

Myélodysplasies (ou dysmyélopoïèses)

Item n° 161 :diagnostiquer une dysmyélopoïèse

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, caractérisées par un trouble de la maturation des précurseurs myéloïdes aboutissant à une mort précoce, par avortement intra-médullaire (apoptose). Ce mécanisme physiopathologique conditionne l'évolution de la maladie : longtemps dominées par l'insuffisance médullaire et les besoins transfusionnels, ces maladies évoluent souvent vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

Les caractéristiques des SMD tiennent en 5 points :

1 - Les SMD sont des pathologies du sujet âgé. Le vieillissement de la population explique en partie l'augmentation de leur incidence et la fréquence des associations pathologiques.

2 - Les MDS posent parfois au clinicien des problèmes de diagnostic différentiel, notamment vis-à-vis des anémies carencielles ou des anémies inflammatoires dont le pronostic et le traitement sont bien sûr très différents.

3 - Les SMD, notamment les SMD débutants, présentent souvent des difficultés de diagnostic pour le biologiste (cytologie).

4 - Le traitement a été longtemps purement symptomatique, le plus souvent centré sur les transfusions, et réalisé fréquemment hors des services de spécialité. Il implique aujourd'hui des traitements à visée étiologique (facteurs de croissance hématopoïétiques, agents déméthylant) de mise en œuvre complexe, non dénués de risque et souvent coûteux, nécessitant une prise en charge en milieu spécialisé.

5 - Le clinicien dispose aujourd'hui d'outils performants pour évaluer le risque évolutif (score IPSS) ; cette évaluation est essentielle pour déterminer le traitement optimal mais aussi la gestion des co-morbidités.

Terrain et facteurs biologiques

Les SMD sont souvent rencontrés chez le sujet âgé (75 % des malades ont plus de 60 ans ; 50% ont plus de 80 ans) avec une légère prépondérance masculine. L'incidence augmente (3-15/100.000). Le vieillissement de la population est la cause la plus directe (20/100.000 chez les sujets de plus de 80 ans). Toutefois, des études épidémiologiques récentes suggèrent l'effet de l'environnement dans les zones industrielles au moins en Europe Occidentale.

La radiothérapie et certaines chimiothérapies comprenant des agents alkylants sont clairement impliquées dans la survenue de SMD dits "secondaires" par opposition aux SMD "primitifs" non exposés à des agents mutagènes. Le potentiel leucémogène des alkylants dépend du produit (melphalan >>cyclophosphamide = chlorambucil) et de la durée (mesurée en années) plus que de la dose. La fraction des SMD dits "secondaires" au sein des MDS est de l'ordre de 10%.

Ces observations ont conduit à l'abandon progressif de certains traitements réputés pourtant efficaces (ex : la chimiothérapie MOPP dans la maladie de Hodgkin au profit de la chimiothérapie ABVD virtuellement dépourvue de risque de ce type). Les poisons de la topoisomérase II (en particulier l'étoposide) induisent un taux élevé de LA secondaire (jusqu'à 10%) avec anomalies du chromosome 11 (réarrangement du gène MLL) ; toutefois, les LA secondaires au traitement par inhibiteurs de la topoisomérase II ne sont habituellement pas précédées de SMD.

Associations pathologiques

De nombreuses maladies inflammatoires ont été décrites au cours des MDS. Toutefois, le caractère fortuit de l'association ne peut pas être écarté pour bon nombre d'entre elles : il en est ainsi du syndrome de Sjögren, lupus systémique, maladie de Crohn, thyroïdite, BOOP, maladie de Behçet, dermatose neutrophilique (pyoderma), sclérodermie.

Les manifestations systémiques qui semblent associées avec une fréquence significativement accrue aux SMD sont les arthrites séronégatives non déformantes (généralement corticosensibles), les vascularites cutanées et la polychondrite atrophiante. Environ 10% des polychondrites atrophiantes sont associées à un SMD.

Signes cliniques

Le tableau clinique est conditionné par la gravité de l'insuffisance médullaire. Celle-ci étant variable, les signes cliniques sont eux-mêmes très divers.

