



L'hématologie Adulte

Part2

Myelodysplasie

Physiopathologie

⇒ **mutation génique d'une cellule souche** myéloïde ou totipotente (lymphoïde + myéloïde).

> **maladie clonale** (cancéreuse)

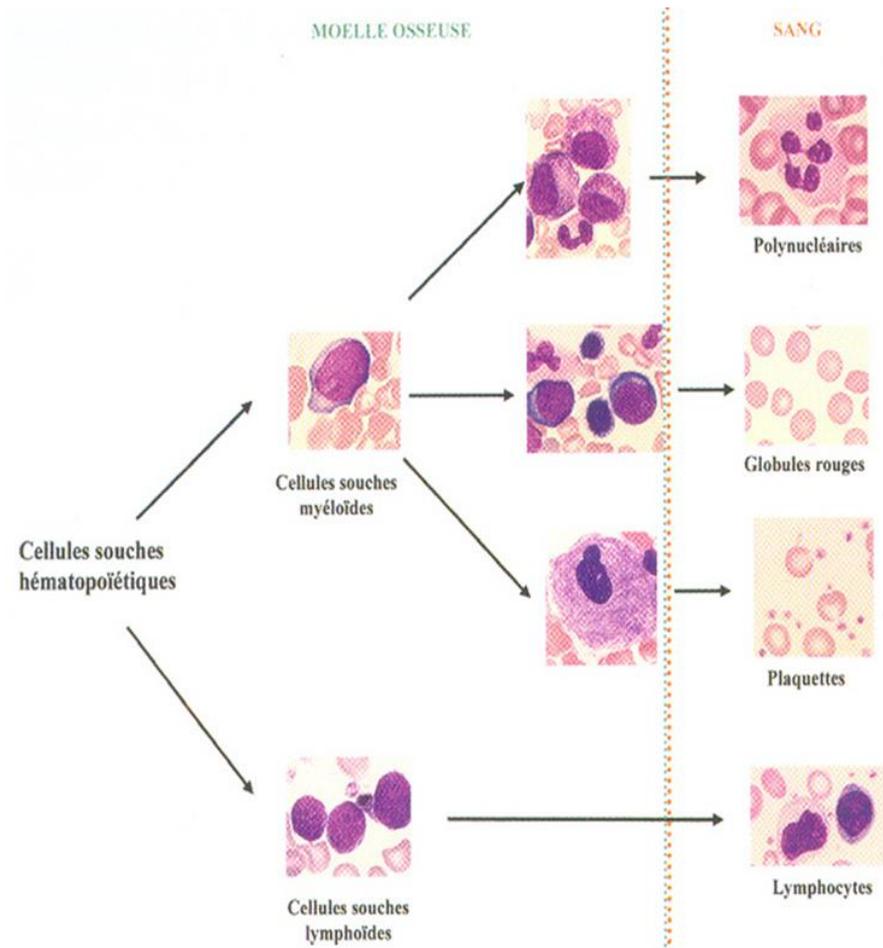
⇒ toutes les lignées médullaires présentent des dysmorphies et des troubles de maturation.

⇒ **cytopénie périphérique à moelle riche.**

Rappel hématopoïèse

Phénomène
physiologique,
dynamique et continu qui
assure

production quotidienne
de 10 000 milliards de
cellules sanguines,
production par seconde
de plus de 2 millions
d'hématies, d'environ 1
million de plaquettes et
de 500 000 GB



Myelodysplasie

Incidence : 4 à 5 / 100 000 habitants par an
(après 80 ans : 70 à 80 cas /100000 habitants /an)

Age médian : 70 ans

La classification FAB (French American British) (1976 revue en 1982)

ARS	Anémies réfractaires simples (ARS) : cytopénies sanguines à moelle riche avec hyperplasie érythroblastique - Myéloblastes < 5 p. 100 dans la moelle
ARSIA	Anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques acquises (ARSIA) - Sidéroblastes en couronne (ou ring-sidéroblastes) > 15 p. 100 des cellules nucléées de la moelle osseuse - Myéloblastose médullaire < 5 p. 100
AREB	Anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) - Myéloblastose médullaire entre 5 et 20 p. 100 - Blastose sanguine < 5 p. 100 - (il peut exister des rings sidéroblastes)
AREB-T	AREB en transformation - Blastose médullaire entre 20 et 30 p. 100 - Et / ou blastose sanguine > 5 p. 100
LMMC	Leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) - Moelle = blastose < 20 p. 100 et prolifération monocytaire - Sang = blastose < 5 p ; 100 et monocytose > 1 x 10 ⁹ /l

Nouvelle classification (OMS) (2001)

Meilleure discrimination pronostique

> nombre de lignes touchées

> le % de blastes médullaire et sanguin

Blastes > 20% dans la moelle ou le sang = LAM

(faisant ainsi disparaître la classe des AREB en transformation)

> la monocytose qui doit être inf à 1000/ μ l

La LMMC = SMD/SMP

> rôle de la cytogénétique

L'index pronostique international ou IPSS (International Prognostic Scoring System) 1997

Trois critères pour évaluer la gravité de la maladie

➔ le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse,

➔ le résultat de l'étude cytogénétique (anomalies caryotypiques)

➔ le nombre de cytopénies.

