

INFORMATION AUX PATIENTS

Les syndromes myélodysplasiques

Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies,
la Société Française d'Hématologie
et la Myelodysplastic Syndromes Foundation
(Fondation Internationale pour les syndromes myélodysplasiques)

Edition 2013

Les syndromes myélodysplasiques

Pierre FENAUX

Hôpital Avicenne, Université Paris XIII

François DREYFUS

Hôpital Cochin, Université Paris V

Norbert VEY

Institut Paoli-Calmettes - Marseille

Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies,
la Société Française d'Hématologie,
l'association CCM "Connaître et Combattre les Myélodysplasies
et la Myelodysplastic Syndromes Foundation
(Fondation Internationale pour les syndromes myélodysplasiques)



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

sfh



MYELODYSPLASTIC
SYNDROMES FOUNDATION

Edition 2013

LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES INFORMATION AUX PATIENTS

Que sont les SMD ?

Les SMD, ou syndromes myélodysplasiques, sont des maladies de la moelle osseuse. Normalement, la moelle osseuse produit en permanence trois sortes de cellules sanguines, les globules rouges ou hématies, les globules blancs ou leucocytes, et les plaquettes. La moelle osseuse des patients atteints de SMD fonctionne de façon anormale, et ne peut plus produire suffisamment une, deux ou les trois sortes de cellules sanguines normales. Ceci est lié au fait que les cellules qu'elle produit sont anormales, appelées myélodysplasiques. Généralement, les SMD touchent les personnes âgées, la majorité des patients ayant plus de 65 ans. Les SMD n'abrègent pas forcément l'espérance de vie. En effet, la moelle osseuse défectueuse suit une évolution très progressive, et les personnes âgées meurent souvent d'autres maladies que du SMD. Dans certains cas, la moelle osseuse produit un nombre très limité de cellules normales. Les patients ne peuvent alors pas combattre les infections, du fait du manque de globules blancs, ni arrêter les saignements, du fait du manque de plaquettes; une anémie (c'est-à-dire une baisse des globules rouges ou hématies) survient également. De plus, un SMD peut évoluer dans 30% des cas environ vers une maladie plus grave de la moelle osseuse qui produit des leucocytes indifférenciés ou immatures appelés blastes. Il existe un déficit particulièrement important dans les trois sortes de cellules sanguines normales : c'est la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

LES DIFFERENTS TYPES DE CELLULES SANGUINES

Les globules rouges ou hématies

La moelle osseuse produit les globules rouges qui apportent, grâce à leur hémoglobine, l'oxygène

nécessaire aux tissus de l'organisme. Le taux d'hémoglobine est le meilleur reflet de la quantité de globules rouges dans le sang. Les femmes en bonne santé ont un taux d'hémoglobine compris entre 12 et 15g/dl. Les hommes en bonne santé ont un taux d'hémoglobine compris entre 13 et 16g/dl. Les patients atteints de SMD ont généralement un taux d'hémoglobine inférieur à la normale.

L'anémie se caractérise par un taux d'hémoglobine bas (de 10 à 12g/dl pour une anémie discrète, de 8 à 10g/dl pour une anémie modérée, et moins de 8g/dl pour une anémie importante).

Les globules blancs ou leucocytes

La moelle osseuse produit aussi des globules blancs qui préviennent et combattent les infections. Normalement, la moelle osseuse produit entre 4 000 et 10 000 globules blancs par mm³ de sang..

Il y a différentes sortes de globules blancs, comme les neutrophiles qui combattent les infections bactériennes et les lymphocytes qui combattent plutôt les infections virales.

La neutropénie se caractérise par la diminution du nombre de globules blancs neutrophiles (à moins de 1800/mm³). Au cours de leur maladie, la majorité des patients atteints des SMD ont une neutropénie. La neutropénie augmente les risques d'infections bactériennes.

Certains patients atteints des SMD souffrent d'infections chroniques sans avoir de neutropénie. Dans ce cas, bien que leur nombre soit normal, leurs globules blancs ne fonctionnent pas aussi bien que ceux d'un sujet sain.

Les plaquettes

La moelle osseuse produit aussi les plaquettes qui aident à la coagulation du sang et permettent donc d'arrêter les saignements.

