

Les anémies réfractaires

Refractory anemias

A. Efira et M.-A. Azerad

Clinique d'Hémo-Oncologie, C.H.U. Brugmann

RESUME

Les anémies réfractaires, encore appelées syndromes myélodysplasiques, forment un ensemble de maladies clonales caractérisées par des cytopénies avec le plus souvent une moelle riche. Atteignant préférentiellement une population âgée, le pronostic dépend à la fois des comorbidités présentées et des caractéristiques propres de l'affection, lesquelles ont été regroupées en un score établi en 1997 (" IPSS = International Prognostic Scoring System ") et revu en 2012 (" R-IPSS = Revised IPSS "). La survie globale et le risque de transformation en leucémie aiguë non lymphoblastique peuvent dès lors être estimés de manière relativement précise. En fonction de ces caractéristiques, le traitement restera principalement supportif ou fera appel à certaines molécules dont notre arsenal thérapeutique s'est enrichi ces dernières années : facteurs de croissance, lénalidomide, 5-azacytidine, etc. Une minorité de patients pourra en outre bénéficier d'une greffe de moelle allogène ou parfois aussi d'un traitement immunosuppresseur.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 323-7

ABSTRACT

Refractory anemia, also known as myelodysplastic syndromes, forms a group of clonal diseases characterized by cytopenias with mostly rich bone marrow. Preferentially reaching an older population, the prognosis depends on both comorbidities and characteristics of the disease, which have been grouped into a score established in 1997 (" IPSS = International Prognostic Scoring System ") and revised in 2012 (" R-IPSS = Revised IPSS "). Overall survival and risk of transformation into acute non-lymphoblastic leukemia can now be estimated fairly accurately. Based on these characteristics, the treatment will be mainly supportive or will use several new molecules : growth factors, lenalidomide, 5-azacitidine, etc. A minority of patients may also benefit from allogeneic BMT or sometimes immunosuppressive therapy.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 323-7

Key words : refractory anemia, myelodysplastic syndrome, lenalidomide, azacitidine

INTRODUCTION

Les anémies réfractaires sont encore appelées " syndromes myélodysplasiques " ou " syndromes dyshématopoïétiques ". Elles ont également été appelées auparavant " syndromes préleucémiques " après que l'on ait constaté que les anomalies observées précédaient fréquemment le développement d'une leucémie aiguë non lymphoblastique avérée.

Il s'agit d'un groupe de maladies hématologiques clonales caractérisées par de la dysplasie se traduisant par de nombreuses anomalies morphologiques, ainsi que par une hématopoïèse inefficace donnant un tableau de moelle riche contrastant avec les cytopénies périphériques. Les conséquences cliniques défavorables résultent de ces cytopénies ainsi que du risque

de transformation en leucémie aiguë.

CLINIQUE

Les syndromes myélodysplasiques atteignent essentiellement les personnes âgées, puisque l'âge médian au diagnostic est de 70 ans. L'incidence est de 3 pour 100.000 mais grimpe à 20 pour 100.000 pour les sujets de plus de 70 ans. Certains cas sont observés après une chimiothérapie (surtout des agents alkylants) ou une radiothérapie ; on parle alors de syndromes myélodysplasiques secondaires.

L'anémie est la cytopénie la plus fréquemment rencontrée, entraînant de la pâleur, de la fatigue et de la dyspnée. La leucopénie est responsable du risque infectieux tandis que la thrombopénie entraîne un

risque hémorragique. L'affection est cependant fréquemment découverte alors que le patient est asymptomatique, à l'occasion d'un bilan sanguin systématique. Les adénopathies et l'hépatosplénomégalie sont rares. Parfois, on peut observer des signes d'atteinte auto-immune, tels qu'une polyarthrite séronégative ou une vascularite cutanée.