De plus en plus souvent, le tableau est totalement asymptomatique et la maladie découverte par un hémogramme systématique (50% des cas). Dans les formes symptomatiques, le syndrome anémique est au premier plan (90% des formes symptomatiques) et chez le sujet âgé éventuellement associé à des signes d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie. La révélation du diagnostic sur la base d'un syndrome hémorragique est plus rare (10%). Encore plus rarement, le tableau est celui d'une hémopathie maligne avec syndrome anémique intense, hémorragies et signes infectieux. Comme dans la plupart des hémopathies myéloïdes, les signes tumoraux (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie, douleurs osseuses) sont généralement modestes.

A côté des signes hématologiques, d'autres symptômes peuvent inaugurer un SMD. Outre ceux d'une maladie inflammatoire (voir plus haut), il convient de souligner la possibilité de thrombose profonde inaugurale (phlébite des membres, thrombose de l'axe spléno-portal ou thrombose sus-hépatique).

Signes biologiques

L'hémogramme peut être déjà très évocateur lorsqu'il associe une anémie peu régénérative avec une macrocytose modérée ($100-110 \mu^3$), une leucopénie, une neutropénie et une thrombopénie. Un hémogramme de ce type doit faire évoquer une hémopathie maligne : leucémie aigue, aplasie médullaire mais aussi un SMD.

Parfois les anomalies de l'hémogramme sont plus discrètes se résumant à une anémie macrocytaire modérée isolée, parfois à une monocytose sanguine (plus de 1000

monocytes/mm³) éventuellement associée à une myélémie, beaucoup plus rarement à une neutropénie isolée, pratiquement jamais à une thrombopénie isolée. Ainsi, l'hémogramme conduit le plus souvent à la démarche diagnostique d'une anémie macrocytaire.

Le myélogramme est l'examen clé du diagnostic. Typiquement, il révèle deux anomalies : d'une part des signes de myélodysplasie avec des troubles de la maturation portant généralement sur les trois lignées granuleuse (dysgranulopoïèse), érythroblastique (dysérythro-poïèse) et mégacaryocytaire (dysmégacaryocytopoïèse), d'autre part une infiltration leucoblastique. En pratique, le cytologiste est confronté à deux types de situation : i) il existe une leucoblastose médullaire significative (5-20% des cellules médullaires et le diagnostic est aisé; ii) il n'existe pas de leucoblastose et le diagnostic est difficile, surtout si les signes de myélodysplasie sont discrets. Dans tous les cas, la coloration de Perls à la recherche d'une anémie sidéroblastique (voir plus loin) est systématique. La difficulté peut être accrue si la moelle est pauvre (grade 1 ou 2). En effet, l'hypocellularité est fréquente dans les SMD, éventuellement mais pas toujours en rapport avec une fibrose médullaire. Dans ces circonstances, le diagnostic d'aplasie médullaire peut être discuté et la biopsie ostéo-médullaire utile dans cette seule circonstance (voir plus loin).

Avec l'aide d'un cytologiste entraîné, le diagnostic est toutefois le plus souvent relativement aisé. Ceci explique que les autres examens complémentaires ne sont généralement pas nécessaires. En effet, l'étude cytogénétique est surtout intéressante pour le pronostic (voir plus loin) quoique la détection d'une anomalie (détectée dans 50% de la totalité des cas) peut être d'une grande valeur diagnostique en cas de cytologie douteuse. La biopsie médullaire est le plus souvent inutile. Son interprétation cytologique est moins fiable que le myélogramme. Elle peut être intéressante dans les formes hypocellulaires en montrant à côté des signes de myélodysplasie, une fibrose médullaire réticulinique (cette lésion ne peut se rencontrer que dans les hémopathies).

