



REFERENTIEL TUNISIEN SUR LES SYNDROMES MYELOUDYPLASIQUES (SMD) DE L'ADULTE : DIAGNOSTIC, CLASSIFICATIONS ET TRAITEMENT

OCTOBRE 2016

Groupe de travail sur les « Syndromes Myélodysplasiques » :

Wijden El Borgi*, Bechir Achour, Hend Ben Neji, Sami Zriba, Amel Lakhal, Halima Snena, Hatem Belaaj, Choumous Kallel, Nejia Brahmi, Neila Ben Romdhane, Emna Gouider et Hela Ben Abid*.

I. Introduction :

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches pluriptentes. Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace responsable des cytopénies périphériques associées à une moelle de densité variable, le plus souvent normale ou augmentée. Les SMD évoluent dans environ 1/3 des cas en une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et constituent les plus fréquents des états préleucémiques chez l'adulte.

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100.000 personnes et par an. Leur étiologie est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation préalable d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques.

Ce texte est un référentiel tunisien inspiré d'ESMO clinical practice guidelines (2014) et du consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (mise à jour en 2015). Il précise les examens biologiques à effectuer, les classifications diagnostique et pronostique à appliquer et enfin le traitement à adopter dans les SMD.

II. Bilan diagnostique :

1. Données cliniques :

L'interrogatoire et l'examen clinique évalueront avant tout le retentissement des cytopénies :

- Retentissement clinique de l'anémie, notamment par rapport au taux d'Hb du patient, tenant compte également de son âge et des comorbidités fréquentes à cet âge (atteinte vasculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire principalement).
- Antécédents infectieux et leur gravité
- Antécédents et signes hémorragiques
- Ancienneté des cytopénies (notamment sur des numérations anciennes), permettant d'apprécier l'évolutivité du SMD
- Agents étiologiques : radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs, exposition professionnelle notamment au benzène ou à ses dérivés.
- Signes de pathologie dysimmunitaire associés (arthropathie à caractère inflammatoire, vascularite, polychondrite, colite inflammatoire etc.)
- Tuméfactions des organes hématopoïétiques superficiels
- Médicaments concomitants

2. Examens biologiques :

2.1. NFS avec taux des réticulocytes :

- Cytopénie isolée ou associées donnant un tableau de bi- ou pancytopénie.
 - Anémie <10g /dl
 - Neutropénie <1 800/mm³
 - Thrombopénie <100 000/mm³
- L'anémie est arégénérative souvent normo- ou macrocytaire.

2.2. Frottis sanguin :

La cytologie sanguine a une valeur d'orientation. Son analyse fine sur un frottis de bonne qualité après coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG) permet de rechercher les signes de dysplasie des trois lignées témoin de la dysérythropoïèse, de la dysgranulopoïèse et de la dysmégacaryopoïèse.

- **Dysérythroïèse:** anisocytose, poïkilocytose, hématies polychromatophiles, dacryocytes, ovalocytes, ponctuations basophiles et corps de Jolly.
- **Dysgranulopoïèse:** dégranulation, hypogranulation, hyposegmentation (anomalies de type pseudo-Pelger), anomalies de la condensation chromatinienne, hypersegmentation et vacuoles cytoplasmiques.
- **Dysmégacaryopoïèse:** anisocytose plaquettaire, macroplaquettes, plaquettes géantes, parfois micromégacaryocytes circulants.

Un décompte précis notamment des monocytes et des blastes sur au moins 200 cellules, et la recherche attentive d'un corps d'Auer sont nécessaires.

2.3. Myélogramme :

L'analyse cytologique du myélogramme est déterminante pour le diagnostic. Les deux paramètres importants sont le décompte des blastes et la quantification de la dysmyéloïèse. (Annexe)

Les blastes sont de taille moyenne à grande avec un rapport nucléocytoplasmique élevé. Les contours nucléaires sont souvent ovoïdes, mais peuvent être variés. La chromatine est fine, un nucléole peut être visible. Le cytoplasme est basophile sans archoplasme visible, la présence ou non de granulations azurophiles définit respectivement les blastes granulaires et agranulaires. La présence de corps d'Auer doit être recherchée. Il est également important, au cours des SMD, de différencier les blastes des promyélocytes dysplasiques.

Pour la quantification des dysplasies et compte tenu du fait qu'une hématopoïèse normale peut longtemps coexister avec une hématopoïèse clonale, l'OMS définit une lignée comme dysplasique lorsque les anomalies qualitatives sont observées sur plus de 10% des cellules de la lignée. Pour la lignée mégacaryocytaire, il faut observer au moins 30 mégacaryocytes et pour la lignée granulocytaire et érythroblastique, il faut compter au moins 200 cellules.

