

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.

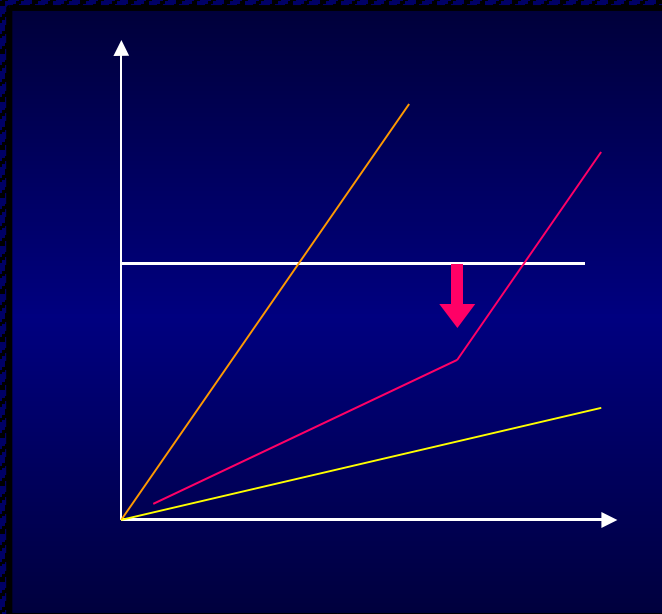
Nouvelle classification

- 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

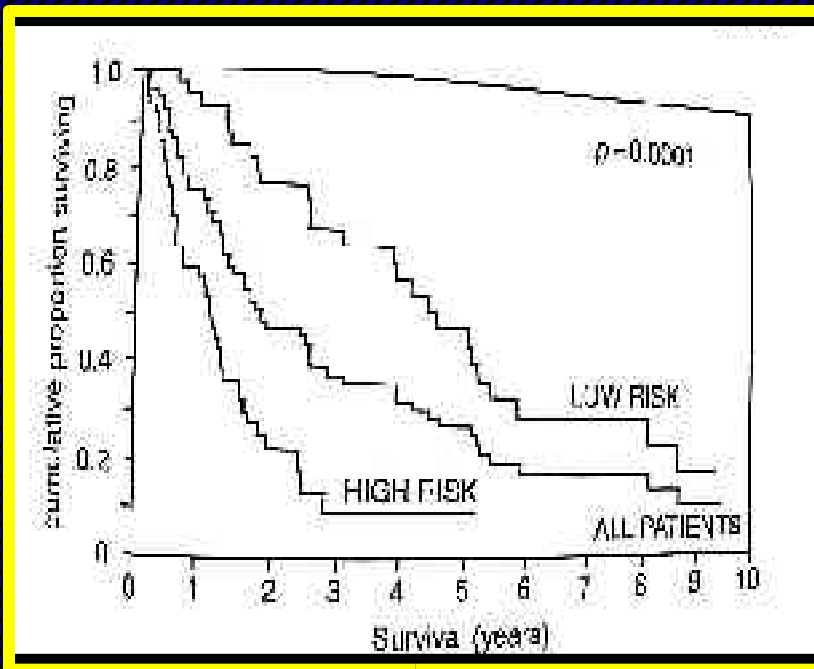
- **Bas risque** → AR / ARS
 - médiane de survie: 56mois
 - risque de TA : 10%
- **Haut risque**
 - AREB / LMMC
 - médiane de survie: 13mois
 - risque de TA : 50%

Pronostic selon la cytologie

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

Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

Pronostic (Score de Bornemouth)



- Score établi selon
 - % blastes médullaires
 - neutropénie < 1000/mm³ / > 2500
 - plaquettes < 40 000/mm³ / > 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/mm³
- 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
Blastose médullaire	< 5 %	5 - 10 %	-	11 - 20 %	21 - 30 %
Caryotype *	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic		
Cytopénie	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

