

Syndromes myélodysplasiques: l'essentiel pour l'interniste généraliste

Sara Mach-Pascual, FMH hématologie et médecine interne,
centre d'oncologie et d'hématologie, Clinique des Grangettes

Yves Jackson, médecine adjoint agrégé, SMPR

Monsieur A. 68 ans

- Suspicion de dermohypodermite du MID
- Imprimeur, célibataire, sevrage tabac (45 UPA), OH (25 U/semaine)
- Connus pour
 - Cardiopathie ischémique avec STEMI en 2014, FEVG conservée
 - HTA
 - Stéato-hépatite type NASH
 - Coxarthrose modérée
- TTT habituel
 - Aspirine 100mg/j
 - Metoprolol 50mg/j
 - Lisinopril 5 mg/j
 - Diclofénac retard 75mg en réserve

Bilan initial

| | J1 | norme |
|------------------|-----|---------|
| Hb (g/l) | 112 | 140-180 |
| MCV (fl) | 101 | 82-98 |
| MCHC (g/l) | 318 | 320-360 |
| Leuco (G/l) | 6.1 | 4-11 |
| Neutrophiles (%) | 32% | 33-80 |
| Plaquettes (G/l) | 372 | 150-350 |
| CRP (mg/l) | 88 | 0-10 |

- Mis sous amoxicilline/clavulanate
- Bonne évolution
- Suivi irrégulier

3 ans plus tard

- 2 épisodes d'infection cutanée
- Asthénie, sudations nocturnes
- Perte 2kg
- Hb 97 g/l, MCV 104
- Neutrophiles 1.5 G/l
- Plaquettes 140'000 G/l
- Anémie macrocytaire et neutropénie
 - Quelles investigations ?

Bicytopénie



Centrale ou périphérique?...

*....that's **the**
question*

Éléments cliniques

Baisse de l'EG:

Poids, appétit, EF, transpirations nocturnes...

Race

Comorbidités et leurs ttt

Status:

Adénopathies

Hépatomégalie

Splénomégalie

Périphérique?

- Infectieux (viral)
- Racial (neutropénie)
- Médicamenteux (1 lignée)
- Hypersplénisme (sur hépatopathie)
- Autoimmune primaire ou secondaire (1-2 lignées)

Souvent mixte (>1 mécanisme)

Centrale?

- Anémie inflammatoire, rénale
- Cytopénie:
- Carence vitaminique: B12, acide folique
- Médicament: Chimiotht, immunosuppresseurs, antiTBC, antiviraux (HIV), ABT
- Toxique
- Clonale: SMD/LMA
- AA/PNH
- Infiltration médullaire: Lymphome/MM, métastases, TBC, sarcoidose, champignons

Bilan étiologique

- Anamnèse ciblée: **asthénie**
- Examen clinique → **normal**

- Bilan sanguin rénal, hépatique, inflammatoire → **normal**
- Bilan martial et vitaminique → **normal**
- TSH → **normal**
- Immunologique à minima ou selon clinique → **normal**
- Sérologies virales HIV, HCV, HBV + selon clinique → **normal**
- FSC et frottis sanguin

Éléments sur la FS

- GR:
MCV, MCHC, réticulocytose, morphologie des GR, érythroblastes
- GB:
Signes de dysplasie des neutrophiles, myélémie, blastes
- Plaquettes:
Plaquettes dégranulées, noyaux de mégacaryocytes

Morpho des GR: anisopoïkylocytose

Macrocytes, macro-ovalocytes

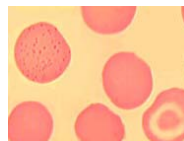
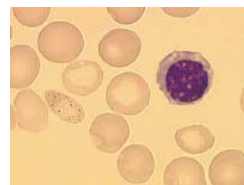
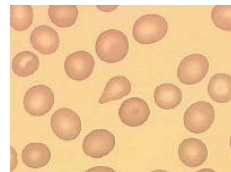
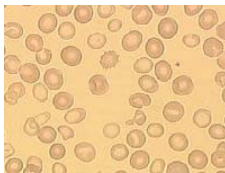
Poïkylocytose:
larmes, fragments,
elliptocytes

