

# Myélodysplasies Cytopénies réfractaires

## Introduction

- **Hétérogénéité pathologie**
  - ↪ AR / ARS / AREB / AREB T / LMMC
  - ↪ Nouvelle classification
- **Disparité du pronostic**
  - ↪ nécessité d'index pronostic
  - ↪ déception des thérapeutiques
  - ↪ nouvelles approches physiopathologiques
- **Disparité des thérapeutiques**

- **Incidence :**
  - 3 à 5/100 000 hab/an
  - ↗ > 70 ans 15/100 000/an
- ↪ **Rôle des facteurs environnementaux ?**

Boogaerts 1996, Radlund 1994

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Généralités

- Pathologie du sujet âgé +++
  - > 50 % MDS > 70 ans (Galton, 1984)
  - 10 % MDS < 40 ans (Tricot, 1985)
- Apprécier les facteurs pronostiques
  - majorité dcd < 2 ans
  - médiane de survie : 15 mois
  - cause de décès : infection (64 %) (Mufti GJ, 1986)
  - Transformation LA → 10 à 40 % MDS
- Supportive care +++ / chimiothérapie agressive et greffe

# PHYSIOPATHOLOGIE DES MYELOYDYSPLASIES

Défaut de maturation

Apoptose

Myélopoïèse inefficace

Unilignée →

Anémie ou neutropénie ou thrombopénie

Multilignée →

i- ou pancytopéni

Anémie

Neutropénie

Infections

Thrombopénie

Hémorragies

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## PHYSIOPATHOLOGIE

- Paradoxe de cytopénies périphériques et prolifération excessive sur la BOM = excès d'apoptose ++++
  - Fas-L ↗ de façon corrélée avec le FAB Gupta, leukemia 1999  
Bouscary D, Leukemia, 1997  
Lepelley P, Leuk:lymphoma, 1998
  - rôle des caspases -1 et 3-like?
  - Rôle du bcl2 et p53
  - rôle de mutation DNA mitochondrial (ARS)
  - possible intérêt ttt de bloquer l'apoptose Fas/Fas-L
- Apprécier le rôle de  $TNF\alpha$  et  $TGF\beta$ 
  - ↗ mRNA des cytokines ds les cellules stromales MO MDS



# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Critères diagnostiques

- Présence de signes de dysplasie unilignée ou multilignée
- Pourcentage de blastes sanguins et médullaires
- Présence ou non de sidéroblastes pathologiques.

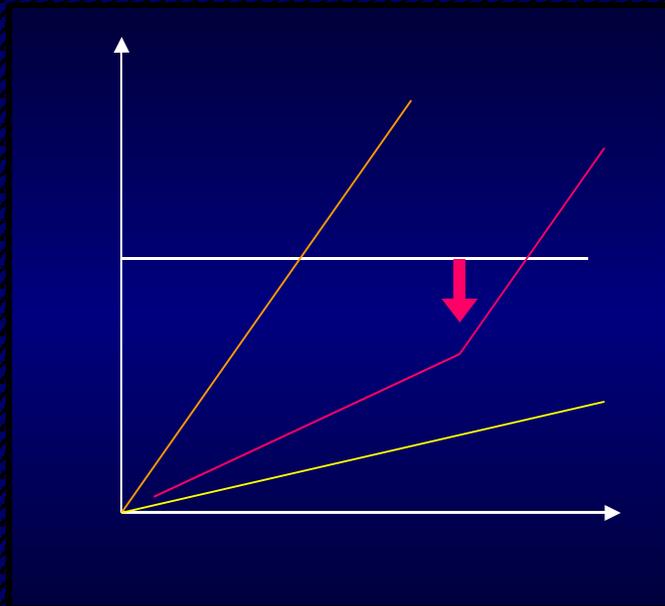
# Nouvelle classification

- Anémie réfractaire (AR)
- Anémie réfractaire sidéroblastique  
avec dysplasie de la seule lignée érythroblastique (ARS)  
avec dysplasie multilignée (ARSMD)
- Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRMD)
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)  
AREB-1 (blastés médullaires: 5-9 %)  
AREB-2 (blastés médullaires: 10-19 %)
- Syndromes myélodysplasiques non classables
- Syndrome myélodysplasique avec anomalie isolée 5q- (syndrome 5 q-)

Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W.: Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, 2001

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Pronostic



### ➤ 3 évolutions possibles

(Tricot, 1985)

### ➤ Selon la classification FAB

Mufti GJ, 1992

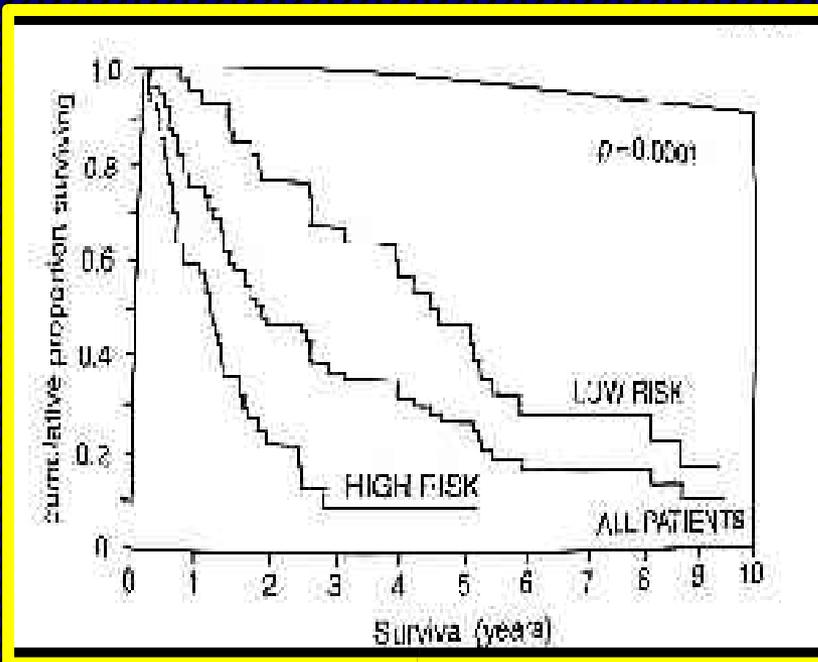
- **Bas risque** → AR / ARS
  - médiane de survie: 56mois
  - risque de TA : 10%
- **Haut risque**
  - AREB / LMMC
  - médiane de survie: 13mois
  - risque de TA : 50%

# Pronostic selon la cytologie

	<b>Leucémie aiguë</b>	<b>Médiane de survie</b>
<b>AR</b>	6 %	66 mois
<b>ARS</b>	1-2 %	72 mois
<b>CRMD</b>	11 %	33 mois
<b>AREB-1</b>	25 %	18 mois
<b>AREB-2</b>	33 %	10 mois

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Pronostic (Score de Bornemouth)



- Score établi selon
  - % blastes médullaires
  - neutropénie < 1000/mm<sup>3</sup> / > 2500
  - plaquettes < 40 000/mm<sup>3</sup> / > 100 000
- Score 0-1 : survie médiane 5 ans
- Score 2-3 : survie médiane < 2 ans
- Score 4 : survie médiane < 1 an

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## *Pronostic*

### ➤ International Prognostic Scoring System (IPSS)

(Réf. : Bennett, Muffi, Sanz, Aul, Fenaux, Blood, 1997)

- 816 MDS
- analyse univariée
  - anomalies cytogénétiques
  - % blastes médullaires
  - intensité des cytopénies

Hb  $</>$  10 g/dl, ANC 1500, plaq 100 000/mm<sup>3</sup>
- analyse multivariée : les mêmes (+ âge et sexe)
  - RA Int 1 / Int2
  - RAS LR / Int 1
  - AREB T Int 1 / Int 2 / HR
  - CMML 4 groupes

	0	0,5	1	1,5	2
<b>Blastose médullaire</b>	< 5 %	5 - 10 %	-	11 - 20 %	21 - 30 %
<b>Caryotype *</b>	<b>Bon pronostic</b>	<b>Pronostic intermédiaire</b>	<b>Mauvais pronostic</b>		
<b>Cytopénie</b>	0/1	2 / 3			

**Pour le caryotype\* :**

- bon pronostic : caryotype normal, perte du Y, délétion 5 q-, délétion 20 q-
- mauvais pronostic : anomalies complexes (>3 anomalies), anomalies du 7
- pronostic intermédiaire : autres anomalies

