Il est essentiel pour affiner le diagnostic et le pronostic.

Les anomalies les + caractéristiques sont :

- monosomie 7
- trisomie 8
- del (5q) = 5q-
- del (20q).

4.4 Bilan biochimique :

- augmentation de l'acide urique par hypercatabolisme médullaire
- augmentation de la LDH
- dosage du fer et de la ferritine (surcharge par destruction prématurée et défaut d'utilisation du fer)
- diminution des PAL leucocytaires

Examens nécessaires à visée de diagnostic différentiel :

⇒ Dans les formes sans excès de blastes ou pour éliminer une cause supplémentaire d'anémie

- dosage du fer sérique et de la transferrine,
- dosage des folates sériques érythrocytaires et de la vitamine B12 sérique,
- dosage de la créatinine,
- bilan biologique hépatique,
- recherche d'un syndrome inflammatoire,
- dosage de la bilirubine et de l'haptoglobine,
- dosage de la TSH
- et sérologies VIH, hépatites B et C,

4.5 Examens complémentaires

Dans les cas où le diagnostic est difficile (moelle pauvre)

BOM :

- mise en évidence d'une myélofibrose Anomalie des répartitions des lignées

Foyers de cellules immatures

Culture de progéniteurs hématopoïétiques :

Anomalie de comportement in vitro même en présence de facteurs de croissance spécifiques de la lignée.

Mise en évidence de troubles fonctionnels avec différents types de pousse :

- leucémique : microcolonies avec des troubles de maturation
- Aplasique : diminution du nombre de colonies

4.6 Diagnostic différentiel

- **Carence en B12 et/ou folates.** Les anomalies de la lignée érythrocytaire peuvent être très similaires. L'hypergranulation des neutrophiles tranche p/r à l'hypogranulation des SMD.
- **Anémies sidéroblastiques :** formes congénitales (exceptionnelles) ou toxiques (alcool++).
- **LMMC :** cf. hypermonocytose
- **Syndrome inflammatoire majeur**
- **VIH**
- **Hépatopathies chroniques, alcoolisme chronique**

5 Classification (hors programme)

5.1 Classification FAB (Française, Américaine, Britannique)

	% de myéloblastes sanguins	% de myéloblastes médullaires
Anémie réfractaire	< 1	< 5
Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (ARSI)	< 1	< 5 avec plus de 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes (AREB)	< 5	5 – 20
Anémie réfractaire avec excès de myéloblastes en transformation (AREB-t)	< 5	21 – 30
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	< 5	5 – 20

© ONCOLOR 2006

5.2 Classification de l'OMS

	Sang	Moelle
Anémie réfractaire	Anémie, absence ou rares myéloblastes	Dysplasie érythroblastique uniquement < 5 % de myéloblastes < 15 % de sidéroblastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	Cytopénies ; myéloblastes absents ou rares ; pas de corps d'Auer ; monocytes < 1 x 10 ⁹ /l	Dysplasie dans au moins 10 % des cellules et dans au moins 2 lignées myéloïdes ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; < à 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie, absence de myéloblastes	Dysplasie érythroblastique isolée ; < 5 % de myéloblastes ; au moins 15 % de sidéroblastes en couronne

	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne	Cytopénie (bi- ou pancytopénie) ; absence ou rares myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; monocytes < 1 x 10 ⁹ /l	Dysplasie dans au moins 10 % des cellules et dans au moins 2 lignées myéloïdes ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; au moins 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes 1 (AREB-1)	Cytopénies ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer ; monocytes < 1 x 10 ⁹ /l	Dysplasie uni- ou multilignée ; 5 % à 9 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB-2)	Cytopénies, < 5 % à 19 % de myéloblastes, ± corps d'Auer ; monocytes < 1 x 10 ⁹ /l	Dysplasie uni- ou multilignée ; 10 % à 19 % de myéloblastes ; ± corps d'Auer
SMD non classé	Cytopénies ; myéloblastes absents ou rares, pas de corps d'Auer	Dysplasie unilignée (lignée granuleuse ou mégacaryocytaire) ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer
SMD avec délétion 5q- isolée	Anémie : < 5 % de myéloblastes ; plaquettes normales ou augmentées	Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés ; < 5 % de myéloblastes ; pas de corps d'Auer, délétion isolée (5q-)

6 Evolution

Le risque majeur est la transformation (acutisation) en leucémie aiguë myéloïde.