Le décompte des blastes doit être réalisé sur au moins 500 cellules ainsi que celui des précurseurs monocytaires s'ils sont présents.

L'étude cytologique des frottis médullaires s'attachera à évaluer le plus précisément possible:

- Le nombre des lignées atteintes.
- Le type d'anomalie morphologique.
- L'intensité de ces anomalies.
- Le décompte des blastes

2.4. Coloration de Perls :

C'est un examen indispensable au diagnostic permettant de rechercher les sidéroblastes en couronne et en déterminer leur pourcentage.

Les sidéroblastes en couronne (type III) sont définis par la présence de 5 grains ou plus sur au moins 1/3 du contour nucléaire. Un pourcentage $\geq 15\%$ est considéré comme positif. Les sidéroblastes de type I (moins de 5 grains) et de type II (plus de 5 grains sans répartition périnucléaire) ne sont pas comptés.

2.5. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

Elle n'est pas réalisée de façon systématique. Elle est indiquée dans les SMD à moelle pauvre et les SMD à faible risque.

Elle permet de préciser la richesse de la moelle, la présence d'une éventuelle myélofibrose, la recherche des ALIP (Abnormal Localization of Immatures Precursors) et des cellules CD34+.

2.6. Caryotype médullaire :

Il doit être systématique.

En cas d'échec (inférieur à 20 mitoses), il peut être utile de renouveler le prélèvement si ceci a des implications diagnostiques ou thérapeutiques pour le patient.

Après deux échecs consécutifs, il est important d'avoir recours à la **FISH** si cela peut avoir des implications diagnostiques ou thérapeutiques pour le patient.

Cet examen par FISH recherchera une monosomie 7, une trisomie 8 et au moindre doute une délétion 5q, du fait des implications pronostiques et parfois thérapeutiques de ces anomalies.

2.7. Autres examens :

- Examens nécessaires à éliminer une autre cause d'anémie : carence en fer, folates sériques, vitamine B 12 sérique, créatininémie, LDH, recherche d'un syndrome inflammatoire, TSH et sérologies VIH, hépatites B et C.

- Cytométrie de flux :

Son intérêt principal est la recherche du clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) dans les SMD hypoplasiques.

-**Ferritinémie** avant la mise en place d'un support transfusionnel, qui reste en routine le meilleur paramètre d'évaluation et de suivi de l'hémosidérose transfusionnelle.

-Typage HLA:

Le typage HLA du patient et de sa fratrie doit être systématique si une allogreffe (classique ou à conditionnement atténué) pouvant être une option thérapeutique à un moment ou un autre de l'évolution des SMD. Il est utile dans le cas où un traitement immunosuppresseur est envisagé, car la présence du HLA DR 15 semble un facteur favorable de réponse à ce traitement.

-Le phénotypage érythrocytaire est bien sûr indispensable

- Recherche de la mutation Jak2 :

Elle est proposée dans les SMD avec hyperplaquettose.

-Dosage sérique de l'érythropoïétine (EPO)

III. Classification des SMD :

Il est recommandé de classer les patients selon la classification **OMS 2016** (tableau 1). Il ne faut plus utiliser la classification FAB, ni la classification OMS 2001 ou 2008.

Il faut se rappeler cependant que, les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) et les anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation (AREB-T) sont éliminées du cadre des SMD.

L'édition 2016 de la classification des tumeurs hématologiques est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique qui sont apparues depuis 2008. Elle définit les différents sous types suivant :

- **SMD sans Ring Sideroblasts (RS) :**

- ***SMD avec dysplasie unilignée : SMD - SLD***

- 1 ou 2 cytopénies

- 1 seule lignée myéloïde dysplasique

- Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer)

- ***SMD avec dysplasie multilignées : SMD - MLD***

- 1 à 3 cytopénies

- 2 ou 3 lignées myéloïdes dysplasiques

- Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer)

Remarques: Dans ces 2 catégories: les anomalies cytogénétiques sont présentes ou non et s'il existe des critères définissant un SMD avec del(5q) : classer en SMD avec délétion 5q isolée.