La moelle osseuse produit normalement entre 150 000 et 400 000 plaquettes par mm³. La majorité des patients atteints des SMD finissent par avoir une thrombopénie, caractérisée par un nombre de plaquettes

insuffisant. Une thrombopénie importante se définit par un taux de plaquettes inférieur à 30 000 environ, mais elle est rare. Elle peut être responsable de saignements.

LA MOELLE OSSEUSE NORMALE

La moelle osseuse normale contient les cellules précurseurs des cellules sanguines, à différents stades de leur maturation. Une moelle osseuse normale contient des précurseurs normaux non dysplasiques à l'examen microscopique, et un petit nombre de cellules immatures normales appelées myéloblastes et blastes (moins de 5%). Il n'est pas possible de distinguer les myéloblastes et blastes normaux et anormaux. Par contre, un pourcentage atteignant ou dépassant 5% est anormal, correspondant forcément à la présence de blastes myélodysplasiques

QUELLE EST LA CAUSE DES SMD?

On connaît mal les causes exactes des SMD. Par ailleurs, il semblerait que certaines personnes soient prédisposées aux SMD. Fumer semble augmenter le risque de SMD (d'un facteur de 2 environ). Aucun aliment connu n'est associé avec les SMD. Les patients qui suivent un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pour certains cancers risquent de contracter des SMD pendant les dix ans qui suivent le traitement. L'exposition à certains produits chimiques présents dans l'environnement peut aussi être un déclencheur. Cependant, à part le benzène (maintenant très largement éliminé de notre environnement), on ignore précisément quels sont les produits chimiques concernés. On fait donc une distinction entre les SMD primaires (sans cause connue, très majoritaires) et les SMD secondaires (associés à un agent causal). Dans ce dernier cas, on trouve plus souvent des anomalies chromosomiques dans la moelle osseuse et la maladie évolue plus souvent vers la LAM. Les patients et leur famille s'inquiètent souvent des risques de contagion de SMD. Rien n'indique que les SMD soient d'origine infectieuse notamment virale. Ils ne peuvent donc pas être transmis aux proches. Il arrive

que les SMD se manifestent chez des sujets d'une même famille, mais le cas est très rare. Il est donc inutile de procéder à un dépistage sanguin de routine dans la famille des patients.

QUELS SONT LES SYMPTÔMES DES SMD ?

Pendant les premiers stades de la maladie, la majorité des patients ne présentent aucun symptôme. Une numération sanguine de routine montre une réduction du nombre de globules rouges (diminution du taux d'hémoglobine) voire une simple augmentation de leur taille (augmentation du volume globulaire moyen ou VGM) et parfois des globules blancs et/ou de plaquettes. Toutefois, la diminution n'est pas assez importante pour faire apparaître des symptômes.

D'autres patients présentent des symptômes qui varient selon les cellules impliquées et l'importance de leur diminution :

La diminution des globules rouges (anémie)

Les patients anémiques souffrent souvent d'asthénie (fatigue) avec les symptômes qui en découlent. Les patients atteints d'anémie discrète (taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12g/dl) peuvent ressentir une fatigue d'importance variable.

Les patients atteints d'anémie "modérée" (taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10g/dl) sont plus fatigués, ils sont parfois sujets à des palpitations, un essoufflement et ils peuvent être pâles. Presque tous les patients atteints d'anémie importante (taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl) sont très fatigués, ont un essoufflement important et ils sont pâles. L'anémie crée une diminution du flux sanguin vers le cœur qui peut entraîner chez les patients plus âgés des douleurs de poitrine (angine de poitrine) et même une crise cardiaque (infarctus du myocarde).

La diminution des globules blancs (neutropénie)

La diminution du nombre de globules blancs en particulier des neutrophiles

réduit la résistance aux infections bactériennes. En plus de la fièvre, les patients atteints de neutropénie peuvent être enclins aux infections de la peau, des sinus (congestion nasale), des poumons (toux ou essoufflement), ou des voies urinaires (envie douloureuse et fréquente d'uriner).

La diminution des plaquettes (thrombopénie)

Les patients atteints de thrombopénie sont sujets aux ecchymoses, même après des coups mineurs. Le saignement de nez est fréquent. Les patients saignent souvent des gencives, surtout après des soins dentaires.

QUELLE EST LA GRAVITÉ DE LA MALADIE ?