CLASSIFICATION

La classification O.M.S. a été établie en 2001 et revue en 2008¹. Elle distingue six entités (tableau 1):

- La cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée : le plus souvent anémie réfractaire, plus rarement neutropénie ou thrombopénie réfractaire.
- L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneau, présentant l'anomalie caractéristique à la coloration de Perls (accumulation de fer dans les mitochondries disposées en couronne autour du noyau) dans au moins 15 % des érythroblastes.
- La cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée : la dysplasie s'observe dans la moelle dans au moins deux lignées cellulaires.
- L'anémie réfractaire avec excès de blastes, qui se subdivise en type 1 s'il y a de 5 à 9 % de blastes médullaires et type 2 s'il y en a de 10 à 19 %.
- Le syndrome myélodysplasique non classé dans lequel la ou les cytopénie(s) s'accompagne(nt) d'anomalies morphologiques minimales.

- Le syndrome myélodysplasique avec anomalie 5q-isolée.

Les différences les plus importantes par rapport à la classification antérieure FAB consistent en la distinction entre dysplasie uni- et multi-lignée, la disparition de l'entité " anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation " dans laquelle il y avait entre 20 et 30 % de blastes médullaires (entité actuellement incluse dans les leucémies aiguës avérées) et la disparition de l'entité " leucémie myélo-monocytaire chronique " qui fait dorénavant partie du groupe mixte des syndromes myélodysplasiques / néoplasies myéloprolifératives (tableau 2). Les anémies réfractaires avec excès de blastes sont subdivisées en groupe I et en groupe II selon qu'il y a 5 à 9 % de blastes dans la moelle ou 10 à 19 %. Une anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneau ne présente

Tableau 2 : Classification O.M.S. des syndromes myélodysplasiques / néoplasies myéloprolifératives¹.

Leucémie myélo-monocytaire chronique
Leucémie myéloïde chronique atypique
Leucémie myélo-monocytaire chronique juvénile
Syndrome myélodysplasique / Néoplasie myéloproliférative, non classé

Tableau 1 : Classification O.M.S. des syndromes myélodysplasiques¹.

Maladie	Constatations dans le sang	Constatations dans la moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée - Anémie réfractaire (AR) - Neutropénie réfractaire (NR) - Thrombopénie réfractaire (TR)	Mono-cytopénie (parfois bicytopénie) Pas ou < 1 % de blastes	Dysplasie dans ≥ 10 % des cellules d'une lignée < 5 % de blastes < 15 % sidéroblastes en anneau
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneaux (ARSA)	Anémie Pas de blastes	≥ 15 % sidéroblastes en anneau Dysplasie érythroïde seule < 5 % de blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cytopénie(s) Pas ou < 1 % de blastes Pas de corps de Auër < 1.000 monocytes/mm ³	Dysplasie dans ≥ 10 % des cellules de ≥ 2 lignées < 5 % de blastes Pas de corps de Auër ± 15 % sidéroblastes en anneau
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) - AREB-1	Cytopénie(s) < 5 % de blastes Pas de corps de Auër < 1.000 monocytes/mm ³	Dysplasie uni- ou multilignée 5 - 9 % de blastes Pas de corps de Auër
Anémie réfractaire avec excès de blastes - AREB-2	Cytopénie(s) 5 - 19 % de blastes ± corps de Auër < 1.000 monocytes/mm ³	Dysplasie uni- ou multilignée 10 - 19 % de blastes ± corps de Auër
Syndrome myélodysplasique - non classé	Cytopénie(s) ≤ 1 % de blastes	Dysplasie dans < 10 % des cellules de ≥ 1 lignée Anomalie cytogénétique évocatrice < 5 % de blastes
Anémie réfractaire avec del 5q isolée	Anémie Plaquettes normales ou augmentées Pas ou < 1 % de blastes	Mégacaryocytes normaux ou augmentés, avec noyaux hypolobulés < 5 % de blastes Pas de corps de Auër Anomalie 5q- isolée

de la dysplasie que dans la lignée érythroïde, sinon elle est incluse dans le groupe des cytopénies réfractaires avec dysplasie multi-lignée.