Ces trois critères permettent de déterminer si le patient se classe dans le groupe à faible risque, à risque intermédiaire 1, à risque intermédiaire 2 ou à haut risque.

International prognostic scoring system (IPSS) : index pronostique international dans les syndromes myélodysplasiques

	0 point	0,5 point	1 point	1,5 point	2 points
Blastes médullaires	<5%-	5-10%		11-20%	21-30%
Caryotype	Normal, -Y Del 5q Del 20q	Autre	Complexe (>3 anomalies) Anomalies du chromosome 7		
Cytopénies	0/1 lignée atteinte	2/3 lignées atteintes			
	Groupes de risque	Points	Survie moyenne		
	Risque bas	0 point	11,8 ans		
	Risque intermédiaire 1 (Int-1)	0,5-1 point	5,2 ans		
	Risque intermédiaire 2 (Int-2)	1,5-2 points	1,8 an		
	Risque élevé	≥ 2,5 points	0,3 an		

Traitement

“Haut risque”

- Retarder l'évolution leucémique
- Prolonger la survie

“Faible risque”

- Réduire les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

La greffe allogénique reste le seul traitement curateur de SMD.

Réservé aux sujets jeunes

- La chimiothérapie intensive :

Ara C + anthracycline

- RC : 40 à 50%
- DFS 2 ans : 18%

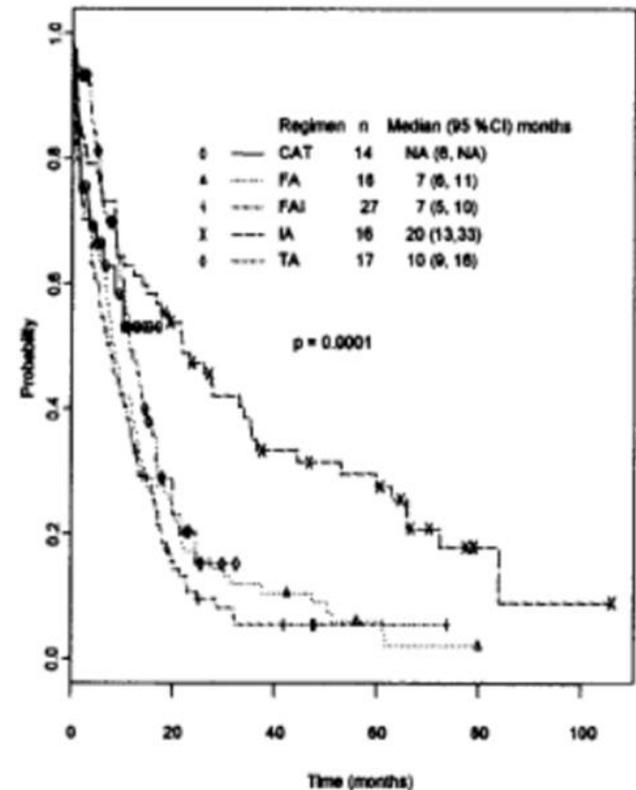


FIGURE 1. Analysis of overall survival by treatment group. CI: confidence interval; CAT: cyclophosphamide, ara-c, topotecan; FA: fludarabine, ara-c; FAI: fludarabine, ara-c, idarubicin; IA: idarubicin, ara-c; TA: topotecan, ara-c; NA: not applicable.

Traitement des SMD “bas risque”

Traitement symptomatique de la cytopénie

Anémie : principale cytopénie des SMD de “bas risque”

Les transfusions érythrocytaires : impact socio-économique , Hématochromatose avec pb de chélation du fer

Traitement des SMD “bas risque”

EPO dans les SMD

ESA : EPO béta ou alpha : 20% de réponses

EPO + G-CSF : 40% de réponses

Doses élevées d'EPO nécessaires (30 000 à 60 000 U/j) en 1 à 3 injections/semaine

Meilleur répondeur si EPO <200 U/l

Traitement des SMD “bas risque”

EPO dans les SMD

- Délai d'action : 6 à 12 semaines
- Durée moyenne de réponse : 26 mois
- Pas d'effet sur l'évolution en LAM et sur la surveillance

Traitement des SMD « bas risque »

- Lénalidomide (Revlimid[®])
- Immunomodulateur, dérivé du thalidomide
- 75% de réponse érythroïde si 5q- et 50% de réponse cytogénétique
- 30% d'indépendance transfusionnelle si non 5q-
- Dose : 10 mg/j, 3 semaines sur 4 ou 5mg/jr continu
- Toxicités principales : neutropénie \pm thrombopénie

Conclusion

- ∅ Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont une maladie clonale maligne avec un risque de **transformation en leucémie myéloblastique aiguë (LMA)**.
- ∅ **Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques** est, à ce jour, potentiellement curative dans les SMD.
- ∅ En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour **séparer les patients à «haut risque», qui comprennent les patients ayant un score IPSS (International prognostic scoring system) élevé et intermédiaire II,**
de ceux à «faible risque», associant les patients à risque faible et intermédiaire I de l'IPSS.