Double population

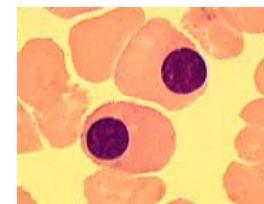
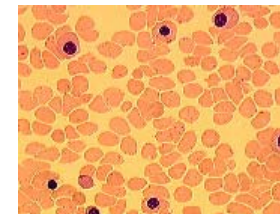
Polychromasie

Erythroblastes

Ponctuations basophiles

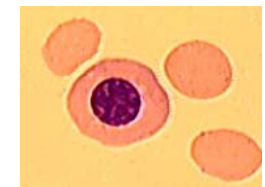


Morpho des GR: Erythroblastémie

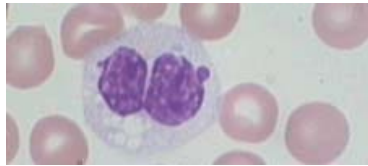


Erythroblastes acidophiles

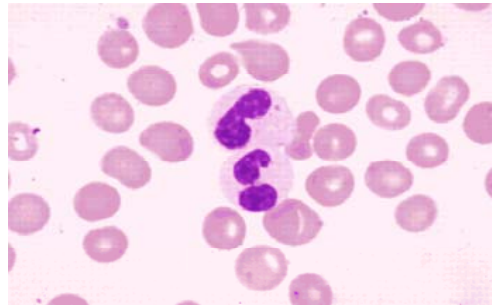
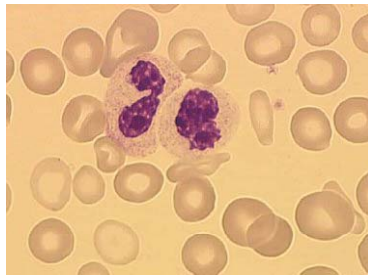
Mégaloblaste acidophile



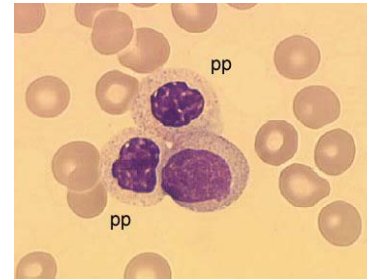
Morpho des neutrophiles



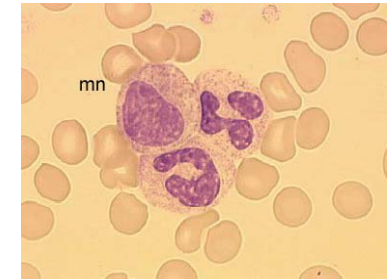
- Neutrophiles:
- Hypogranulaires
 - Hyposegmentés



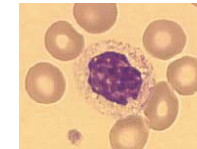
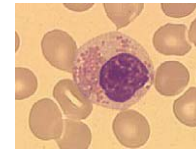
Myélémie



Anomalie de Pelger-Huet

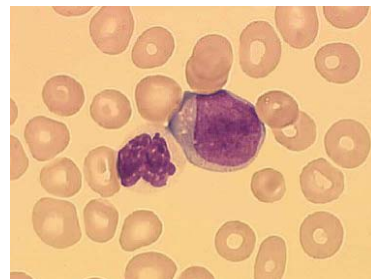
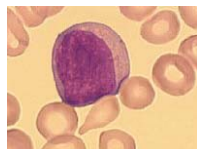
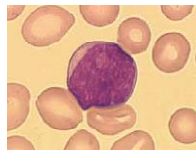


Myélocyte



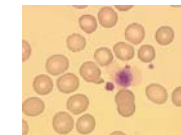
Frottis sanguin: blastes

Blastes circulants

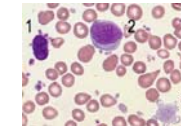


Morpho des thrombocytes

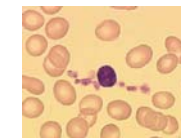
Anisocytose plaquettaire



Plaquettes géantes



Plaquettes dégranulées



Tr. fct plaquettaire

Suspicion origine centrale → Bilan médullaire

Aspiration de sang médullaire:

- Médullogramme
- Cytométrie de flux
- Cytogénétique



Biopsie osseuse

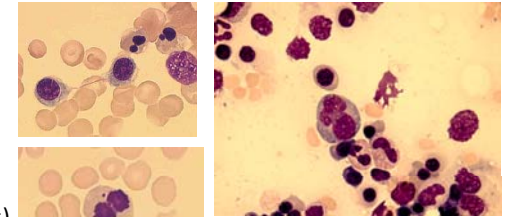


Médullogramme: dysérythropoïèse

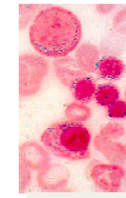
Hyperplasie érythroïde

Macro-mégaloblastose

Anomalies du noyau
(binucléation, ponts, fragments)



Coloration du fer:
Sidéroblastes en couronne
(ring-sideroblasts)

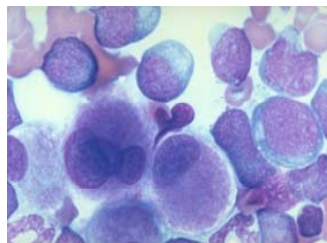
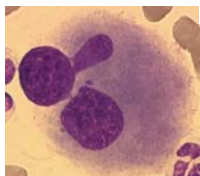
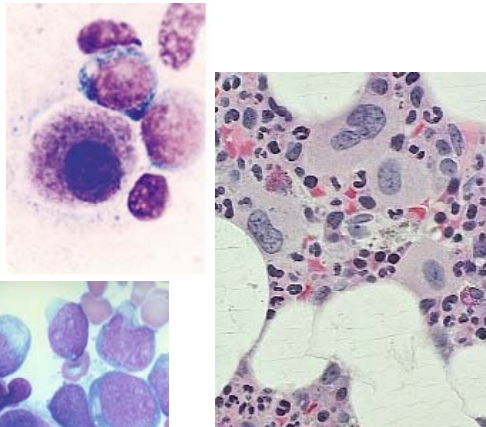


Médullogramme: dysmégacaryopoïèse

Micromégacaryocytes

Mégacaryocytes hypolobulés

Fragments nucléaires



+ Altération de la fonction
des plaquettes

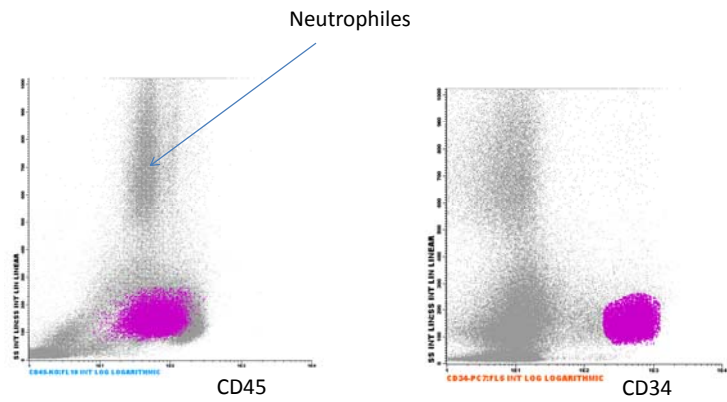
Cytométrie de flux

Permet de

- Faire défilier des particules, molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau laser en les comptant
- Les caractériser par des anticorps couplés à une molécule fluorescente

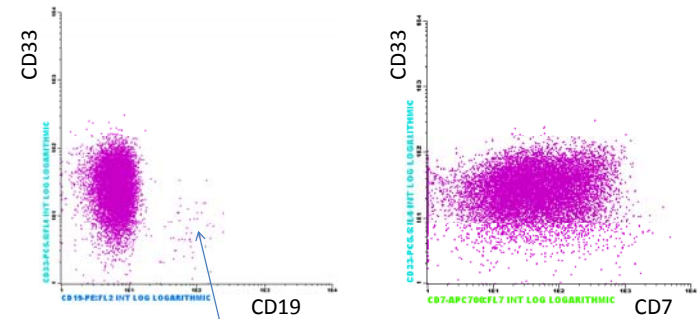
Utilisée pour le diagnostic/ le suivi thérapeutique de différentes affections.