- **SMD avec Ring Sideroblasts (RS) ≥ 15% (ou ≥ 5% si mutation SF3B1 présente) :**

- ***SMD – RS avec dysplasie unilignée : SMD - RS - SLD***

- ***SMD – RS avec dysplasie multilignées : SMD - RS - MLD***

- Hormi les RS, mêmes critères de diagnostic que ceux des SMD sans RS

- **SMD avec délétion 5q isolée :**

- 1 ou 2 cytopénies

- 1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques

- Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer)

- RS : absents ou présents, quel que soit le nombre

Anomalies cytogénétiques : del(5q) isolée , ou associée à 1 seule anomalie additionnelle, sauf monosomie 7 ou del(7q)

▪ **SMD avec Excès de Blastos (SMD – EB) :**

➤ **SMD – EB 1**

1 à 3 cytopénies

0 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques

Blastes : 2 - 4% dans le sang **ou** 5 - 9% dans la MO (et absence de corps d'Auer)

Anomalies cytogénétiques: quelles qu'elles soient (présentes ou absentes)

➤ **SMD – EB 2**

1 à 3 cytopénies

0 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques

Blastes : 5 - 19% dans le sang ou 10 - 19% dans la MO, **ou** présence de corps d'Auer

Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient (présentes ou absentes)

▪ **SMD inclassables (Unclassifiable) (SMD – U) : 3 catégories**

➤ **Avec 1 % de blastos dans le sang**

1 à 3 cytopénies

1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques

RS : absents ou présents (nombre indifférent)

Blastes : 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (**et** absence de corps d'Auer)

Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient

➤ **Avec dysplasie unilignée et pancytopénie**

3 cytopénies et 1 seule lignée myéloïde dysplasique

RS : absents ou présents (nombre indifférent)

Blastes < 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (**et** absence de corps d'Auer)

Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient

➤ **Du fait de la découverte d'une anomalie cytogénétique associée aux SMD**

1 à 3 cytopénies

0 lignée myéloïde dysplasique

RS : absents ou < 15 %

Blastes < 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer)

Anomalies cytogénétiques : au moins l'une de celles qui sont associées aux SMD (Tableau 2).

▪ **Cytopénies réfractaires de l'enfant (entité provisoire)**

1 à 3 cytopénies

1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques

RS : absents

Blastes < 2 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer)

Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient

Remarques :

- Cytopénies : Hémoglobine <10 g/dL, N° PLT <100 G/L, Neutrophiles < 1.8 G/L, Monocytes < 1G/L.

- Seuil de blastes à 1% : doit avoir été signalé à au moins 2 occasions distinctes.

Difficultés du diagnostic (OMS 2016) :

- **% de blastes/myéloblastes** : Blastes sans différenciation et myéloblastes (même morphologie mais avec quelques fines granulations) sont équivalents. On inclut dans le décompte des « blastes » les monoblastes et les promonocytes, mais on exclut les proérythroblastes. La détermination précise est indispensable au classement des SMD. Si 1% blastes : doit avoir été vérifié dans 2 circonstances différentes ;

- **% d'érythroblastes par rapport aux blastes** : La référence au % de blastes pour 100 cellules non érythroblastiques est totalement supprimé. La modification majeure est qu'une bonne partie des érythroleucémies (LAM6-FAB) se reclasse parmi les SMD – EB. (Tableau 3)

Tableau N°1 : Classification OMS 2016 des SMD

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias*	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/<5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1-3	≥15%/≥5%†	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	del(5q) alone or with 1 additional abnormality except -7 or del(7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
with 1% blood blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1%,‡ no Auer rods	Any
with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15%§	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

*Cytopenias defined as: hemoglobin, <10 g/dL; platelet count, <100 × 10⁹/L; and absolute neutrophil count, <1.8 × 10⁹/L. Rarely, MDS may present with mild anemia or thrombocytopenia above these levels. PB monocytes must be <1 × 10⁹/L

†If *SF3B1* mutation is present.

‡One percent PB blasts must be recorded on at least 2 separate occasions.

§Cases with ≥15% ring sideroblasts by definition have significant erythroid dysplasia, and are classified as MDS-RS-SLD.

Tableau N°2: Anomalies cytogénétiques préemptives de SMD en l'absence de dysplasies morphologiques significatives selon OMS 2016

Cytogenetic abnormalities
Complex karyotype (3 or more abnormalities)
Unbalanced abnormalities
-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
Balanced abnormalities
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

Tableau N°3: Approche diagnostique des néoplasies myéloïdes quand le Nb d'érythroblastes dépasse 50% du total des cellules nucléées de la MO

BM erythroid precursors	Myeloblast % of all cells in BM (or PB)	Prior therapy?	Recurring WHO genetic abnormality?	Meets criteria for AML-MRC?	Fourth edition diagnosis	Updated fourth edition diagnosis
≥50%	NA	Yes	NA	NA	Therapy-related myeloid neoplasm	Therapy-related myeloid neoplasm
≥50%	≥20%	No	Yes	NA	AML with recurring genetic abnormality	AML with recurring genetic abnormality
≥50%	≥20%	No	No	Yes	AML with myelodysplasia-related changes	AML with myelodysplasia-related changes
≥50%	≥20%	No	No	No	AML, NOS, acute erythroid leukemia (erythroid/myeloid type)	AML, NOS (non erythroid subtype)
≥50%	<20%, but ≥20% of nonerythroid cells	No	No*	NA	AML, NOS, acute erythroid leukemia (erythroid/myeloid subtype)	MDS†
≥50%	<20%, and <20% of nonerythroid cells	No	No*	NA	MDS†	MDS†
>80% immature erythroid precursors with ≥30% proerythroblasts	<20%	No	No*	NA	AML, NOS, acute erythroid leukemia (pure erythroid type)	AML, NOS, acute erythroid leukemia (pure erythroid type)

AML-MRC, acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes; NA, not applicable.