La classification OMS (Organisation mondiale de la santé)

Elle a été publiée en 2001 et actualisée en 2008. Le pourcentage de cellules immatures (blastes) dans la moelle osseuse est le critère le plus important de la classification. Les SMD se rangent dans plusieurs catégories

1. L'anémie réfractaire simple (AR) avec ou sans dysplasie multilignée

L'anémie ne répond pas au fer et aux vitamines et elle a donc été qualifiée de "réfractaire". On peut observer également une neutropénie et une thrombopénie de discrète à modérée avec moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse. La maladie évolue vers la LAM dans moins de 10% des cas. Dans les cas assez rares où l'anémie n'est pas la cytopénie prédominante, on peut être amené à parler de « cytopénie réfractaire » (thrombopénie ou neutropénie), avec ou sans dysplasie multilignée. Par ailleurs, sans préjuger de la ou des cytopénies, on parle souvent désormais dans ces formes sans excès de blastes de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignées (CRDM) ou dysplasie unilignée (CRDU).

2. L'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (avec des sidéroblastes en couronne) (ARSI). Les sidéroblastes sont

des précurseurs normaux des globules rouges, donc normalement présents dans la moelle osseuse, et qui contiennent des granules de fer. Les sidéroblastes en couronne sont des sidéroblastes anormaux. Chez les patients atteints de cette maladie, moins de 5% des cellules de la moelle sont des blastes. La maladie évolue vers la LAM dans moins de 5% des cas, mais l'anémie nécessite souvent des transfusions régulières de globules rouges. Il existe des ARSI avec dysplasie multilignée, généralement un peu plus graves.

3. L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB). 5 à 20% des

cellules de la moelle osseuse sont des blastes et jusqu'à 5% de blastes peuvent circuler dans le sang. L'anémie est généralement importante, associée à une neutropénie et une thrombopénie.

La maladie évolue vers la LAM dans 20 à 30% des cas.

On distingue les AREB 1, avec 5 à 9% de blastes médullaires, et les AREB 2, avec 10 à 20%, qui sont plus graves.

4. Le syndrome 5q-, Il est caractérisé par moins de 5% de blastes médullaires, et par une délétion 5q isolée au caryotype, ainsi qu'une bonne réponse habituelle de l'anémie au lénalidomide (voir plus loin)

5. Les formes frontières des SMD.

Elles étaient auparavant classées dans les SMD.

Depuis la classification OMS, elles ne font plus partie des SMD mais en sont en réalité très proches

a). L'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T). 20 à 30% des cellules

de la moelle ou plus de 5% des globules blancs du sang sont des blastes. Les AREB-T sont maintenant classées dans les LAM.

b). La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). On trouve les

mêmes proportions de cellules sanguines dans la moelle que chez les sous-classes de SMD, à l'exception d'une augmentation des monocytes dans le sang et dans la moelle. La moelle contient moins de 20% de blastes. Le nombre

total des globules blancs peut être augmenté dans le sang. L'évolution vers la LAM se fait dans 25% des cas environ. LMMC est à la frontière entre les SMD et les syndromes myéloprolifératifs

L'index pronostique international (IPSS) et l'IPSS révisé (IPSS-R)

Un index pronostique international (International Prognostic Scoring System) a été mis au point en 1997 pour évaluer la gravité des SMD. L'IPSS classe la maladie en fonction des risques, notamment celui d'évolution vers la LAM.

Le score total obtenu est la somme de trois éléments :

- 1) le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse. Les blastes sont des cellules immatures, non différenciées présentes dans la moelle osseuse (et plus rarement dans le sang) et qui appartiennent au clone anormal. Leur accumulation suit en général l'évolution de la maladie. Elle est évaluée par l'analyse du myélogramme. Un taux de blaste dans la moelle inférieur à 5% est jugé normal, au-delà de cette valeur on parle "d'excès de blastes". Un taux supérieur à 20 % de blastes définit la transformation du SMD en LAM. Il faut garder en mémoire que la moelle osseuse est un tissu qui produit des milliards de cellules par jour et qui est donc sujet à de perpétuelles variations dont il faut tenir compte dans l'interprétation des résultats du myélogramme.
 - 2) le résultat de l'étude cytogénétique (un examen qui cherche les anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse)
 - 3) le nombre de cellules sanguines des trois lignées (LL).
- Selon le total obtenu, le patient se classe dans un des groupes suivants :
- Le groupe à faible risque :**
score 0
- Le groupe à risque intermédiaire 1:**
score 0,5 à 1,0
- Le groupe à risque intermédiaire 2 :**
score 1,5 à 2,0
- Le groupe à haut risque :**
score plus de 2,0.
- Le risque d'évolution augmente avec le score.