INVESTIGATIONS COMPLEMENTAIRES

L'attention est attirée par la ou les cytopénie(s) et les anomalies morphologiques observables dans le sang périphérique et dans la moelle. Le médullogramme, la coloration de Perls (destinée à mettre en évidence des sidéroblastes anormaux : formes en anneau) ainsi que les analyses cytogénétiques sont essentiels puisqu'ils permettent de classer le syndrome myélodysplasique et d'en préciser le pronostic (cf. *infra*). Une biopsie médullaire doit idéalement compléter l'aspiration en vue de quantifier la cellularité et d'objectiver une éventuelle fibrose réticulinique. D'autres examens ont une utilité plus ponctuelle : un dosage d'érythropoïétine si on envisage un traitement par cet agent, une recherche d'anomalie de type " hémoglobinurie paroxystique nocturne " surtout en cas de forme hypoplasique, la recherche d'une mutation JAK-2 en cas de thrombocytose ou encore un typage HLA DR-15 si un traitement immunosuppresseur est envisagé. Un typage HLA complet doit bien entendu être effectué si une greffe allogène est envisagée.

PRONOSTIC

Le pronostic des syndromes myélodysplasiques a pu être affiné en tenant compte de 3 éléments : la blastose médullaire, le caryotype et le nombre de cytopénies. Un score pronostique international (" IPSS ") a ainsi pu être élaboré par Greenberg en 1997 (tableau 3)². Des travaux ultérieurs ont également pu montrer l'influence de l'âge ou de la présence d'une dépendance transfusionnelle, aboutissant à d'autres systèmes de classification pronostique tel que le " WPSS " en 2007 ou le modèle du MD Anderson en 2008. La classification la plus récente et la plus aboutie (car accordant une place plus importante à la cytogénétique) date de 2012 et est également due à Greenberg³ : il s'agit du " R-IPSS ", ou score pronostique international révisé (tableau 4).

TRAITEMENT

Traitement supportif

C'est le traitement le plus fréquemment employé. Il consiste en des transfusions de globules rouges en cas d'anémie importante (le seuil de 8 g d'hémoglobine/dl

	0	0,5	1	1,5	2
Blastes %	< 5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Caryotype	Bon (N, -Y, 5q-, 20q-)	Intermédiaire	Mauvais (complexe, anomalie chromosome 7)		
Cytopénies	0 - 1	2 - 3			
Score		Survie médiane	25 % de leucémies aiguës		
0	bon pronostic	5,7 ans	9,4 ans		
0,5 - 1	pronostic intermédiaire-1	3,5 ans	3,3 ans		
1,5 - 2	pronostic intermédiaire-2	1,2 ans	1,1 ans		
≥ 2,5	mauvais pronostic	0,4 an	0,2 an		

	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Très bon (-Y, del 11q)		Bon (N, del 5q, del 12p, del 20q, double avec del 5q)		Intermédiaire (del 7q, +8, +19, i 17q, tout autre clone indépendant simple ou double)	Mauvais (-7, inv 3 / t 3q / del 3q, double incluant -7 / del 7q, complexe : 3 anomalies)	Très mauvais (complexe : > 3 anomalies)
Blastes médullaires	≤ 2		> 2 à < 5		5 - 10	> 10	
Hb	≥ 10		8 - 10	< 8			
Plaquettes	≥ 100.000	50 - 100.000	< 50.000				
PNN	≥ 800	< 800					
Score	Risque	Survie médiane	25 % de leucémie aiguë				
≤ 1,5	très faible	8,8 ans	14,5 ans				
1,5 - 3	faible	5,3 ans	10,8 ans				
> 3 - 4,5	intermédiaire	3 ans	3,2 ans				
4 - 6	élevé	1,6 ans	1,4 ans				
> 6	très élevé	0,8 an	0,7 an				

est souvent utilisé) ou mal tolérée. En cas de surcharge en fer (ferritine > 1.000 ng/ml) et de besoins transfusionnels ≥ 2 unités/mois, un traitement chélateur par Desféral® (déferoxamine IV ou SC) ou Exjade® (déférasirox PO) peut être envisagé, mais ceci reste controversé. La lutte contre les infections passe par l'administration d'antibiotiques et on n'oubliera pas les vaccinations contre la grippe, le pneumocoque et l'*Haemophilus*. Les transfusions de plaquettes seront surtout utiles en cas de saignement ou en prophylaxie en cas d'un taux < 10.000/mm³ ; des antifibrinolytiques pourront être administrés, bien que leur utilité soit plus marquée dans les troubles de la coagulation que dans les thrombocytopénies.