Conclusion

- Ø **L'azacytidine améliore assez nettement la survie des SMD de haut risque.** Contrairement au traitement par chimiothérapie intensive, l'avantage de l'azacytidine était observé, quels que soient notamment le type OMS le caryotype, etc.
- Ø Dans les SMD avec une délétion 5q-, le **lénaïdomide** est à considérer comme un traitement de seconde ligne après échec d'un traitement par érythropoïétine

Leucémies aiguës

Leucémies Aigue

- Proliférations néoplasiques des précurseurs médullaires des cellules sanguines, associées à un blocage de maturation au stade de "blaste".
- Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes.
- Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures.

Leucémies Aigue

- **Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)**

Elles surviennent surtout chez l'enfant entre 2 à 15 ans (où elles constituent le plus fréquent des cancers) et sont plus rares chez l'adulte, en particulier au-delà de 50ans.

- **Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)**

Elles surviennent chez le petit enfant de moins de 2 ans, puis au-delà de 15 ans, où elles ont une fréquence progressivement croissante. L'âge médian des LAM se situe autour de 60 ans, avec des cas de plus en plus nombreux au-dessus de cet âge compte tenu du vieillissement progressif de la population.

Leucémies Aigue

- Le plus souvent, aucune cause apparente
- Expositions aux radiations ionisantes, benzène, pesticides
- Affections constitutionnelles (T21, Fanconi)
- Transformation d'une autre hémopathie myéloïde (SMP ou MDS)
- Traitement d'un autre cancer non hématologique par chimiothérapie (alkylants, étoposide)

Circonstances de découverte

Signes d'insuffisance médullaire

- Anémie (pâleur, asthénie, dyspnée, tachycardie)
- Thrombopénie avec risque hémorragique (purpura, épistaxis, gingivorragies)
- Neutropénie avec risque infectieux (sphère ORL le plus souvent)

Circonstances de découverte

- **Signes en rapport avec la prolifération tumorale**

Douleurs osseuses, syndrome spléno-ganglionnaire, compressions médiastinales, paralysie d'un nerf crânien, syndrome méningé

- Parfois, hémogramme systématique devant une fièvre isolée et/ou une asthénie

Diagnostic hématologique

Hémogramme (1) :

- Il montre habituellement une **blastose** sanguine d'importance variable. Lorsqu'elle est importante, elle détermine une hyperleucocytose (leucocytes > 10 giga/l), pouvant dépasser 100 giga/l.
- A l'opposé, les blastes peuvent être absents du sang circulant, ou en très petit pourcentage, et l'hémogramme montre alors une leucopénie (leucocytes < 4000/mm³).
- Il y a en effet de façon habituelle une neutropénie (polynucléaires neutrophiles < 1500/mm³), tandis que le nombre de lymphocytes habituellement est normal.

Pronostic

Mauvais Pronostic quelque soit le type de LA :

- Age (< 1 an, > 65 ans)
- Hyperleucocytose (50 giga/l)
- Syndrome tumoral
- Absence de rémission après la 1^{ère} cure d'induction

Traitement des LA

Principes généraux

- Repose essentiellement sur la chimiothérapie
- Chimiothérapie très intensive dite d'induction de RC
- Chimiothérapie intensive de consolidation
- Radio-chimiothérapie très intensive suivie d'une autogreffe de CSH (pour éviter l'aplasie définitive)
- Greffe allogénique géno ou phéno-identique
- Dans certains cas, chimiothérapie peu intensive de maintenance.

Traitement des LA

Traitement spécifique des LAM

- La chimiothérapie d'induction repose ici sur l'association d'une Anthracycline (Daunorubicine, Mitoxantrone, ou Idarubicine) et de Cytosine Arabinosine (Ara C). La rémission complète est obtenue chez 90 % des enfants, et 70 % des adultes.
- Elle est suivie d'une chimiothérapie de consolidation, d'une allogreffe ou d'une autogreffe selon les cas, les indications dépendant des facteurs pronostiques initiaux.