Ce score vient d'être modifié (fin 2012) en un IPSS « révisé » basé sur les mêmes facteurs mais avec des limites différentes, qui n'est pas encore très utilisé en pratique.

Calcul du score IPSS Score

<i>Blastes dans la moelle</i>		SCORE
-5% ou moins		0,0
-5 à 10%		0,5
-11 à 20%		1,5
- 21 à 30%*		2,0
<i>Etude cytogénétique</i>		
-Favorable		0,0
-Intermédiaire		0,5
-défavorable		1,0
<i>Cytopénies</i>	nombre	score
-Neutrophiles < 1500/mm ³	0/1	0,0
-Hémoglobine < 10g/dl	2/3	0,5
-Plaquettes < 100000/mm ³		

* Les patients qui ont plus de 30% de cellules immatures dans la moelle ont une LAM

Examens très spécialisés :

On peut être amené à effectuer des examens plus spécialisés, comme la **cytométrie de flux** ou, la **recherche des mutations des gènes des cellules de la moelle**, c'est-à-dire non retrouvés dans d'autres cellules de l'organisme et non transmissibles à la descendance. Ces tests, non encore effectués en routine, pourraient s'avérer de plus en plus utiles à l'avenir dans certains cas avant de proposer le traitement. Ainsi la survenue d'une mutation des gènes TP53, AML1, ASXL1, ou SRSF2 pouvait ajouter un certain degré de gravité tandis qu'une mutation portant sur les gènes TET2 ou SF3B1 pourrait être plus favorable. Cependant, l'effet des mutations sur le pronostic semble plus faible que celui de l'IPSS

QUELS EXAMENS PERMETTENT LE DIAGNOSTIC DE SMD ?

Ces examens sont principalement la numération formule sanguine complète (NFS), la ponction de moelle (myélogramme) sur laquelle est également effectuée une analyse chromosomique (cytogénétique)

On effectue d'abord une NFS. (prise de sang au pli du coude). Si l'examen confirme qu'il existe une anémie ainsi qu'un taux peu élevé de globules blancs et/ou de plaquettes, on effectue une ponction de la moelle osseuse (myélogramme). Le but de cet examen est notamment de déterminer le pourcentage de cellules immatures (cellules blastiques).

On colore un échantillon de moelle

pour rechercher des sidéoblastes en couronne. On effectue aussi une analyse chromosomique (cytogénétique) pour détecter toute anomalie, comme un chromosome absent ou supplémentaire. Cette analyse chromosomique peut être très utile pour déterminer le risque évolutif du SMD et pour décider du traitement. Des examens ultérieurs de la moelle osseuse peuvent aider à déterminer si le SMD s'est transformé en LAM.

La ponction de moelle osseuse

Cet examen se fait lors d'une consultation. Il dure normalement quelques minutes. Généralement, la ponction se fait au niveau du sternum, et le patient s'allonge sur la table d'examen sur le dos. Parfois, il s'effectue à la crête iliaque (à l'arrière des hanches) et le patient est alors couché sur le côté ou sur le ventre. Pour une simple ponction de moelle, il est possible de réaliser une anesthésie locale (par la xylocaïne en injection, ou en crème). Une douleur peut être ressentie lorsque l'aiguille pénètre dans l'os, ou lorsque le médecin aspire un peu de moelle avec une seringue. Assez souvent, il faut compléter la ponction médullaire par une