SMD AREB 1



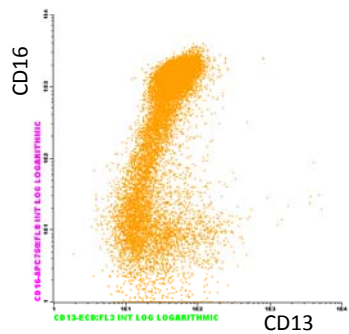
Augmentation du nombre de blastes CD34pos à 5% de la cellularité

Analyse détaillée des cellules CD34+:
Il s'agit de précurseurs myéloïdes, CD33pos, avec une expression aberrante du marqueur CD7 (marqueur des lymphocytes T)



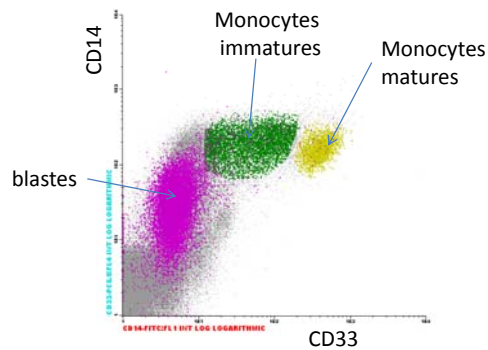
Blastes CD19pos, normales

Analyse de la maturation myéloïde



Une maturation conservée avec expression progressive des marqueurs CD13 et CD16

Analyse de la maturation monocytaire



Déviations gauches de la maturation monocytaire avec présence de nombreux précurseurs

Anomalies cytogénétiques

= « Marqueur »

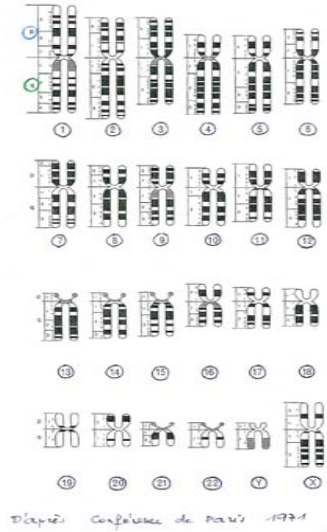
Preuve de la clonalité

Détermine l'agressivité du SMD

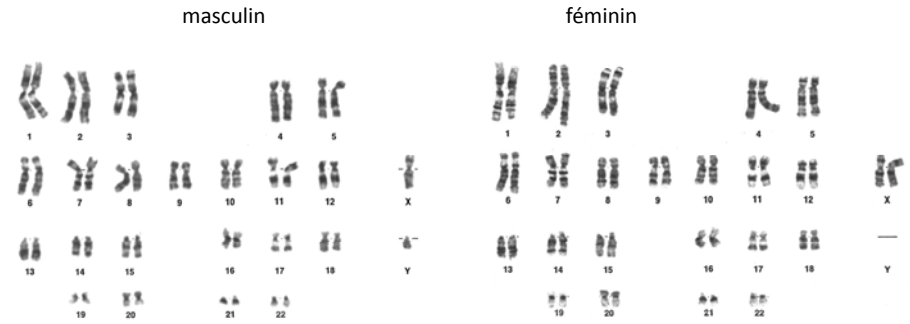
50% ds SMD primaires, 80% ds SMD secondaires

Souvent perte/gain matériel chromosomique

Cytogénétique: Nomenclature internationale



Caryotype normal



Cytogénétique dans les SMD

TABLE 3. THE MOST COMMON CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN MYELODYSPLASIA.*

| ABNORMALITY | INCIDENCE |
|-------------------------------------|-----------|
| | % |
| Loss of all or part of chromosome 5 | 13 |
| Loss of all or part of chromosome 7 | 5 |
| Trisomy 8 | 5 |
| del17p | <1 |
| del20q | 2 |
| Loss of X or Y | 2 |