*Cases of AML t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1, AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 or APL with PML-RARA, may rarely occur in this setting with <20% blasts and those diagnoses would take precedence over a diagnosis of AML, NOS, or MDS.

†Classify based on myeloblast percentage of all BM cells and of PB leukocytes and other MDS criteria.

IV. Classification pronostique :

Déterminer le pronostic des SMD est un préalable à toute décision thérapeutique.

De nombreux scores pronostiques des SMD sont rapportés dans la littérature. Il est actuellement recommandé d'utiliser le score Revised International Prognostic Scoring system (IPSS-R) dans le but d'améliorer le score IPSS et pour pallier à ses limites. Tableau N°4

Les principaux changements de l'IPSS-R par rapport au score IPSS sont:

- Définition de nouvelles catégories pour les blastes médullaires: avec division de la catégorie de blastes <5% en 0%-2% et >2%-<5% et regroupement de tous les patients avec blastes >10%-30% dans une même catégorie.
- Définition de 16 anomalies cytogénétiques spécifiques contre 6 et de 5 sous-groupes pronostiques contre 3. Une nouvelle classification cytogénétique se basant sur celle de Schanz et al a été adoptée (Tableau N°5)
- Meilleure précision de la sévérité des cytopénies.

Tableau N°4: Score pronostique IPSS-R

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4	
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire		Défavorable	
Blastes médullaires%	≤2		>2%-<5%		5%-10%		>10%	
Hémoglobine	≥10		8-<10		<8			

Plaquettes	≥100	50-<100	<50
Neutrophiles	≥0.8	<0.8	

Groupe de risque	Score
Très faible	≤ 1.5
Faible	> 1.5_3
Intermédiaire	> 3-4.5
Elevé	>4.5-6
Très élevé	>6

Tableau N°5: Nouvelle stratification cytogénétique selon Schanz et al.

Groupe pronostique	Anomalie cytogénétique	Survie médiane (mois)
Très Favorable	-Y, 11q-	61
Favorable	Normal Une seule anomalie : 5q-, 12p-, 20q- Deux anomalies : 2anomalies incluant 5q-	49
Intermédiaire	Une seule anomalie : +8, 7q-, +19, i(17q) Toute autre anomalie isolée ou double (clones indépendants)	26
Défavorable	Une anomalie : -7, inv(3)/t(3q)/del(3q) Deux anomalies incluant -7/del(7q) Complexe : 3anomalies	16
Très défavorable	Complexe > 3anomalies	6

V. Le traitement des SMD :

A. Approches générales :

A.1. Le traitement symptomatique dit de support :

- Transfusion en concentrés globulaires phénotypés si possible déleucocytés : proposés aux patients présentant un taux d'Hb<8g/dl. Les protocoles transfusionnels doivent être réalisés en hôpital de jour et optimisés afin de maintenir un taux d'Hb>10g/dl.

- Antibiothérapie à large spectre en cas d'infection neutropénique.
- Transfusion en concentrés plaquettaires standards ou issus d'aphérèse en cas de symptomatologie hémorragique et jamais en prophylactique.

A.2. Allogreffe des cellules souches hématopoïétiques :

Elle reste à ce jour la seule thérapeutique potentiellement curative. Nous discuterons au cours de ce consensus les indications de l'allogreffe et ses possibilités de réalisation dans notre pays selon le risque de gravité, l'âge et l'existence ou non d'un donneur HLA identique.

A.3. Traitements spécifiques des SMD :

Ils visent essentiellement à corriger les cytopénies et sont proposés en 1^{ere} ligne de traitement. Schématiquement, ils pourraient améliorer la survie des patients à haut risque et ralentir l'évolution vers la LAM.