Résultats des examens importants dans les SMD

Quel est mon taux d'hémoglobine ? Normal : 12 à 16g/dl
Combien ai-je de globules blancs ? Normal : 4 000 à 10 000/mm ³
Combien ai-je de plaquettes ? Normal : 150 000 à 400 000/mm ³
Quel pourcentage de cellules immatures (blastés) ai-je dans la moelle osseuse ? Normal : < 5% de blastés
Quel est mon résultat cytogénétique ?
-Favorable : Cytogénétique normale ou 5q-* ou 20q- , 11 q-, perte de l'Y isolés
-Intermédiaire : N'importe quelle autre anomalie cytogénétique isolée (notamment +8)
-Défavorable : 3 anomalies ou plus, monosomie 7 *, ou anomalie 3q
A quel type de classification FAB (ou OMS) mon SMD appartient-il ? AR, ARSI (avec ou sans dysplasie multilignée), syndrome 5q-, AREB, AREB-T, LMMC
* 5q- signifie la délétion (perte) partielle du bras long du chromosome
5; monosomie 7 (-7) est la délétion totale d'un des deux chromosomes
"7"; + 8 signifie un chromosome n°8 en plus (trisomie 8)

biopsie médullaire, toujours effectuée à l'aile iliaque. Dans ce cas, l'anesthésie locale est plus importante.

COMMENT TRAITER LES SMD ?

Le traitement des SMD dépend essentiellement de deux facteurs : le niveau où les globules sont descendus et les risques d'évolution vers la LAM. On le base en grande partie sur le score IPSS décrit plus haut :

1. SMD de haut risque et risque intermédiaire 2 :

Dans le groupe à haut risque et le groupe à risque intermédiaire 2 (selon le score IPSS), il y a un risque assez important d'évolution vers la LAM. On propose alors des traitements visant à prévenir cette évolution, principalement, la chimiothérapie, la greffe de moëlle ou les agents hypométhylants.

a)La chimiothérapie :

Elle est actuellement nettement moins utilisée au profit des agents hypométhylants. Elle est généralement administrée par voie injectable. La production de leucocytes, hématies et plaquettes continue à être déficiente pendant un certain temps : c'est un effet secondaire temporaire de la chimiothérapie, car elle commence par détruire les cellules de la moelle osseuse qui produisent les plaquettes, les globules rouges et blancs. Pendant cette phase qui dure 2 à 4 semaines environ, le patient peut devoir rester à l'hôpital où on lui fait des transfusions de globules rouges et de plaquettes. On lui donne aussi des antibiotiques pour prévenir l'infection. La chimiothérapie détruisant aussi certaines cellules saines dans le reste du corps, les patients soignés par chimiothérapie vont perdre leurs cheveux et ont le plus souvent une inflammation buccale et, parfois des diarrhées.. La chimiothérapie peut être administrée à forte dose (en hospitalisation), ou à plus faible dose, comme la cytarabine à faible dose. Ces chimiothérapies à faible dose sont généralement administrées en hôpital de

jour ou à domicile de 10 à 14 jours par mois, par voie sous cutanée.

b) L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines :

L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines est un traitement de plus en plus efficace. La greffe guérit les patients en détruisant toutes leurs cellules myélodysplasiques et en induisant une réponse immunitaire des cellules du donneur contre les cellules myélodysplasiques du receveur. Cependant, c'est un traitement lourd, qui peut entraîner des complications,

surtout chez les sujets âgés. Dans sa forme habituelle, l'allogreffe est réservée aux patients de moins de 50 à 55 ans. Toutefois, se sont développées récemment des méthodes d'allogreffes atténuées, que l'on peut pratiquer au-delà de cet âge, jusqu'à 70 ans. Les candidats à l'allogreffe doivent avoir un donneur compatible dans le système HLA. Le système HLA, qui est différent des groupes sanguins, est déterminé par une analyse de sang. Seuls peuvent être compatibles un frère ou une soeur du patient, ou un donneur non apparenté inscrit dans les fichiers de donneurs volontaires ayant le même groupe HLA. Les enfants et les parents d'un patient ne peuvent, pas être compatibles.

Même chez les patients plus jeunes, la greffe de moelle osseuse est une procédure à risque qui peut comporter des complications graves : réaction du greffon contre l'hôte, altération du foie ou des poumons. Cependant, la moitié environ des patients peuvent être définitivement guéris par ce traitement.