5q- Syndrome

Predominance c/femme

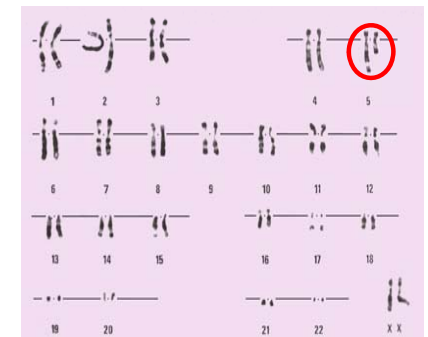
Anémie macrocytaire

Thrombocytose

Leucopénie modérée

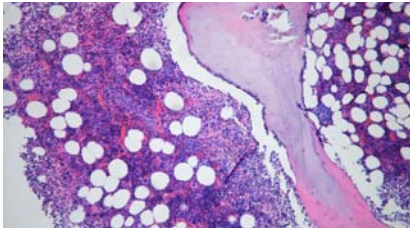
Moelle: Micromégaryocytes, mégas hypolobulés

Cytogénétique: délétion interstitielle chr.5:del(5q) q31-q32

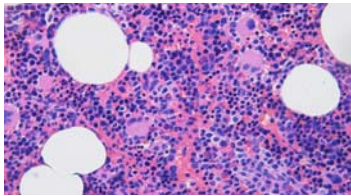


Biopsie osseuse

x10: hypercellularité

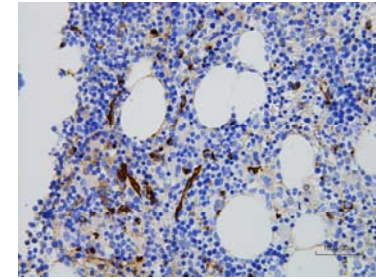


x40: hyperplasie érythroïde

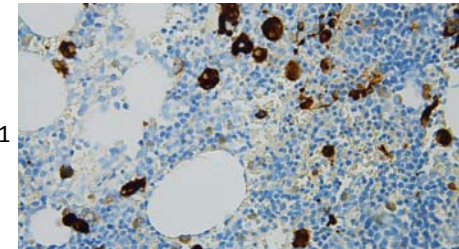


Biopsie

blastes CD 34



hyperplasie
mécacaryocytes CD61



SMD: Définition

Maladie clonale secondaire à une mutation de la cellule-souche hématopoïétique avec:

- hématopoïèse inefficace (moelle riche)
- cytopénies périphériques
- évolution en LMA

HETEROGENEITE

- morphologique
- génétique
- biologique
- clinique/évolution

Pathogénèse des SMD

- Facteurs intrinsèques: mutation(s) de la cellule souche
- Facteurs extrinsèques:
 - Immunologiques
 - Altération de la cellule souche → autoimmunité T (CD8) → pancytopénie
 - Pression sélective en faveur du clone muté (résistant) → expansion du clone muté
 - Cytokines pro-apoptotiques (TNF α ,...) → apoptose
 - Microenvironnement
 - Apoptose
 - VEGF → Angiogénèse

SMD secondaire: étiologie

Déficit vitaminique (B12/folates/Zn)

Médic:

Cytotoxiques

Immunosuppresseurs

Chimiot

ABTTT/AntiTBC

RxTTT

Toxiques

Pb

OH

Benzène

Infections virales (HIV)

SMD: Incidence

Incidence:

Popul: 5/100'000/yr

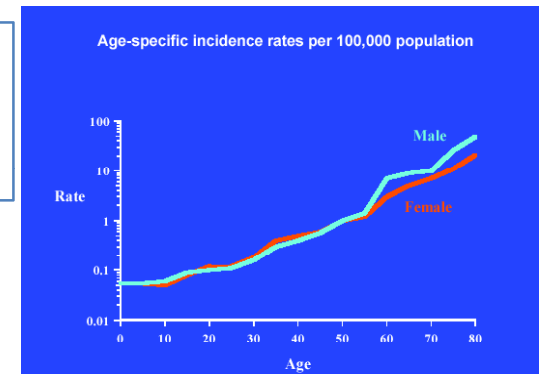
>70: 22/100'000/yr

Age median: 65 yrs

Male predominance

de novo

secondaire



Aul C et al BJH 1992

SMD: Clinique

Fatigue, dyspnée

Infections (peau, autre sites)

Saignements, hématomes

Asymptomatique

Diagnostic d'un SMD

Hémogramme

Cytopénies périphériques

Anémie

Leuco-neutropénie

Thrombocytopénie

Frottis sanguin

Anomalies morphologiques

Aspiration et biopsie médullaire

Anomalies morphologiques

Blastes

Cytogénétique

Anomalie clonales spécifiques

Cytométrie de flux

Trouble de la maturation

Classification

1949: première description

→ anémie réfractaire, préleucémie, leucémie aleucémique,
« smoldering leukemia », myélodysplasie

1982: Classification FAB

- Anémie réfractaire (AR)
- AR avec ring-sidéroblastes
- AR avec excès de blastes
- AR en transformation
- Leucémie myélomonocytaire chronique

2008: WHO classification

Classification OMS 2008

Tableau 2. Classification des syndromes myélodysplasiques par l'Organisation mondiale de la santé
AREB-1: anémie réfractaire avec excès de blastes-1; AREB-2: anémie réfractaire avec excès de blastes-2; Sq: syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5.

| | Sang | Moelle |
|--|--|--|
| Anémie réfractaire | Anémie, absence de ou rares blastes | Dysplasie érythroblastique isolée < 5% de blastes < 15% de sidéroblastes en couronne |
| Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée | Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie), absence ou rares blastes, pas de corps d'Auer, morocytose < 1000/µl | Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées < 5% de blastes, pas de corps d'Auer < à 15% de sidéroblastes en couronne |
| Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne | Anémie, absence de blastes | Dysplasie érythroblastique isolée < 5% de blastes ≥ 15% de sidéroblastes en couronne |
| Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne | Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie), absence ou rares blastes, pas de corps d'Auer, morocytose < 1000/µl | Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées myéloïdes < 5% de blastes, pas de corps d'Auer ≥ 15% de sidéroblastes en couronne |
| Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1) | Cytopénies < 5% de blastes, pas de corps d'Auer, morocytose < 1000/µl | Dysplasie uni- ou multilignée 5 à 9% de blastes Pas de corps d'Auer |
| Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2) | Cytopénies < 20% de blastes ± corps d'Auer, morocytose < 1000/µl | Dysplasie uni- ou multilignée 10 à 19% de blastes ± corps d'Auer |
| Syndrôme myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5: 5q- | Anémie avec plaquettose normale ou augmentée < 5% de blastes | Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypobés < 5% de blastes, pas de corps d'Auer Délétion isolée (5q) |
| Syndrôme myélodysplasique non classé | Cytopénies, absence de ou rares blastes, pas de corps d'Auer | Dysplasie de la lignée granuleuse ou mégacaryocytaire < 5% de blastes, pas de corps d'Auer |