B. Le traitement des SMD dit de faible risque :

- Le risque de progression vers la LAM est classiquement faible et la survie des patients est actuellement plus longue que chez les patients à haut risque. Le but du traitement est de corriger la ou les cytopénies et donc d'améliorer la qualité de vie.
- Les patients asymptomatiques ne doivent pas être traités mais régulièrement surveillés.
- L'allogreffe doit être discutée chez les patients à IPSS-R au moins intermédiaire avec des cytopénies graves malgré un traitement de première ligne, ou encore en cas d'une fibrose médullaire d'emblée importante (≥ 2) à l'histologie médullaire.
Cependant, cette alternative thérapeutique ne peut être proposée qu'aux patients jeunes disposant d'un donneur HLA identique. Le moment de la réalisation de la greffe est généralement différé chez ces patients.
- Les médicaments spécifiques :

- **L'érythropoïétine (EPO):**

EPO alpha ou beta 30-60 UI/semaine

Darbepoietine 150 à 300µg/semaine

Les réponses érythroïdes sont fréquentes (50-60%) chez les patients dont le taux d'EPO endogènes <500 U/l, ayant un taux d'Hb ≥ 8g/dl et dont la transfusion dépendante est faible voire absente.

Les réponses sont obtenues au bout de 12 semaines et le traitement doit être ajusté de façon à maintenir le taux d'Hb entre 10.5 et 12g/dl.

L'addition des G-CSF faible dose (2 à 3 injections/semaine) améliore l'effet des EPO dans 20% des cas.

En Tunisie, nous ne disposons actuellement que d'une seule présentation d'érythropoïétine (rHu EPO 2 000 UI et 4 000 UI) dont la seule indication octroyée par l'AMM tunisienne est le patient insuffisant rénal en hémodialyse ou en dialyse péritonéale.

L'utilisation de cette présentation nécessiterait plusieurs injections par semaine mais surtout expose au risque d'utilisation hors AMM.

- **Le Lenalidomide (LENA):**

Les patients SMD del 5q transfuso-dépendant ou non répondent dans environ 70% des cas au LENA.

LENA est indiquée essentiellement chez les patients présentant une del 5q isolée mais aussi chez les patients chez qui la del 5q est associée à une seule anomalie cytogénétique autre que les anomalies du chromosome 7 (2016).

Les travaux récents montrent que le LENA permet d'améliorer la survie et les patients présentant une AREB1 ou AREB2 avec anomalie 5q- en associant avec les agents hypométhylants ou en « Bridge » vers l'allogreffe.

La recherche de la mutation P53 (présente chez 20% des patients) et qui prédit d'une non réponse au LENA ne peut être faite que par biologie moléculaire et n'est pas réalisée en Tunisie.

Le LENA doit être prescrit initialement à la dose de 10mg/j, 3semaines/mois.

Les neutropénies et/ou les thrombopénies importantes sont fréquentes nécessitant une surveillance hebdomadaire de la NFS et la modulation de la posologie (arrêt, administration des CSF,

antibiotiques si neutropénie fébrile, recours à des posologies de 5 mg/j voire à 10mg un jour/2).

La durée du traitement est au minimum de 8 mois. Les réponses cytogénétiques sont élevées (70% des cas) aussi bien chez les patients présentant une del 5q- isolée que chez ceux ayant à une autre anomalie cytogénétique associée hormis celles du chromosome 7. Le traitement doit être prescrit au moins pendant 8 cycles et maintenu chez les répondeurs. La médiane de la réponse hématologique est de 2 ans et demi.

▪ **Le thalidomide :**

Son utilisation chez les sujets âgés est généralement très mal tolérée. La posologie ne doit excéder 100mg/j. Il peut être efficace sur la lignée érythroïde (30% de réponse globale) mais on ne note aucune efficacité sur la neutopénie et la thrombopénie.

▪ **Le traitement immunosuppresseur :**

(Sérum antilymphocytaire ±ciclosporineA)

Les meilleurs résultats sont rapportés chez les patients âgés de moins de 60 ans présentant au moins 2 cytopénies, sans excès de blastes médullaires avec un caryotype normal ou une trisomie 8 isolée et une hypo-cellularité médullaire, la présence de HLA DR15 et d'un petit clone HPN asymptomatique.

▪ **Les androgènes :**

Le danazol à la dose de 400 à 600mg/j permet d'obtenir des réponses essentiellement plaquettaire dans 30% des cas, plus rarement érythroïdes. Son prescription chez les patients SMD à faible risque avec particulièrement des cytopénies multilignées, paraît justifiée en absence de contre indications (tumeur androgéno-dépendante, thrombose....).

▪ **Agents hypométhylants :**

En particulier par l'utilisation de l'Azacitidine (VIDAZA) Per os.

20-40% d'indépendance transfusionnelle mais aussi des réponses plaquettaires.

▪ **G-CSF :**

Uniquement de courte durée chez des patients neutropénique, en cas de traitement par le LENA.