La greffe est le plus souvent différée jusqu'à ce que les signes évolutifs de la maladie apparaissent (passage au score intermédiaire 2 ou élevé de l'IPSS).

c) les agents hypométhylants :

Il s'agit de produits plus récents, qui

agissent en partie comme une chimiothérapie et, en partie en permettant à nouveau le fonctionnement normal de certains gènes des cellules myélodysplasiques (gènes dont l'inactivation par « méthylation » joue un rôle dans la progression de la maladie). Les principaux agents hypométhylants utilisés sont l'azacytidine (Vidaza®) et la décitabine (Dacogen® qui ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché ou AMM en Europe dans les SMD). Ils s'utilisent par voie sous cutanée ou intraveineuse pendant 7 jours/mois (Vidaza®) ou 3 à 5 jours/mois (Dacogen), en hospitalisation de jour, voire à domicile. Comme les chimiothérapies (mais à un moindre degré) les agents hypométhylants entraînent initialement une diminution des leucocytes, des plaquettes et des globules rouges, leur plein effet ne se faisant généralement sentir qu'après 4 à 6 mois de traitement.

Pendant cette phase, des transfusions de globules rouges et de plaquettes sont souvent nécessaires ; de même que, en cas de fièvre, l'administration d'antibiotiques à domicile ou à l'hôpital. Compte tenu de leurs résultats de plus en plus intéressants, ils ont supplanter en grande partie la chimiothérapie

Le Vidaza est actuellement pratiquement le seul de ces 2 produits, à être utilisé en Europe car il a obtenu une « autorisation de mise sur le marché » dans les SMD de score intermédiaire 2 ou élevé. Il s'utilise en injection sous cutanées quotidiennes 7 jours/mois. On effectue généralement 6 cures avant d'évaluer le résultat. En cas de réponse (60% des cas environ) un traitement d'entretien prolongé est généralement nécessaire.

2. SMD de risque faible et intermédiaire 1 :

Dans ce cas, le risque d'évolution en LAM est beaucoup plus faible.

Le traitement vise essentiellement à corriger la baisse des globules (surtout l'anémie)

D'une façon générale, on essaie de plus en plus d'utiliser des médicaments qui vont permettre d'éviter les transfusions de globules rouges. Il s'agit en première ligne des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), comportant l'érythropoïétine (EPO, Eprex®, Neorecormon®) et des dérivés de l'EPO (essentiellement la Darbepoïétine ou Aranesp®) Des dérivés biosimilaires sont aussi utilisés avec la même efficacité. Toutefois, les transfusions de globules rouges restent souvent nécessaires à un moment ou un autre de l'évolution

a) Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE): EPO (Eprex®, Neorecormon®) et autres ASE (Darbépoïétine ou Aranesp®) :

L'EPO, produite par les reins, aide au développement de globules rouges. ("Facteur de croissance" des globules rouges) Son but est de prévenir l'anémie pour éviter les transfusions sanguines. Dans les SMD de faible risque ou risque intermédiaire 1, un traitement par EPO ou par une autre ASE permet de corriger l'anémie dans 60 % des cas environ, en association ou non au G-CSF (qui est un autre facteur de croissance, voir plus bas). et permet d'améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (marche, exercice physique...) Le traitement par EPO ou darbépoïétine (+/- G-CSF) n'est généralement efficace que si le taux sanguin d'EPO de base n'est pas trop élevé (en pratique, moins de 500 u/l.) On dose donc souvent ce taux avant de proposer ou non un traitement par EPO. L'efficacité des ASE est limitée dans le temps. Sa durée est variable, mais en moyenne de l'ordre de 2 ans.

b) Les traitements de seconde ligne de l'anémie il s'agit des traitements proposés lorsque les ASE ne sont pas ou plus efficaces

- Le lenalidomide (Revlimid®)

Il s'agit d'un médicament récent utilisable par voie orale, très efficace pour traiter l'anémie des patients présentant un SMD avec délétion du bras long du chromosome 5 (del 5q). Il n'a cependant pas encore d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (raison pour laquelle il n'est en général pas proposé en première ligne). Son principal effet secondaire est de faire diminuer pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement, les leucocytes et les plaquettes, ce qui implique une surveillance médicale étroite et souvent l'administration transitoire de G-CSF pour corriger les leucocytes. Le Revlimid est également testé dans les SMD de faible risque sans del 5q.

-les agents hypométhylants, en particulier l'azacitidine, qui sont indiqués pour le traitement des SMD de haut risque peuvent aussi être utiles dans l'anémie des SMD de risque faible ou intermédiaire 1 ne répondant pas aux ASE et sont actuellement en cours d'étude.