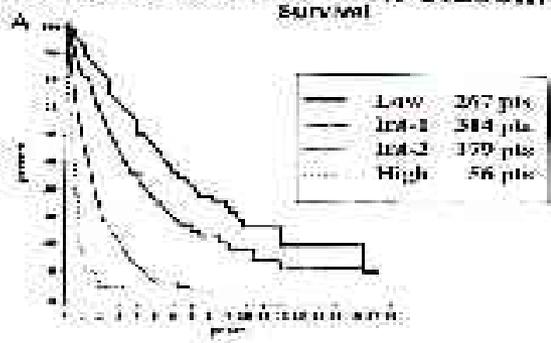
<b>Score</b>	<b>Survie médiane</b>
<b>BON = 0</b>	68 mois
<b>INT-1 = 0,5 - 1</b>	42 mois
<b>INT-2 = 1,5 - 2</b>	14 mois
<b>Mauvais &gt; 2</b>	5 mois

**Groupes**  
**Pronostiques**  
**(IPSS)**

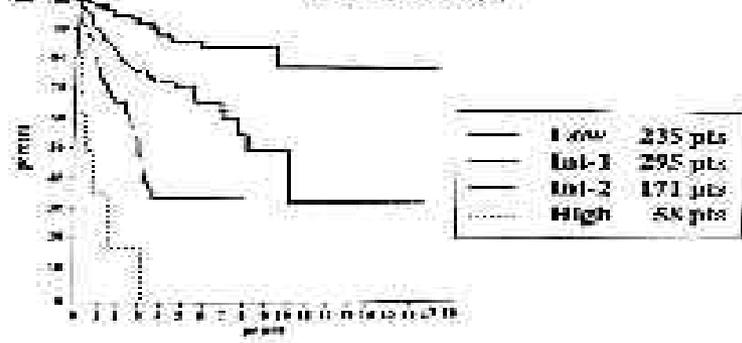
# Pronostic

## ➤ International Prognostic Scoring System

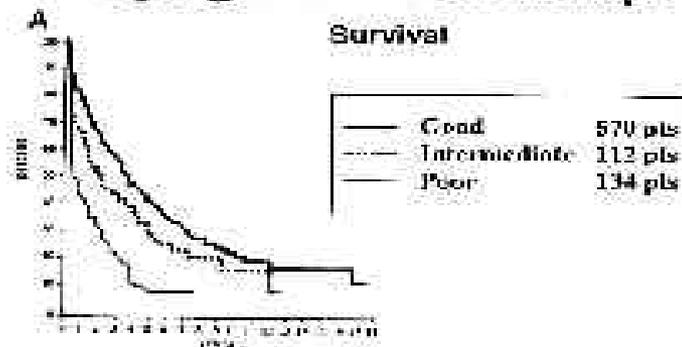
### International MDS Risk Classification



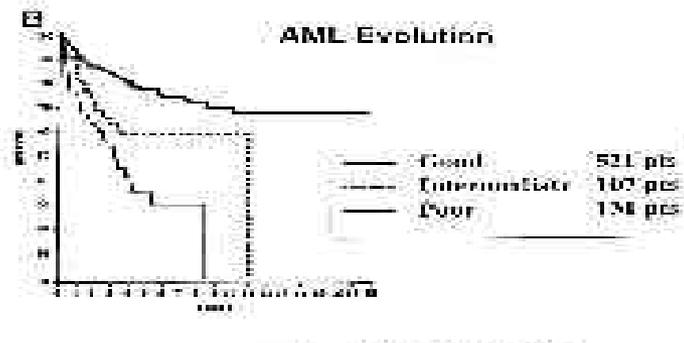
### AML Evolution



### Cytogenetic Risk Groups



### AML Evolution



# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## TRAITEMENT: Règles générales

- PRIMUM NON NOCERE
- **Apprécier l'évolutivité**
    - symptomatique : saignement, dyspnée, infection....
    - période d'observation : évolution des MO
  - **Soins de support :**
    - jusqu'à la survenue d'une complication liée à la cytopénie  
→ pronostic vital
    - inconvénients → réfractaire aux supports transfusionnels
  - **Traitements inutiles :**
    - ☞ **EVITER**
    - acide folique et vit B12 malgré la mégaloblastose dans la MO.
    - Fer même si GR hypochromes, car ferritine normale
    - Vit B6 : inefficace dans les MDS, à réserver aux ARS.
    - Les stéroïdes : risque infectieux