Diagnostic positif : classification des SMD

Sur la base des données fournies par l'hémogramme et le myélogramme, plusieurs classifications ont été proposées dont la classification FAB (French British American) proposée en 1982 et une plus récente à retenir (classification OMS) et détaillée ci-dessous:

- i) **les anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques acquises (ARSIA)** caractérisées par l'existence (au moins 15%) de sidéroblastes en couronne (sidéroblastes de type III) (30% des SMD). La présentation est celle d'une anémie volontiers normocytaire voire microcytaire, isolée ou associée à une thrombocytose.
- ii) **les anémies réfractaires non sidéroblastiques (ARNS)** avec moins de 1% de leucoblastes circulants et moins de 5% de leucoblastes médullaires (20% des SMD).
- iii) **Le syndrome du 5q-** : cette entité, reconnue de longue date au sein des MDS, représente une entité clinique-biologique. Un des signes les plus évocateurs est l'existence d'anomalies mégacaryocytaires caractéristiques (dits en « barbe à papa ». La définition de ce sous-groupe est d'autant plus utile que les patients bénéficient aujourd'hui d'un traitement spécifique très efficace (le Revlimid). Ce syndrome se caractérise par une évolution très prolongée dominée par

l'anémie, une thrombocytose, un risque faible de transformation en LAM et, bien sûr, une délétion en 3q portant sur le chromosome 5 (10% des SMD).

- iv) **les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) : AREB-1** (5-10% de leucoblastes médullaires) ou **AREB-2** (10-20% de leucoblastes médullaires) (30% des SMD).
- v) **Les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM)** : signes intenses de myélodysplasie portant sur les 3 lignées mais pas de leucoblastes (10% des SMD). Cette entité se caractérise par une évolution rapide vers la LAM.

Par rapport avec la classification FAB, il convient de souligner la disparition du groupe des AREB transformées (AREB-t) (21-30% de leucoblastes médullaires) aujourd'hui rattaché aux LAM, et du groupe des leucémies myélo-monocytaires chroniques (LMMC) caractérisé par une hyperleucocytose avec monocytose sanguine $> 1000/\text{mm}^3$ aujourd'hui rattaché aux syndromes myéloprolifératifs.

On peut aussi remarquer que l'association anémie + thrombocytose peut révéler un SMD (ARSIA ou 5q-): d'où l'importance du myélogramme dans l'exploration d'une thrombocytose lorsque l'on soupçonne son origine hémopathique.

Diagnostic différentiel

1- Les anémies par carence en folates ou en vitamine B12 :

Les carences en folates sont fréquentes chez le sujet âgé. Elles sont essentiellement en rapport avec des carences d'apport (vieillard abandonné et dénutri, appareillage dentaire défectueux, déséquilibre alimentaire). Les anémies par carence en folates s'expriment souvent par une anémie macrocytaire arégénérative. L'anémie est souvent modérée et la macrocytose ne dépasse que rarement $110\mu^3$. Il est vrai que la neutropénie ou la thrombopénie sont exceptionnelles. Toutefois, au niveau de l'hémogramme, rien ne distingue une anémie par carence en folates et une forme anémique pure (les plus fréquentes) d'une AR. Le myélogramme peut être parfois difficilement discriminatif dans la mesure où les carences en folates induisent aussi des troubles de la maturation des cellules médullaires, il est vrai largement prédominant sur la lignée rouge, plus rarement sur la lignée granuleuse mais pratiquement jamais sur la lignée mégacaryocytaire. Ces difficultés peuvent être levées par le dosage des folates sériques et érythrocytaires, sauf si le malade a été traité "à l'aveugle" antérieurement. C'est dire que toute anémie macrocytaire doit être explorée au moins par un myélogramme et par le dosage des folates et de la vitamine B12 avant d'être traitée.

Les anémies par carence sélective en vitamine B12 sont plus rares et correspondent essentiellement à un défaut d'absorption en rapport par exemple avec une gastrite antrale. Quant à la maladie de Biermer, elle est encore plus rare. De plus, sa présentation biologique est franche (très forte macrocytose supérieure à $130\mu^3$, anémie profonde, mégalo-blastose médullaire, rubanisation des éléments granuleux). Elle ne représente généralement pas une difficulté diagnostique sauf si les signes biologiques ont été décapités par un traitement abusif prescrit sans preuve formelle.