- Le Thalidomide : il permet de

corriger dans certains cas l'anémie, mais est peu utilisé car il comporte des effets secondaires.

A noter que ce médicament est formellement contre-indiqué en cas de grossesse.

- **Le traitement immuno-suppresseur** : dans certains SMD, en fait relativement rares, le patient semble avoir une réponse immunitaire anormale contre ses propres cellules sanguines, que le traitement immuno-suppresseur a pour but de corriger. Il associe en général du sérum antilymphocytaire ou thymocytaire (ATG) et de la ciclosporine

c) Les transfusions de globules rouges et le traitement chélateur de fer :

Elles restent souvent nécessaires, soit de manière transitoire, soit plus prolongée en cas d'échec des traitements précédents.

Elles sont indiquées généralement pour un taux d'hémoglobine inférieur à 8 à 9g/dl et on transfuse généralement deux

unités par jour, 2 jours de suite, souvent à répéter à intervalle régulier. Ces transfusions sont répétées chaque fois que le taux d'hémoglobine descend en dessous de 8 à 9g/dl, c'est le rythme transfusionnel.

Les globules rouges apportent du fer. Après 20 à 40 transfusions, ce fer se dépose dans le coeur et dans le foie, risquant d'entraîner des complications.

,ce qui se traduit notamment par l'augmentation sanguine de la ferritine (ferritinémie) On peut évaluer la surcharge en fer dans le foie et le coeur par imagerie par résonance magnétique (IRM)

Il est alors également souvent nécessaire d'administrer des médicaments, pour faire baisser le taux de fer.

-Soit la deferoxamine (desféral®) administrée soit par injection sous-cutanée grâce à une pompe que le patient garde pendant environ huit heures la nuit, un ou plusieurs jours par semaine, soit par injection sous cutanée directe.

-Soit de plus en plus souvent avec un traitement par comprimés :

deferisirox (Exjade®) ou plus rarement deferiprone (Ferriprox®) qui ont l'avantage de se prendre par la bouche

On suit l'efficacité du traitement en dosant dans le sang la ferritinémie et parfois par l'examen en IRM du coeur et du foie.

La transfusion de globules rouges peut aussi en théorie

transmettre des virus notamment des hépatites. Toutefois, grâce aux examens pour détecter les virus, les risques de transmission sont maintenant extrêmement faibles.

d) traitement de la thrombopénie

Comme pour l'anémie, on essaie d'utiliser des médicaments permettant de corriger la thrombopénie, et d'éviter les transfusions de plaquettes

Les facteurs de croissance des plaquettes (analogues de la thrombopoïétine, ou TPO, qui assure le développement des plaquettes) ne sont toutefois qu'en cours d'essai clinique dans les SMD. Il s'agit de l'AMG 531 (romiplostin ou Nplate*), ou de l'eltrombopag (Revolade*)

Les androgènes à forte dose (danatrol), les agents hypométhylants ou le traitement immunosuppresseur sont parfois efficaces sur la thrombopénie des SMD

Les transfusions de plaquettes sont parfois nécessaires dans

les cas où le nombre de plaquettes est inférieur à 10 à 20 000 par microlitre et que surviennent des hémorragies

Les patients développent souvent une résistance à ce traitement au bout de quelques mois, et on les utilise donc moins que les transfusions de globules rouges.

e) traitement de la neutropénie:

La neutropénie, fréquente dans les SMD, accroît le risque d'infection (surtout si les neutrophiles sont inférieurs à 500/mm³) et la gravité de ces infections).

Chez les patients neutropéniques, toute infection doit être dépistée et traitée en urgence. Il est même possible que votre médecin hématologue vous demande soit de prendre des antibiotiques en prophylaxie soit d'avoir en permanence sur vous des antibiotiques « à large spectre », à prendre au moindre problème de fièvre ou d'infection, tout en contactant en urgence votre généraliste.

Il existe également un facteur de croissance pour les leucocytes (G-CSF : Neupogen® ou Granocyte®) qui peut corriger la neutropénie si elle est importante et responsable d'infections sévères

3) Essais thérapeutiques :

La recherche sur les SMD amène régulièrement à proposer de nouveaux médicaments dans le

traitement des SMD, comme pour les autres maladies. On s'assure d'abord qu'ils n'ont pas d'effet secondaire important et qu'ils ont une efficacité réelle. Si c'est le cas, on propose à certains patients atteints de SMD de les utiliser dans le cadre d'un essai, très strictement régi par la loi (loi Huriet, et directive européenne sur les essais cliniques), dans lequel le patient doit donner un accord écrit de participation, accord qu'il peut retirer à tout moment s'il le souhaite.