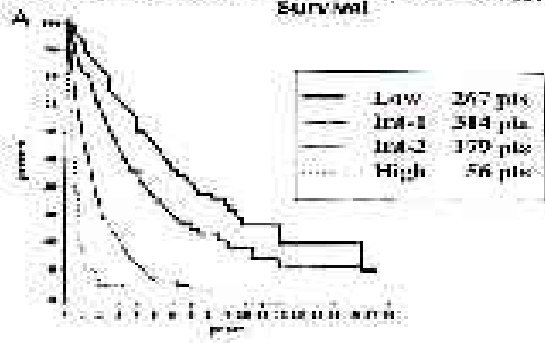
Score	Survie médiane
BON = 0	68 mois
INT-1 = 0,5 - 1	42 mois
INT-2 = 1,5 - 2	14 mois
Mauvais > 2	5 mois

Groupes
Pronostiques
(IPSS)

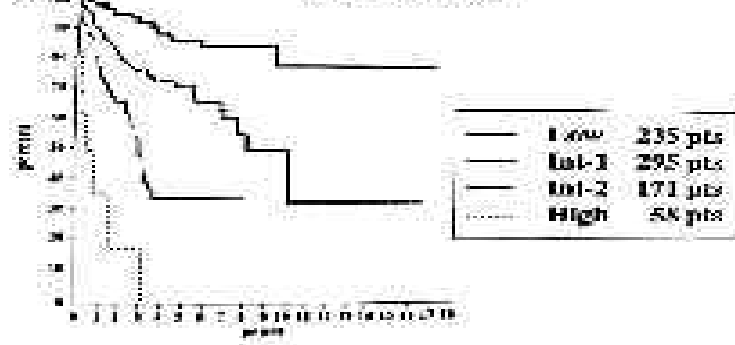
Pronostic

➤ International Prognostic Scoring System

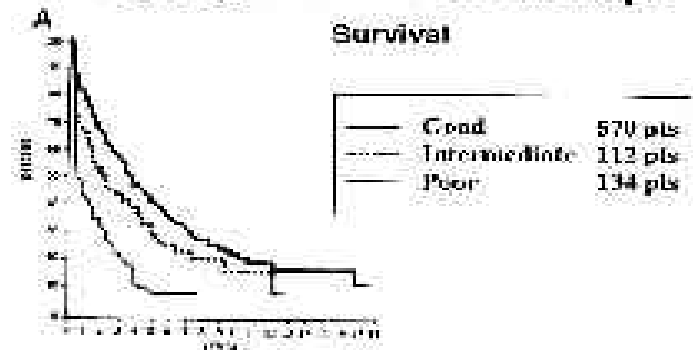
International MDS Risk Classification



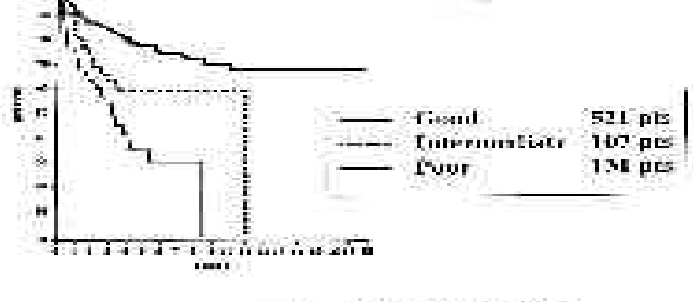
AML Evolution



Cytogenetic Risk Groups



AML Evolution



Myélodysplasies Cytopénie réfractaires

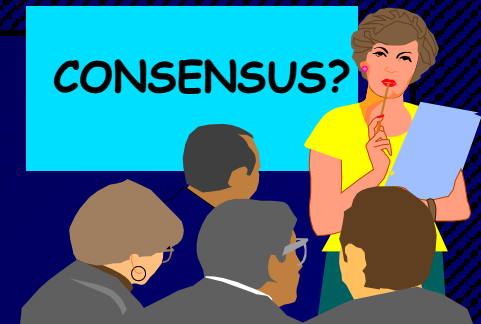
TRAITEMENT: Règles générales

- 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 α et γ
 - 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 mg/m² x 3 semaines
- 4 - Chélateur de fer Defepirone (L1)
en CI desferal
50 mg/kg/j

Quid : Thalidomide ?