2- Leucémies aiguës myéloïdes (LAM):

Les LAM ne représentent généralement pas une difficulté majeure puisque, par définition, le taux de leucoblastes dépasse 20 %. Pour rendre encore plus floues les limites nosologiques entre LAM et SMD, il convient de rappeler que des signes de myélodysplasie peuvent accompagner une authentique LAM au diagnostic : on parlera alors de LAM "avec signes de myélodysplasie" par opposition aux LAM de novo sans signe de SMD et aux LAM authentiquement « secondaires » (précédées d'une longue phase documentée de MDS). Toutefois, le diagnostic différentiel peut être rendu difficile dans le cas des LAM 6 (érythroleucémies aiguës) et les LAM 7 (LA mégacaryoblastiques). Dans le cas des LAM 6, il existe souvent associé au contingent de blastes, une érythroblastose majeure et dystrophique : cette présentation peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une AREB. Dans le cas des LAM 7, la difficulté tient à l'intense myélofibrose généralement associée à l'accumulation des mégacaryocytes dystrophiques ; cette myélofibrose rend souvent impossible une analyse cytologique précise (ponction blanche) ; la biopsie médullaire et la caractérisation phénotypique de la population blastique réalisée sur le matériel histologique (présence des marqueurs mégacaryocytaires CD41 et CD42) peuvent être alors utiles.

3- Aplasie médullaire idiopathique acquise :

Dans les formes hypocellulaires, le diagnostic peut hésiter entre SMD et aplasie. De plus, certaines aplasies peuvent débiter par une anémie macrocytaire isolée avec une moelle modérément pauvre (non désertique) et dysplasique. Ce diagnostic est d'autant plus critique que les implications thérapeutiques sont totalement différentes, surtout chez le sujet jeune. La biopsie médullaire est certes absolument indispensable pour porter le diagnostic d'aplasie médullaire. Toutefois, dans certaines circonstances, cet examen ne permet pas discriminer formellement SMD et aplasie.

3- Myélofibrose primitive :

Un certain de degré de myélofibrose est habituel au cours des SMD. En fonction de l'intensité de celle-ci, le diagnostic différentiel avec une myélofibrose primitive est de difficulté variable. Même après biopsie médullaire, les formes très fibreuses peuvent en imposer pour une myélofibrose primitive (ou splénomégalie myéloïde chronique). Ce diagnostic est d'autant plus difficile à réaliser dans ces circonstances que l'analyse cytologique devient très aléatoire, voire impossible ainsi que les analyses cytogénétiques (ponction blanche).

4- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :

L'HPN présente également des contours nosologiques flous avec les SMD. En effet, la présentation hématologique est celle d'une pancytopenie à moelle riche et fréquemment une macrocytose. De plus, l'introduction massive des techniques de cytométrie en flux pour la caractérisation des clones HPN (déficit plus ou moins sélectif de l'expression de CD55/DAF et CD59/MIRL) a permis, entre autres pathologies, de mettre en évidence de tels déficits dans les SMD (et aussi dans les aplasies idiopathiques !). L'existence de "clones HPN" est donc sans doute une réalité dans les SMD. Dès lors, comment distinguer une authentique HPN et un SMD avec cellules HPN ? L'enjeu est important dans la mesure où le diagnostic d'HPN vraie implique des risques évolutifs spécifiques (infection et surtout thrombose). Cette difficulté peut être accrue par des présentations inaugurales communes aux deux affections (thrombose profonde notamment). Dans cette démarche, on peut retenir en faveur de l'HPN

vraie les éléments suivants : les crises douloureuses abdominales, la réticulocytose augmentée, les stigmates hémolytiques, la répétition des accidents thrombotiques, l'ensemble étant associé à un déficit sévère en CD55 et CD59

Evolution

1- Progression de l'insuffisance médullaire :

Dans la majorité des cas, l'évolution est dominée par l'aggravation du syndrome d'insuffisance médullaire et en particulier du syndrome anémique. Celui-ci domine souvent l'aggravation de la neutropénie et de la thrombopénie. Il expose rapidement le malade aux complications des polytransfusés (transfusions inefficaces, hémochromatose) bien que cette problématique ait été bouleversée par l'introduction des chélateurs du fer de dernière génération (ex : Exjade). Plus rarement, le malade est exposé aux risques infectieux de la neutropénie et aux risques hémorragiques de la thrombopénie. Le risque aplasique est surtout net dans les AREB.