- **Analogues du récepteur de la thrombopoéitine (TPO) :**

(Romiplostim, Eltrombopag)

Ils sont uniquement en essai clinique.

Les réponses plaquettaires sont importantes (55% des cas).

Il existe un risque d'augmentation du taux des blastes médullaires.

C. Le traitement des SMD dit de ' haut risque' :

Le traitement vise à prolonger la survie des patients et à retarder la survenue de la LAM.

- **L'allogreffe des cellules souches :**

Il est le seul traitement curatif. Elle ne peut être proposée actuellement en Tunisie qu'aux patients âgés de moins de 50 ans et disposant d'un donneur intra familial. Le type de conditionnement doit être discuté en fonction de l'âge et des comorbidités.

L'utilisation de conditionnement d'intensité réduite et le recours à des donneurs intrafamiliaux haplo identiques pourraient être développés dans les années à venir.

L'utilisation ou non d'un traitement cytoréducteur avant l'allogreffe est toujours discuté. De façon générale, l'attitude peut être nuancée en fonction de la blastose initiale et des données de la cytogénétique :

- Les patients ayant une blastose médullaire faible entre 5-10% doivent être proposés directement à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- Les patients présentant une blastose médullaire $\geq 10\%$ doivent bénéficier d'une réduction blastique en préalable afin de prévenir les rechutes. Chez les patients présentant un caryotype défavorable, le recours aux agents hypométhylants semble préférable qu'aux chimiothérapies intensives. En cas de caryotype favorable, l'utilisation de chimiothérapie intensive type LAM permet d'obtenir des taux de rémission cytologique de plus de 50% avant l'allogreffe.

- Pour les patients non éligibles à l'allogreffe de part leur âge ou la non disponibilité d'un donneur HLA identique :

- **La chimiothérapie intensive de type LAM** sans bridge vers l'allogreffe. Elle doit être limitée aux patients âgés de moins de 60-65 ans, en particulier en AREB et présentant un caryotype normal ou du moins non défavorable. Des taux de réponses avoisinant les 40-60% sont possibles avec des durées de réponses courtes. La chimiothérapie intensive type LAM est toxique chez les patients à caryotype défavorable et doit être évitée.
- **Les agents hypométhylants :**

En Tunisie, nous ne disposons que de l'Azacitidine qui est le traitement de référence des SMD haut risque non éligible à l'allogreffe. Cette indication s'étend au SMD/LAM (ancien AREBt), LMMC type 2 et probablement au LAM du sujet âgé non éligible à une chimiothérapie intensive. L'administration est facile par voie sous cutanée en centre spécialisé. Le schéma de référence est la posologie de 75mg/m²/j 7j (1 cycle) ou 75mg/m²/j de j1 à j5 puis j8 pour éviter les injections du Week End. Les réponses sont tardives après 4 cycles.

La plupart des réponses hématologiques (transfusion indépendance, amélioration des cytopénies) sont corrélées à une augmentation de la survie des patients (médiane de survie est de 48 mois). Les réponses médullaires (disparition de la blastose et des anomalies cytogénétiques) sont plus rares. Les patients en réponse doivent être traités jusqu'à réévolution vers le LAM.

Le traitement est généralement conduit en ambulatoire, cependant des NFS hebdomadaires sont indispensables afin de détecter des aggravations de la neutropénie essentiellement. Des hospitalisations pour des complications infectieuses et le recours au GCSF sont parfois nécessaires. Le patient doit être averti de ces contraintes avant la mise en route du traitement.

- **L'aracitine** : à faible dose 20mg/m²/j tous les 10j ou 15j/ mois. Le taux de réponse partielle peut atteindre même 20% chez les patients présentant un caryotype normal. Les durées des réponses sont courtes de 3 mois à 12 mois. Ce traitement n'est pas un traitement de référence dans les SMD haut risque, il est plutôt préconisé chez les patients ne pouvant pas ou refusant de suivre un protocole par les agents hypométhylants.

D- Réponses au traitement :

Elles ne peuvent être évaluées que chez les patients ayant bénéficié d'un traitement spécifique.

Les réponses doivent être définies selon les critères de l'IWG 2006.

- Rémission complète
- Rémission partielle
- Rémission médullaire
- Rémission cytogénétique
- Amélioration hématologique :
 - Amélioration de l'anémie
 - Amélioration de la thrombopénie
 - Amélioration de la neutropénie
 - Amélioration de la monocytose
- Malade stabilisé
- Echec
- Progression en LAM

E- Traitement des SMD en échec, en progression , ou en rechute:

- Classification OMS
- Calcul des scores pronostiques
- Propositions d'un traitement selon les nouvelles données (agents hypométhylants ??, allogeffe)

F- La chélation martiale :

La surcharge martiale a un rôle toxique sur le foie, les glandes endocrines et le cœur.