Traitements spécifiques en cas de risque faible (IPSS ≤ 1)

Un traitement à base d'érythropoïétine (EPO) pourra être instauré si le dosage endogène est < 500 mU/ml et si les besoins transfusionnels sont de préférence inférieurs à 2 unités par mois. Les taux de réponse à 6 mois sont loin d'être négligeables, surtout en cas d'ARSA ou d'AR simple (tableau 5). En cas d'échec (absence de réponse à l'EPO seule après 3 mois), un traitement combiné par EPO + G-CSF peut être tenté, compte tenu de leur effet synergistique. Ces traitements n'améliorent cependant pas la survie globale.

Tableau 5 : Réponses à 6 mois avec un traitement par EPO 150 U/kg 3 x/semaine⁴.

Anémie réfractaire	48 %
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneau	58 %
Anémie réfractaire avec excès de blastes - type I	34 %
Anémie réfractaire avec excès de blastes - type II	13 %

La lénalidomide (Révlimid®) a montré une grande efficacité dans le syndrome 5q- (dans lequel cette anomalie cytogénétique est présente de manière isolée). A la dose de 10 mg/jour PO pendant 3 semaines tous les mois, une indépendance transfusionnelle pendant au moins 26 semaines est observée chez 56 % des patients et 29 % obtiennent une réponse cytogénétique complète. Malheureusement, environ 50 % des patients rechutent après 2 à 3 ans de traitement⁵.

Traitements spécifiques en cas de risque élevé (IPSS $\geq 1,5$)

Epigénétique : agents hypométhylants et inhibiteurs de l'histone déacétylase

Les agents hypométhylants ont apporté de nouvelles perspectives de traitement pour les syndromes myélodysplasiques de risque élevé. Il s'agit de la 5-azacytidine (Vidaza®) et de la décitabine, non disponible chez nous actuellement. La méthylation de l'ADN s'effectue au niveau des résidus cytosine des îlots CpG, qui se trouvent essentiellement dans les régions proximales des promoteurs de 60 % des gènes.

Une hyper-méthylation empêchera donc le gène de s'exprimer ; ceci, survenant au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, constitue un mécanisme pathogénique important des syndromes myélodysplasiques. L'étude CALGB 9221 a servi de base à l'autorisation de remboursement du Vidaza®⁶. Cette étude comparait l'efficacité de l'azacytidine avec le " *best supportive care* " ; un *cross-over* entre les deux bras de l'étude était possible. Jusqu'à 60 % de réponses favorables étaient rapportées (tableau 6). Une nouvelle analyse des résultats obtenus dans 3 études différentes a été publiée en 2006⁷. Celle-ci montre un taux de rémissions complètes de 13 %, de rémissions partielles de 1 % et d'améliorations hématologiques de 30 % (26 % sur la lignée rouge, 19 % sur la lignée plaquettaire et 5 % sur les polynucléaires neutrophiles). La durée médiane de la réponse était de 13,1 mois (2-165+) et le nombre médian de cycles de traitement pour obtenir une réponse de 3 (1-17). Les courbes de survie obtenues dans l'étude AZA-001⁸ montrent une différence de survie très appréciable de 9,4 mois par rapport aux patients traités de manière conventionnelle (figure).

Les inhibiteurs de l'histone déacétylase inhibent quant à eux la réaction de déacétylation des histones, laquelle favorise la condensation de la chromatine et la répression de la transcription. Le vorinostat a été le premier inhibiteur d'histone déacétylase approuvé aux Etats-Unis par la FDA en 2006 pour le traitement des lymphomes cutanés à cellules T.

Les traitements intensifs de type leucémie aiguë non lymphoblastique

L'association classique d'une anthracycline avec la cytosine arabinoside (schéma 3 + 7) est recommandée pour le patient relativement jeune avec un caryotype favorable, surtout s'il est candidat à une greffe. En effet, si on peut observer environ 50 % de rémissions complètes, la rechute survient souvent rapidement en l'absence de greffe.