2- Risque leucémique :

Le risque de transformation leucémique est également fonction du type de SMD. Rare dans les ARSIA, il est fréquent dans les AREB (surtout AREB-2). Les anomalies cytogénétiques sont hautement prédictives de la transformation (voir plus loin). La transformation leucémique se manifeste par une aggravation rapide de l'insuffisance médullaire (surtout la thrombopénie) et/ou l'apparition d'un syndrome tumoral (splénomégalie, douleurs osseuses). Dans la mesure où ces malades expriment souvent des anomalies cytogénétiques dites défavorables (anomalie du chromosome 7, caryotype complexe), ces formes de leucémies cumulent le plus souvent tous les facteurs de mauvais pronostic identifiés dans les LAM sans compter les co-morbidités associées à l'âge. Le taux de réponse est de fait significativement plus faible que la population standard (de l'ordre de 30-40% contre 65-75%). Les chances de guérison sont faibles (moins de 20%).

3- Décès par causes associés :

L'âge souvent avancé fait que le décès peut survenir de causes associées : 50% des décès des sujets de plus de 80 ans porteurs de SMD sont en rapport avec des causes extra-hématologiques.

Pronostic

Compte tenu de l'hétérogénéité des SMD, le pronostic de chacune des sous-entités est longtemps resté flou. Un groupe d'étude international (ISSP) a proposé en 1997 un système de score incluant plusieurs paramètres dont le pourcentage des blastes médullaires, l'existence d'une cytopénie et surtout les anomalies chromosomiques. Malgré l'introduction des nouveaux traitements, la validité de ce score reste intacte même s'il est probable que de futures classifications intègrent le facteur transfusionnel non pris en compte par l'IPSS.

Ce score coté de 0 à 3 permet de discriminer 4 groupes : faible risque, risque intermédiaire 1 (Int-1), risque intermédiaire 2 (Int-2) et haut risque avec des médianes de survie variant en fonction des groupes et de l'âge entre 4 mois et .. 10 ans ! Ce score est très utile pour la

définition du projet thérapeutique mais aussi pour la gestion des co-morbidités (chirurgie, cardiologie interventionnelle, traitement d'une néoplasie associée, etc ..).

Tout ce qui suit et qui figure en italique est hors programme officiel. Ceux qui veulent en savoir plus et qui désirent mieux comprendre cette difficile question des myélodysplasies en prendront connaissance avec profit.

Le score IPPS :

Chaque paramètre du score IPSS confère un score partiel dont la somme confère un score global hautement prédictif de survie et risque leucémique. Ainsi :

- *Les cytopénies : score = 0 si pas de cytopénie ou 1 seule cytopénie ; score = 0.5 si 2 ou 3 cytopénies.*
- *Le pourcentage de blastes médullaires : score = 0 si < 5% ; score = 0.5 si 5-10% ; score = 1.5 si 11-20%*
- *Les anomalies cytogénétiques : score = 0 si caryotype normal, Y-, 5q-, 20q- ; score = 1 si anomalies du 7 ou caryotype complexe (plus de 3 anomalies) ; score = 0.5 si toute autre anomalie.*

En fonction de la somme des scores, on définit 4 groupes : haut risque (score > ou = 2.5), risque intermédiaire 2 (score 1.5-2), risque intermédiaire 1 (0.5-1), faible risque (score 0) dont la survie médiane varie de 12 ans à moins d'un an. Ce classement est également prédictif du risque leucémique avec une médiane de transformation allant de 6 ans pour le groupe de faible risque à 4 mois pour le groupe à haut risque. Ce score ISSP est donc particulièrement utile pour pondérer les indications thérapeutiques.

Physiopathologie

L'hétérogénéité des SMD rend aléatoire toute interprétation uniciste de la physiopathologie de ces maladies. De ce point de vue, l'ARS est à classer à part dans la mesure où il est établi que cette maladie est en rapport avec de larges délétions de l'ADN mitochondrial responsables des anomalies du transport du fer à l'intérieur des érythroblastes. Lors de la mitose, la ségrégation des mitochondries est aléatoire. Ceci explique que cette maladie ne soit pas clonale.