La surcharge martiale doit être appréciée par :

- La ferritinémie sérique
- L'IRM cardiaque et hépatique chez les patients candidats à l'allogreffe de cellules souches.

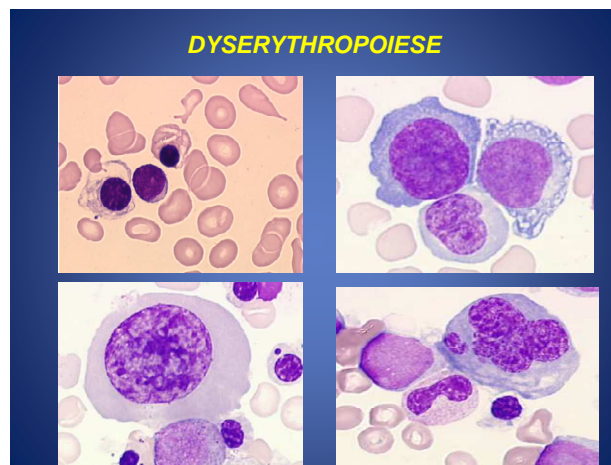
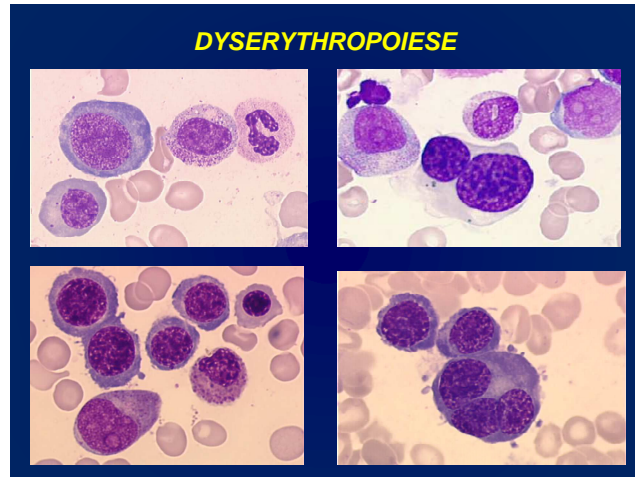
La chélation martiale doit être indiquée :

- Chez les patients faible risque ou en réponse aux agents hypométhylants et donc avec une espérance de vie > 2 ans et dont la ferritinémie >1500ng/ml.
- Chez les patients candidats à l'allogreffe de cellules souches si ferritinémie >1000ng/ml.

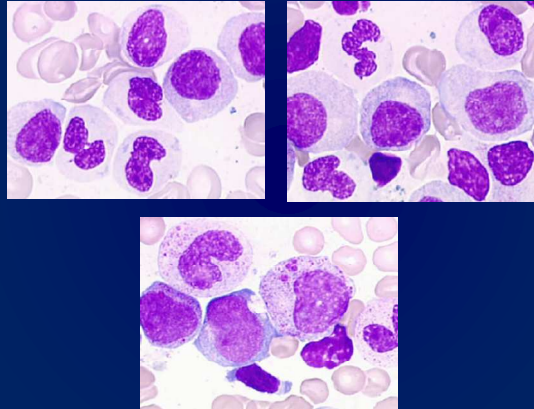
Deux types de chélation peuvent être utilisés :

- Deferoxamine (desferal) par voie parentérale donc difficile à administrer chez des patients âgés et traités essentiellement en ambulatoire.
- Deferasirox Per os présent surtout des effets secondaires de type digestif et d'insuffisance rénale.