L'évolution se fait vers l'aggravation des cytopénies, l'augmentation des besoins transfusionnels, les infections à répétitions.

	Fréquence	acutisation	Survie médiane
Anémie Réfractaire (AR) simple	35%	20%	4-6 ans
AR Sidéroblastique	10%	10%	5-10 ans
AR avec Excès de Blastos	30%	50%	15 mois
Syndrome 5q-	10-25%	15%	5ans
LMMC	15%	25%	2.5 ans

7 Pronostic

Index pronostique international dans les smd : IPSS, d'après Réseau ONCOLOR, 2006

Paramètre	Critère	Score
Blastos médullaires	< 5 %	0
	5-10 %	0,5
	11-20 %	1,5
	21-30 %	2
Caryotype	<i>Favorable</i> : normal ou del 5q, del 20q, -Y comme anomalie isolée	0
	<i>Intermédiaire</i> : toutes les autres anomalies	0,5
	<i>Défavorable</i> : -7, +8, anomalies complexes (3 anomalies au moins)	1
Nombre de cytopénies • $PN < 1\,800/mm^3$ • $Hb < 10\,g/dl$ • $Plaquettes < 100\,000/mm^3$	0 ou 1	0
	2 ou 3	0,5

© ONCOLOR 2006

Score total

Groupe de risque « faible »		Score 0
	survie médiane	5,7 ans
	incidence de LAM	25 % à 10 ans
Groupe de risque « intermédiaire faible »		Score 0,5-1
	survie médiane	3,5 ans
	incidence de LAM	25 % à 3,3 ans
Groupe de risque « intermédiaire élevé »		Score 1,5-2
	survie médiane	1 an
	incidence de LAM	25 % à 1 an
Groupe de risque « élevé »		Score > 2
	survie médiane	4,5 mois
	incidence de LAM	75 %

© ONCOLOR 2006

8 Traitement

8.1 Symptomatique

Anémie :

Transfusions de rouges et chélation du fer DESFERAL® en cas d'espérance de vie prolongée.

- ⇒ **Lénalidomide (utilisation hors AMM)** : en cas d'anémie dépendante des transfusions chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q et uniquement un score IPSS de faible risque ou de risque intermédiaire 1,
- ⇒ **Thalidomide** : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) aux patients ayant une anémie (Hb < 10 g/dl), un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5 % (**utilisée en France sous forme d'ATU nominative**) ;
- ⇒ **Sérum antilymphocytaire (utilisation hors AMM)** : chez le patient âgé de moins de 60 ans, avec anémie résistante à l'EPO et présence d'au moins une autre cytopénie.

Thrombopénie :

- Transfusions de plaquettes (CPA).
- Erythropoïétine EPO +/- G-CSF en cas d'anémie.
- Neutropénie : G-CSF à faibles doses en cas de neutropénie sévère.
- Danatrol en cas de thrombopénie.

8.2 Traitement curatif

Traitements des SMD de faible grade

Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie

Abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques.

Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire 2) en dehors de l'allogreffe

Le développement des agents hypométhylants, azacytidine et décitabine (**ATU nominative pour ces deux molécules**), est en train de modifier le traitement des SMD de haut risque (augmentation significative de survie).

Chez les sujets âgés, ce traitement est en passe de devenir le traitement de référence.

Chez les sujets jeunes, la place des hypométhylants par rapport à celle de la chimiothérapie intensive est en cours d'évaluation.

Greffe chez les sujets jeunes :

ARS, ARSIA et AREB (blastés <10%) : 50% de rémission complète (recul de 5 ans) si greffe allogénique HLA identique

AREB (blastés >10%) ou transformation : taux de rechute important si greffe d'emblée. Il est préférable de tenter une rémission complète par chimiothérapie avant la greffe.