La greffe de moelle allogène

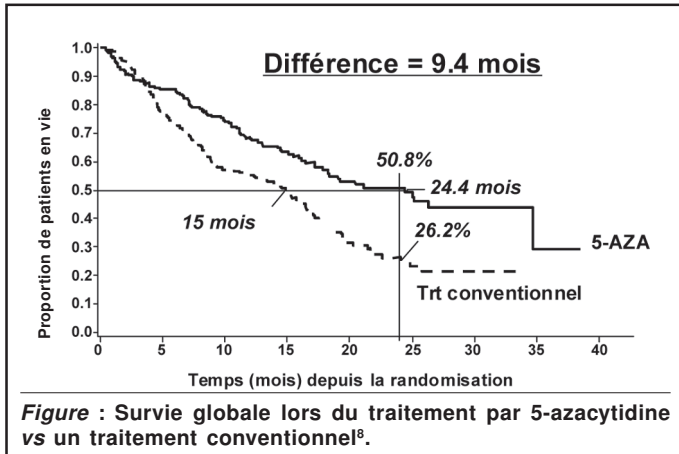
L'âge médian dans le registre de l'IBMTR est de 40,4 ans (18-60). Il s'agit de greffes effectuées au départ d'un donneur familial identique, après un traitement myélo-ablatif. L'interprétation des résultats est rendue difficile par la nature rétrospective des observations, mais il semble que pour les patients de risque IPSS faible à intermédiaire-1, les meilleurs résultats soient obtenus si la greffe est postposée tandis que pour les patients de risque intermédiaire-2 à haut, la survie soit meilleure si la greffe est réalisée au diagnostic⁹.

Les traitements immunosuppresseurs

Un mot pour terminer concernant les traitements immunosuppresseurs. Ils sont le plus souvent appliqués lors de variantes hypoplasiques, et on comprend que le diagnostic différentiel hésite parfois avec celui d'une

Tableau 6 : Résultats du traitement par la 5-azacytidine (étude CALGB 9221)⁶.

	" Best Supportive Care " n = 92	5-AZA n = 99	Cross-over n = 49
Rémissions complètes	0 (0 %)	7 (7 %) - p < 0,001	5 (10 %)
Rémissions partielles	0 (0 %)	16 (16 %) - p < 0,001	2 (4 %)
Améliorations	5 (5 %)	37 (37 %) - p < 0,001	16 (36 %)
Total	5 (5 %)	60 (60 %) - p < 0,001	23 (47 %)



anémie aplasique. On retrouve parfois des cellules de type " hémoglobinurie paroxystique nocturne " et un typage HLA-DR 15 constitue un facteur de réponse favorable. L'administration de sérum anti-lymphocytaire et de cyclosporine-A amène un certain pourcentage de réponses hématologiques (29 % vs 9 % pour un traitement supportif), mais pas d'amélioration de la survie ni du risque de transformation en leucémie aiguë¹⁰.

BIBLIOGRAPHIE

- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA *et al.* : The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia : rationale and important changes. *Blood* 2009 ; 114 : 937-51
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM *et al.* : International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 ; 89 : 2079-88
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J *et al.* : Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012 ; 120 : 2454-65

- Terpos E, Mougiou A, Kouraklis A *et al.* : Prolonged administration of erythropoietin increases erythroid response rate in myelodysplastic syndromes : a phase II trial in 281 patients. *Br J Haematol* 2002 ; 118 : 174-80
- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D *et al.* : A randomized phase 3 study of lenalidomide vs placebo in RBC transfusion-dependent with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del 5q. *Blood* 2011 ; 118 : 3765-76
- Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL *et al.* : Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndromes : a study of the Cancer and Leukemia Group B. *JCO* 2002 ; 20 : 2429-40
- Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL *et al.* : Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome : studies 8421, 8921 and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *JCO* 2006 ; 24 : 3895-903
- Fenaux P, Mufti GH, Hellstrom-Lindberg E *et al.* : Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes : a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 223-32
- Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P *et al.* : A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes : delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004 ; 104 : 579-85
- Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M *et al.* : Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome : a prospective randomized multicenter phase 3 trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care - SAKK 33/99. *JCO* 2011 ; 29 : 303-9

Correspondance et tirés à part :

A. EFIRA
C.H.U. Brugmann
Service d'Hématologie
Place A. Van Gehuchten 4
1020 Bruxelles
E-mail : andre.efira@chu-brugmann.be

Travail reçu le 5 juin 2013 ; accepté dans sa version définitive le 3 juillet 2013.