Caers J et al. Rev Med Suisse 2011;1634-1643

Pronostic: IPSS score

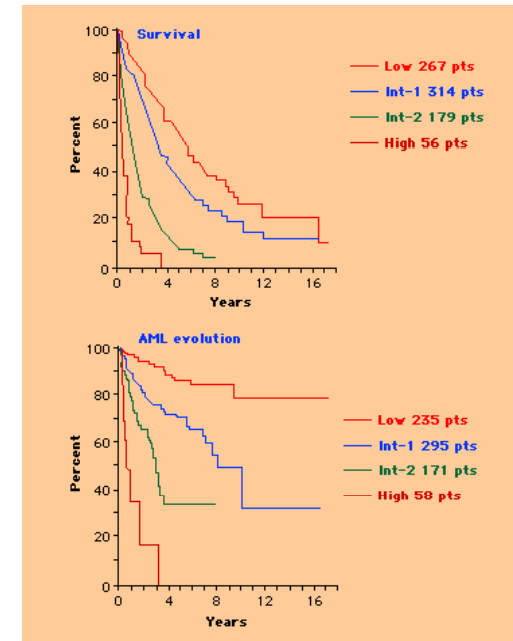
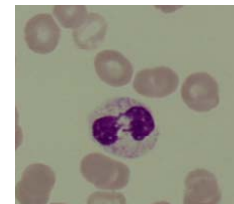
- Nombre de cytopénies
- Blastes médullaires (%)
- Caryotype

| Prognostic Variable | Survival and AML Evolution Score Value | | | | |
|----------------------|--|--------------|------|-------|-------|
| | 0 | 0.5 | 1.0 | 1.5 | 2.0 |
| Marrow blasts (%) | < 5 | 5-10 | — | 11-20 | 21-30 |
| Karyotype† | Good | Intermediate | Poor | | |
| Cytopenias‡ | 0-1 | 2-3 | | | |
| Risk Category | Combined Score | | | | |
| Low | 0 | | | | |
| Int-1 | 0.5-1.0 | | | | |
| Int-2 | 1.5-2.0 | | | | |
| High | > 2.5 | | | | |

TABLE 2. INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM FOR MYELODYSPLASTIC SYNDROMES.*

| OVERALL SCORE† | MEDIAN SURVIVAL |
|----------------|-----------------|
| | yr |
| Low (0) | 5.7 |
| Intermediate | |
| 1 (0.5 or 1.0) | 3.5 |
| 2 (1.5 or 2.0) | 1.2 |
| High (≥ 2.5) | 0.4 |

Survival and Progression to AML according to IPSS risk score



Buts des ttt

- TTT palliatif:
↑ qualité de vie, compenser cytopénies,
Indépendance des transfusions
- TTT spécifique:
↑ survie, retarder évolution en leucémie aigue
- TTT curatif:
Eradiquer le SMD

TTT palliatif

Transfusions

Evaluer chélation du fer

EPO si taux endogène bas

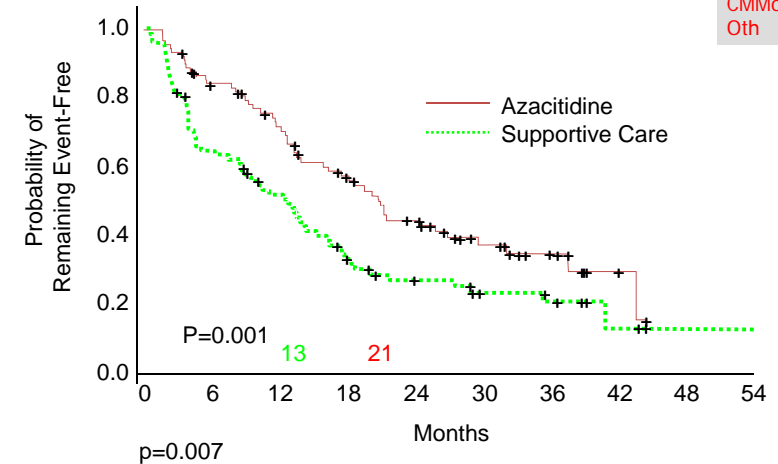
G-CSF/ABTTT si infections

Thrombaphérèses

TTT spécifique

- Epo / G-CSF + Epo
- Immunomodulation
 - ATG ± CSA
 - Thalidomide
 - Lenalidomide
- Hypomethylating Agents:
Vidaza (azacitidine)
Sous-cutané, ambulatoire, peu d'effets secondaires
CHF 1120/jour pdt 5 jours, 1 semaine par mois)
- Histone Deacetylase Inhibitors

MDS treatment with 5-Azacitidine
Time to AML Transformation



| | |
|-----------|------------|
| N= | 191 |
| RA | 37 |
| RARS | 8 |
| RAEB | 66 |
| RAEBt | 45 |
| CMMoL | 14 |
| Oth | 21 |

Immunomodulateur: lenalidomide

Efficacy of Lenalidomide in Myelodysplastic Syndromes

Alan List, M.D., Sandy Kurtin, C.N.P., M.S., Denise J. Roe, Dr.P.H., Andrew Buresh, M.D., Daruka Mahadevan, M.D., Ph.D., Deborah Fuchs, M.D., Lisa Rimsza, M.D., Ruth Heaton, B.S., Robert Knight, M.D., and Jerome B. Zeldis, M.D.