1- SMD et clonalité :

Les ARNS et les AREB sont des maladies clonales. Ceci est formellement prouvé par la cytogénétique. Toutefois, le clone cytogénétiquement anormal est d'abord minoritaire puis prend une expansion progressive avec l'évolution de la maladie vers le stade de LAM. Il existe donc longtemps un mélange associant hématopoïèse normale et anormale. Ceci suggère que l'insuffisance médullaire implique non seulement l'hématopoïèse anormale mais aussi l'hématopoïèse normale, notamment au stade d'AR. Nous verrons plus loin les mécanismes susceptibles d'expliquer ce phénomène.

2- SMD et différenciation :

En terme de différenciation, le marqueur de clonalité est retrouvé dans les compartiments intermédiaires CD34+ CD38+, plus rarement dans les compartiments ultra-

précoces. Ainsi, il semble qu'il puisse exister un compartiment de cellules souches " normales ". Ceci est important dans la perspective des stratégies myélo-ablatives. La lignée lymphoïde n'est pas touchée (contrairement à l'HPN).

3 - SMD et instabilité génétique :

Les SMD présentent assez fréquemment une instabilité nucléotidique établie sur deux critères : la perte d'hétérozygotie (critère retrouvé dans la plupart des LAM) et l'instabilité des régions microsatellites (phénotype MIN). Cette dernière est assez spécifique des SMD car rare dans les LAM. Sur la base du rôle établie des protéines du Mismatch Repair (MMR) dans le phénotype MIN d'autres tumeurs (ex : syndrome de Lynch), il est légitime d'invoquer une perte de fonction de ces gènes dans les SMD. Ceci n'a pas été prouvé. Outre l'instabilité nucléotidique, il existe une instabilité chromosomique illustrée par les analyses cytogénétiques. Contrairement aux LAM caractérisées souvent par des translocations, les MDS sont souvent associés à des gains ou perte de matériel chromosomique (comme dans les tumeurs solides). Enfin, les MDS se caractérisent par la fréquence des mécanismes épigénétiques, comme l'extinction de gènes suppresseurs de tumeurs (ex : p15) par hyperméthylation des régions régulatrices ou anomalies de la compaction chromatinienne. Ce mécanisme a ouvert la voie de stratégies thérapeutiques (agents hypométhylants, inhibiteurs d'histone déacétylase).

4- SMD et insuffisance médullaire :

**Rôle de certains oncogènes : l'oncogène Ras est muté dans 15 à 40% des cas. Il a été montré que l'introduction d'un variant actif de Ras dans les cellules hématopoïétiques précoces in vitro altère considérablement la prolifération et la différenciation des cellules souches. A ce jour, le rôle de Ras dans ce phénomène est obscur : facilitation de l'apoptose ? inhibition de la différenciation ?*

**Rôle des effecteurs cellulaires de l'immunité : un mécanisme auto-immun à médiation cellulaire est possible. Cette hypothèse est soulevée par l'efficacité dans certaines formes d'AR et d'AREB de traitements tels que le sérum anti-thymocytaire ou la cyclosporine A. Il convient de rester prudent sur l'interprétation de ces résultats compte tenu du fait que ces médicaments sont susceptibles de réguler la fonction de nombreux autres systèmes cellulaires distincts du seul lymphocyte T.*

** Rôle des effecteurs solubles : un rôle de plus en plus important est attribué à la production excessive de TNF et du ligand de Fas dans les SMD. Dans ces maladies, ces effecteurs solubles sont produits par de nombreux types cellulaires myéloïdes mais aussi (et surtout pour le TNF) par les cellules stromales. TNF et ligand de Fas induisent une mort par apoptose. De plus, TNF et ligand de Fas sont synergiques. Enfin, des travaux récents suggèrent que ces deux molécules inhibent la différenciation érythroïde et mégacaryocytaire terminale. L'ensemble de ces données suggèrent que l'hyperproduction de ces médiateurs est à l'origine du niveau élevé d'apoptose et de l'insuffisance médullaire observés dans les SMD. Cette hypothèse soulève implicitement deux considérations : i) le blocage des effets de ces molécules devrait inhiber l'apoptose et corriger l'insuffisance médullaire (il s'agit là d'un mécanisme possible de l'EPO) ; ii) ce mécanisme revient à admettre que le clone anormal est insensible à des effecteurs, d'où son expansion progressive par sélection. Un mécanisme similaire a été proposé pour l'anémie de Fanconi.*