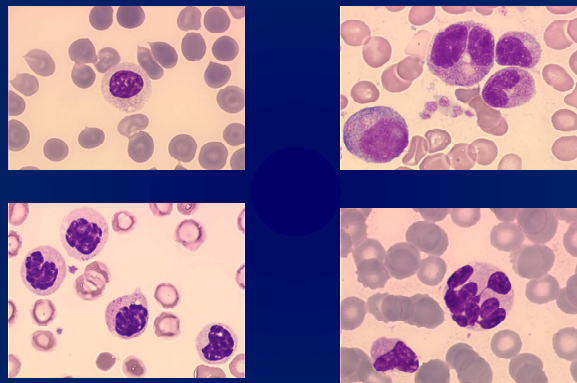
Annexe



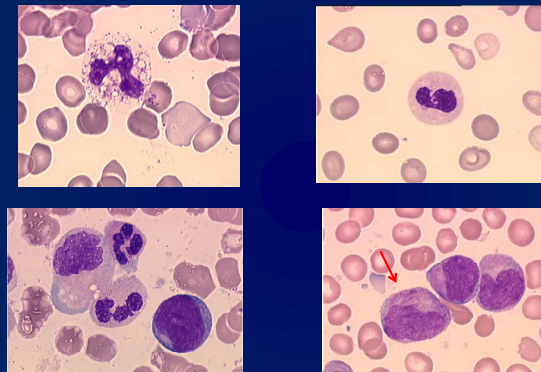
DYSGRANULOPOIESE



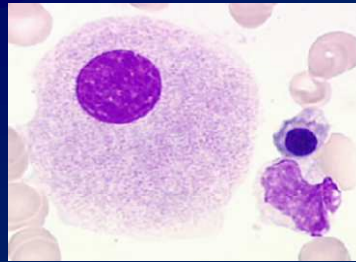
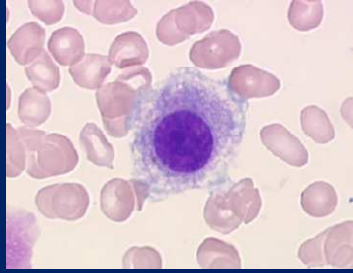
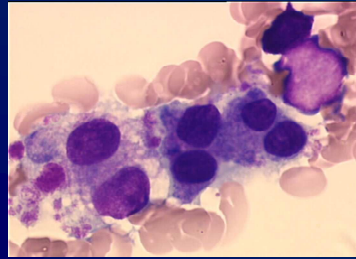
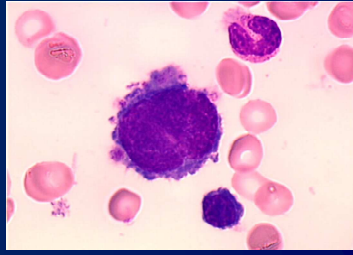
DYSGRANULOPOIESE



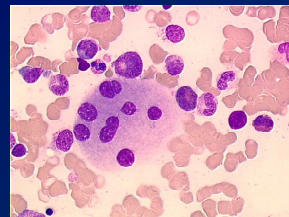
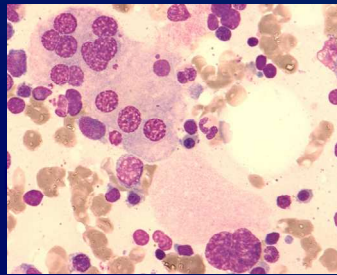
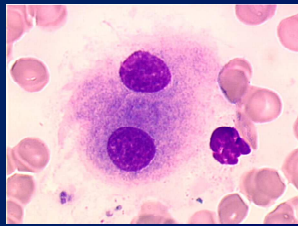
DYSGRANULOPOIESE



DYSMEGACARYOPOIESE



DYSMEGACARYOPOIESE



Décompte des blastes:

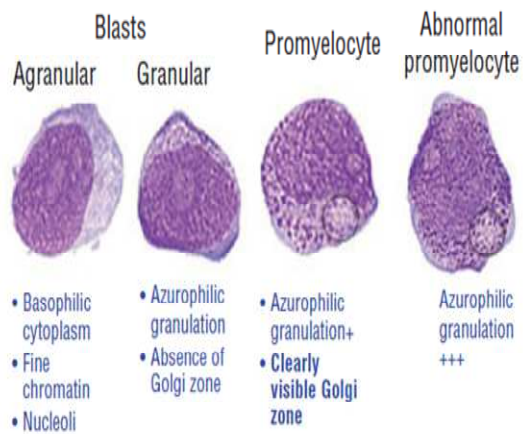
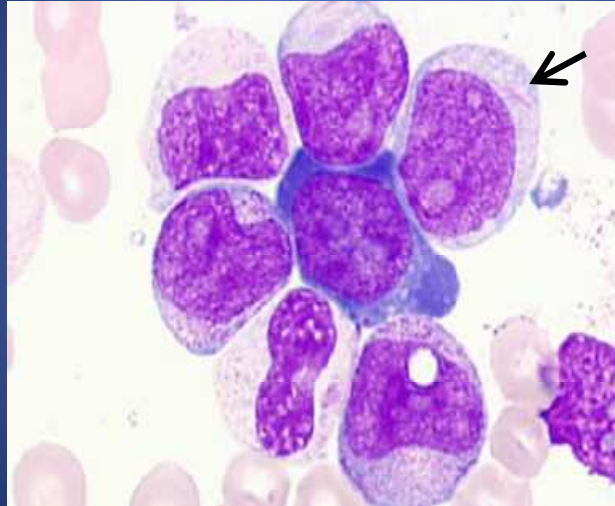


Figure 1. Blasts, promyelocytes, abnormal promyelocytes.