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Choix thérapeutiques

- Soins Palliatifs
- Thérapeutiques différenciantes
  - ➔ Aracytine, Aclarubicin
  - ➔ Interferon  $\alpha$  et  $\gamma$
  - ➔ acide rétinoïque
  - ➔ associations d'agents différenciants
- Thérapeutiques immunomodulatrices par les facteurs de croissance
  - ➔ EPO
  - ➔ G-CSF et GM-CSF
  - ➔ IL3
- Thérapeutiques suppressives
  - ➔ polychimiothérapie intensive
  - ➔ nouvelles drogues ?
- Thérapeutiques substitutives
  - ➔ allo et autogreffes



# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Facteurs de Croissance

- **Rationnel :**

La prolifération insuffisante des précurseurs hématopoïétiques dans la moelle des MDS peut être liée à :

- réponse diminuée aux facteurs de croissance
- production diminuée des CSF (anomalies du chromosome 5)
- rôle ds l'apoptose ?

- **Etudes in vitro :**

Réponse proliférative et différenciante des CSF sur les progéniteurs issus de MO de MDS.

- GM-CSF : fort potentiel prolifératif
- G-CSF : effet prolifératif + différenciant sur les CFU-GM

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## EPO

### • In vitro

#### ↳ population :

n = 14 MDS  
culture in vitro des CFU-E + EPO

#### ↳ Résultats :

- bonne réponse dans les AR et ARS
- mauvaise réponse : AREB, AREB T  
*Aoki I., Am. J. Haematol., Septembre 1990*

#### ↳ population :

n = 46 MDS

↳ Résultats : EPO serait inversement proportionnel au taux Hb et au % d'érythroblastes médullaires.

*Jacobs A., 1989*

#### ↳ population :

n = 20 MDS  
dosage EPO par RIA

#### ↳ Résultats :

- variation EPO pour un taux donné d'Hb.
- Pas de corrélation entre :
  - taux d'EPO
  - érythropoïèse médullaire

*Bowen DT., Eur. J. Haematol., Janvier 1990*

↳ Résultats très discordants

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## G-CSF et GM-CSF

- Conclusion des essais in vivo  
des CSF dans les MDS

### ↳ Avantages :

- ✂ ↗ franche des neutro, parfois durable
- ✂ ↘ des épisodes fébriles ???
- ✂ ↘ du rythme transfusionnel dans de rares cas.

### ↳ Inconvénients :

- ✂ ↗ des patients évoluant vers une LAM pendant ou au  
décours du traitement, mais rôle des CSF ?
- Aucun effet sur la thrombopénie

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Thérapeutiques suppressives

### ➤ Polychimiothérapie intensive

- Objectifs

- ↳ éradication du clone médullaire anormal.

- ↳ restauration d'une hématopoïèse normale

- ↳ RC médullaire et cytogénétique

- Population

Les MDS jeunes de type AREB, AREB T

Armitage JO 1981, Preisler HD 1984,

Tricot G. 1986, Fenaux P. 1991

- Chimiothérapie idem aux LAM

- ↳ combinaison de drogues avec Anthracyclines

- ↳ HD Aracytine

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Allo BMT

### ➤ Etude rétrospective de cohorte SFGM 80-98

➔ Allo BMT  $\pm$  MDS + LAM secondaires TTT  
Yakoub-Agha I., JCO Mars 2000

- Population :  
n = 31 MDS n = 39 LAM
- Résultats :  
24 RC  
46 évolutif  
OS 2ans30% EFS28%  
mortalité 42%
- facteurs dévaforable multivarié  
age > 37ans, sexe M, CMV+  
conditionnement intensif

➔ seul espoir de guérison..... Mini allo BMT à  
suivre++++

# Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

## Protocoles actuels du Groupe Français des Myélodysplasies

### ➤ MDS à « faible risque »

- 1 - EPO + G-CSF
- 2 - Essai phase II traitement immunosuppresseur  
SAL + CSA
- 3 - Amifostine  $200 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ semaines}$
- 4 - Chélateur de fer Defepirone (L1)  
en CI desferal  
 $50 \text{ mg/kg/j}$

Quid : Thalidomide ?