Table 3. Erythroid Responses.

| Lenalidomide Dose | No. of Patients | Erythroid Response | | | Weeks to Response | |
|-----------------------|-----------------|--------------------|--------------|-----------------|-------------------|----------|
| | | Major number | Minor number | Total (percent) | Median \pm SD | Range |
| 25 mg/day | 13 | 6 | 0 | 6 (46) | 9.0 \pm 5.8 | 2.5-18.5 |
| 10 mg/day | 13 | 6 | 1 | 7 (54) | 10.5 \pm 6.4 | 2-17.5 |
| 10 mg/day for 21 days | 17 | 9 | 2 | 11 (65) | 11.5 \pm 10.3 | 6-24 |
| Total | 43 | 21 (49) | 3 (7) | 24 (56) | — | — |

Table 5. Cytogenetic Responses According to Chromosomal Abnormality.

| Chromosomal Abnormality | No. of Patients | \geq 50% Decrease in Abnormal Cells in Metaphase | | Complete Cytogenetic Response |
|-------------------------|-----------------|--|-----------|-------------------------------|
| | | number of patients | (percent) | |
| Del(5)(q31.1) | 12 | 10 (83) | 9 (75) | |
| Isolated | 11 | 9 | 8 | |
| With trisomy 21 | 1 | 1 | 1 | |
| Del(20)(q11.2) | 2 | 0 | 0 | |
| t(1;22)(q21;p11.2) | 1 | 1 | 1 | |
| Other* | 5 | 0 | 0 | |
| Total | 20 | 11 (55) | 10 (50) | |

List A, et al. N Engl J Med. 2005 Feb 10;352(6):549-57.

TTT curatif

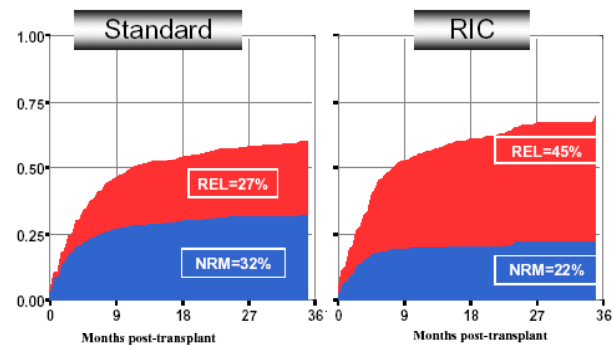
ChimioTTT systémique

Greffe allogénique de moelle/CSP

- familiale
- donneur non-apparenté

- conditionnement standart
- conditionnement réduit

Retrospective Comparison of Reduced Intensity Conditioning and Conventional High Dose Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using HLA Identical Sibling Donors in Myelodysplastic Syndromes



Suivi MPR

- MPR en première ligne dans les phases initiales puis avec spécialistes
- Suivi clinique et FSC régulier
- Monitoring du traitement de fond: CAVE plaquettes et aspirine/AINS
 - 50-100 G/l: évaluation risques-bénéfices
 - < 50 G/l: stop
- Vaccins grippe annuel, pneumocoque 1x
- Enseignement thérapeutique
 - Traitement immédiat en cas d'infection
 - Reconnaissance thrombopénie significative

Messages clés

- SMD souvent peu symptomatiques au début
- Suivi ambulatoire conjoint MPR/spécialiste
- Amélioration pronostic et qualité de vie avec ttt récents mais évolution inexorable vers leucémie aigüe
- Croissance rapide des coûts des traitements