Traitement

1-La greffe de moelle osseuse :

La greffe de MO allogénique représente en théorie le traitement de choix. Ce traitement reste de fait le traitement idéal du sujet jeune, pas ou peu transfusé, disposant d'un donneur familial avec une AR ou une AREB. Malheureusement, cette situation est très rare : les SMD sont des maladies du sujet âgé (la limite d'âge de la greffe de MO est d'environ 50-55 ans); la chance de bénéficier d'un donneur au sein de la fratrie est seulement de 30%; la greffe à partir de donneurs extrafamiliaux est grevée d'une lourde toxicité; la toxicité de la greffe de MO doit être mise en balance avec le génie évolutif du SMD auquel on est confronté (par exemple, la greffe sera généralement refusée pour une anémie sidérolastique pas ou peu transfusée). Toutes ces raisons font de la greffe de MO classique une indication marginale dans le traitement des SMD. Très récemment ont été introduites des stratégies de greffe allogénique après conditionnement non myéloablatif vrai mais plutôt immunosuppresseur ("mini-greffe"). Cette approche peut représenter une alternative intéressante pour des malades de 55 à 60 ans. Ces stratégies sont en cours d'évaluation.

2-Les cytokines :

L'administration d'érythropoïétine recombinante (rEPO), seule ou associée au G-CSF, est efficace dans de bonnes indications : malades peu transfusés, porteurs d'AR ou d'AREB-1, avec un taux d'EPO endogène bas (<500 mU/ml). Dans ce groupe de patient, rEPO parvient à éviter la dépendance aux transfusions dans 70% des cas. La réponse à rEPO influence la survie. Ce traitement a ses limites : efficacité transitoire (médiane de réponse = 2 ans), coût, contrainte de la surveillance et du traitement). Enfin, il convient de souligner que ni le G-CSF ni l'EPO ne bénéficient d'une AMM pour cette indication.

3-Les traitements " immunosuppresseurs " :

Des travaux récents suggèrent que la cyclosporine A ou le sérum anti-thymocytaire (ATG) sont susceptibles d'induire une réponse significative (plus de 50% des cas) évaluée sur les besoins transfusionnels et éventuellement sur le taux de blastes médullaires. Ces traitements apparaissent très prometteurs dans les cas suivants : AR (plutôt que AREB), cytogénétique favorable, présence de cellules HPN, hypocellularité, HLA-DR15. Ces traitements sont inefficaces dans les ARS et les AREB-t.

4-Le support transfusionnel :

Les transfusions érythrocytaires sont de mise quand le taux d'hémoglobine l'impose (Hb<8g). Comme tous les polytransfusés, les préparations sont du type phénotypé-déleucocyté. Pour les malades de bon pronostic, il est recommandé de transfuser en " phénotype étendu ". L'administration de DESFERAL (voie sous-cutanée) est recommandée malgré ses contraintes si le taux de ferritine est > 1500 afin de prévenir l'hémochromatose secondaire. La prise en charge de l'hémochromatose secondaire a récemment bénéficié de l'introduction des chélateurs du fer administrés par voie orale (EXJADE).

5-Les nouveaux médicaments :

Faible risque : le Revlimid (analogue de la thalidomide, notamment dans les syndromes du 5q- avec un taux de réponse > 80%.

Haut risque : les agents déméthylants (5azacytidine et Décitabine) : 50% de réponse globale sur la cytopénie, 10% de réponse complète et gain de survie de 12 mois.

Ces médicaments sont commercialisés depuis 2008.

Conclusion

Les SMD sont des maladies hétérogènes de nosologie incertaine et d'évolution variable. Il est impératif d'évaluer le pronostic de façon aussi précise que possible pour codifier au mieux l'indication thérapeutique en tenant compte du terrain. Il convient de souligner toute la valeur de la biologie et d'un avis hématologique dans la décision thérapeutique, du moins à la phase diagnostique.

Mot-clés : classification, IPSS, hémogramme, myélogramme, Perls, caryotype, risque évolutif.