La vocation du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) est d'organiser et de coordonner des essais thérapeutiques en lien avec les centres référents hématologiques et en coopération avec l'industrie pharmaceutique, et par ailleurs d'informer les différents centres des avancées des essais thérapeutiques.

Sont notamment en cours d'essai, en 2013

- des facteurs de croissance pour les plaquettes, visant à corriger la thrombopénie (Romiplostin, Eltrombopag)
- Dans les SMD de risque élevé et intermédiaire, des essais qui associent azacitidine avec d'autres médicaments (inhibiteurs d'histone déacetylase ou HDAC), lenalidomide, anthracyclines) pour essayer d'en améliorer l'efficacité.
- Dans les SMD de faible risque n'ayant pas répondu aux ASE (ou ayant rechuté après une efficacité transitoire) des associations azacitidine-lenalidomide ou lenalidomide -EPO
- Dans la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), la décitabine.

N'hésitez pas à en parler à votre hématologue référent ou à contacter le GFM qui répondra à toutes vos questions : fatiha.chermat@avc.aphp.fr

LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Il peut être très utile de prendre contact avec d'autres personnes atteintes d'une maladie proche de la vôtre.

En 2006 s'est créée en France l'association "Connaître et Combattre les Myélodysplasies" (CCM)

Association CCM

Adresse : 19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

Tél : 06 37 22 79 87

Courriel : associationcom@yahoo.fr

Site internet : <http://asso.orpha.net/CCM>

patient de maintenir une vie et des activités aussi satisfaisantes que possible. Les traitements plus intensifs comme les agents hypométhylants, la chimiothérapie et la greffe de moelle osseuse peuvent être nécessaires dans certains cas

mais aussi, dans d'autres cas, peuvent faire plus de tort que de bien et sont contre indiqués. Le choix du traitement doit donc résulter d'une discussion et d'un dialogue entre le patient et son médecin.

CONCLUSION

Les SMD sont des maladies pour lesquelles il n'y a pas de guérison ni de remède rapides. Le traitement consiste surtout à permettre au

Pour tout renseignement, contactez :

Fatiha Chermat

Directrice du GFM

fatiha.chermat@avc.aphp.fr

ou bien :

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

www.gfmgroup.org

Pr. Pierre FENAUX

Service d'Hématologie clinique/université Paris XIII

Hôpital Avicenne

125 rue de Stalingrad

93009 Bobigny

tel : 01 48 95 70 50

0608067570

fax :01 48 95 70 58

pierre.fenaux@avc.aphp.fr

Pr. François DREYFUS

Service d'Hématologie/université Paris V

Hôpital Cochin

27 rue du Fb St Jacques

75014 PARIS

tel : 01 42 34 87 65

francois.dreyfus@cch.aphp.fr

Pr. Norbert VEY

Unité d'Hématologie 2, Département d'Hématologie

Unité d'Evaluation Thérapeutique en Oncologie-Hématologie

Institut Paoli-Calmettes

232, Bd sainte Marguerite

13009 Marseille, France

tel: 33 4 91 22 36 95

fax: 33 4 91 22 35 79

VEYN@ipc.unicancer.fr

CCM

“Connaître et Combattre les Myélodysplasies“(CCM)

Association de patients atteints de syndrome myélodysplasique

Adresse : 19 rue de l'Estrapade 75005 PARIS

Tél. : 06 37 22 79 87 (le Jeudi de 15 h à 19h)

Courriel : associationcom@yahoo.fr

Site internet : <http://asso.orpha.net/CCM>

Siège social du Groupe Francophone des Myélodysplasies :
Service d'Hématologie Clinique - Hôpital Avicenne - 125, rue de Stalingrad - 93009 BOBIGNY Cedex –
Association régie par la loi de 1901, reconnue officiellement le 23 Décembre 1992 - N° SIRET 447 662 9 66
00020.

Impression : VALBLOR Illkirch - Edition Janvier 2013



Avec le soutien institutionnel des laboratoires ROCHE