Traitement des LA

Traitement spécifique des LAL

- Le traitement d'induction des LAL comporte l'association Vincristine-Corticoïdes-Anthracycline, généralement associés à l'Asparaginase. La rémission complète est obtenue pratiquement chez tous les enfants, et 75 % des adultes.
- Chez l'enfant, sauf cas particulier, il est proposé une greffe
- La prophylaxie d'une localisation neuro-meningée de la maladie est absolument indispensable

VIDAZA

L'azacitidine est un analogue de la cytidine.

Elle inhibe la méthyltransférase de l'ADN et **inhibe la croissance des cellules hématopoïétiques malignes** par une régulation de la méthylation de l'ADN et une cytotoxicité directe.



La concentration d'azacitidine requise *in vitro* pour une déméthylation maximale de l'ADN **n'entraîne pas de suppression importante de la synthèse de l'ADN.**

On présume que l'effet déméthylant permet de **restaurer l'activité normale des gènes impliqués dans la différenciation et la prolifération cellulaire.**

VIDAZA

Indication

Vidaza est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant :

- ➔ un ***syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé*** selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS),
- ➔ une ***leucémie myélomonocytaire chronique*** (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,
- ➔ une ***leucémie aiguë myéloblastique*** (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). »

VIDAZA

Posologie

- ➔ La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement, chez tous les patients, indépendamment des valeurs hématologiques de base, est de **75 mg/m²**
- ➔ par **injection sous-cutanée, quotidienne pendant 7 jours**, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours).
- ➔ Il est recommandé d'administrer au patient un minimum de 6 cycles de traitement.
- ➔ Le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie. »

Ajustement de la dose, sur la base des numérations sanguines

Chez les patients présentant au début du traitement (valeur initiale)

un nombre de leucocytes (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9/l$,

un nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

et un nombre de thrombocytes $\geq 75,0 \times 10^9/l$, la dose doit être ajustée comme suit,

en se référant au nadir du cycle respectif:

Valeurs de Nadir		Dose lors du prochain cycle en %
ANC ($\times 10^9/l$)	Thrombocytes ($\times 10^9/l$)	
<0,5	<25,0	50%
0,5–1,5	25,0–50,0	67%
>1,5	>50,0	100%

VIDAZA

➡ Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés

Réactions au site d'application (77,1%), y compris érythème et douleur,

Des modifications de l'hémogramme (71,4%), y compris anémie, thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie

Des troubles gastro-intestinaux (60,6%), y compris nausée, vomissements, diarrhée et constipation.



ARACYTINE

- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant.
- Leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie.
- Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies.

ARACYTINE

Posologies données en mg/m² de surface corporelle

Induction :

Chimiothérapie d'association (toujours avec une anthracycline, parfois avec d'autres antinéoplasiques) :

100 mg/m²/j pendant 7 à 10 jours ou 200 mg/m²/j pendant 5 à 7 jours.
Une deuxième cure peut être administrée en cas d'échec de la première.

Entretien et consolidation :

Une consolidation peut être faite avec le même protocole de chimiothérapie que celui qui a permis d'obtenir la rémission.

La cytarabine peut être administrée à des doses inférieures, seule ou en association avec d'autres antinéoplasiques, par cures espacées de 4 à 6 semaines lors des traitements d'entretien.

Dans les traitements d'entretien, la voie sous-cutanée peut être utilisée :

➔ **20 mg/m²/jour, administrés en 1 ou 2 injections pendant 5 à 10 jours.**

le traitement est interrompu si :

- les plaquettes sont inférieures à 50 000/mm³ ;
- les polynucléaires neutrophiles sont inférieurs à 1000/mm³.

ARACYTINE

Voie sous-cutanée :

la cytarabine est particulièrement bien tolérée. On observe très rarement douleur et inflammation au point d'injection

Aplasie ou une hypoplasie médullaire responsable d'anémie, granulopénie, thrombopénie,

Affections du système nerveux : Toxicité neurocérébelleuse pour de fortes doses.

Affections oculaires : Des atteintes réversibles de la cornée et des conjonctivites hémorragiques prévenus ou diminués par l'instillation d'un collyre contenant des corticoïdes.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Une toxicité pulmonaire grave, parfois fatale, des syndromes de détresse respiratoire et des œdèmes après utilisation de fortes doses de cytarabine.

Affections gastro-intestinales : Nausées, vomissements, anorexie

Risque de stomatite et de mucite.

Insuffisances rénales et rétentions urinaires.

Rashs cutanés ou dermites exfoliatives. Alopecie totale. Ulcérations cutanées.

Affections du système immunitaire : Dans de rares cas : syndrome cytarabine qui se caractérise par **élévation thermique, myalgies, douleurs osseuses accompagnées dans certains cas par des douleurs thoraciques, rashs maculopapuleux, conjonctivite et sensation de malaise général. Ce syndrome survient 6 à 12 heures après l'administration du produit.** Son traitement et sa prévention répondent aux corticoïdes.