

GUIDE DU REDACTEUR SCIENTIFIQUE EN MATIERE DE
CANCERS DU SANG
ET DE TROUBLES CONNEXES



MODULE I
SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES



PREFACE

Cancers du sang et troubles connexes – Un risque sanitaire majeur

Dans son allocution de 2003 devant la Commission pour l'affectation des financements du Sénat américain, George Dahlman, Vice-président de la Société américaine de Leucémie et de Lymphome, a souligné que les cancers du sang constituent « un risque sérieux pour la santé de tous les Américains »¹. En dépit des progrès récents réalisés dans le diagnostic et le traitement des malignités liées au sang, leur incidence augmente et ils sont responsables collectivement de plus de décès que tous les autres cancers, à l'exception du cancer des poumons¹.

L'Organisation Mondiale de la Santé a classé plus de 20 cancers qui affectent un ou plusieurs éléments du sang². Les leucémies (tous types combinés) et le lymphome non Hodgkinien sont les malignités hématologiques les plus fréquentes et les plus familières, avec un taux annuel combiné de quelque 90 000 nouveaux cas par an aux États-Unis^{3,5}. Cependant, des formes moins connues du cancer du sang telles que le myélome multiple (MM) représentent une cause significative de morbidité et de mortalité liées au cancer aux États-Unis^{6,7}. MM est le troisième cancer du sang le plus prévalent après le lymphome non Hodgkinien et les leucémies combinées, et est responsable du décès de plus de 11 000 citoyens américains chaque année^{7,8}.

Les troubles connexes tels que les syndromes myélodysplasiques (SMD) exercent également un impact significatif. L'incidence des SMD est comparable à celle de la leucémie lymphoïde chronique, l'une des formes les plus courantes de leucémie⁹. Sous leurs formes les plus virulentes, les SMD peuvent avoir une issue fatale dans l'année suivant le diagnostic¹⁰.

L'amélioration de notre compréhension de la pathologie sous-jacente des cancers du sang et des troubles connexes, et l'introduction de nouvelles options thérapeutiques ont permis d'améliorer les perspectives de certaines de ces maladies au cours des dernières décennies⁴. Quoi qu'il en soit, comme le mettait d'ailleurs en exergue George Dahlman, la recherche de nouveaux médicaments et l'amélioration des traitements existants doivent rester en tête de la liste des priorités¹.

Finalité de ce guide

Ce guide a été conçu pour aider les rédacteurs scientifiques et les rédacteurs spécialisés dans les questions de santé à couvrir d'importantes actualités relatives aux cancers du sang et aux troubles connexes. À la lumière de la complexité et de l'étendue du sujet, ce guide présentera une information complète sur les différentes maladies en adoptant une approche modulaire et en s'attardant sur des types moins connus. Le premier module s'articule autour des SMD. D'autres modules, consacrés au MM et à d'autres formes de cancer du sang, seront ajoutés au cours des prochains mois. Les modules existants seront régulièrement mis à jour en fonction de l'actualité.

MODULE I – SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Table des matières

MODULE I – SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES	1
APERÇU DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES	2
PRODUCTION ET FONCTION DES CELLULES SANGUINES.....	3
CAUSES, FACTEURS DE RISQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES SMD	4
PATHOLOGIE DES SMD.....	5
CLASSIFICATION DES SMD	7
SIGNES ET SYMPTÔMES DES SMD	10
DIAGNOSTIC.....	11
ÉTABLIR UN PRONOSTIC	12
TRAITEMENT DES SMD.....	14
ORIENTATIONS FUTURES.....	18
GLOSSAIRE	19
RÉFÉRENCES	24
ANNEXE : RESSOURCES.....	26

APERÇU DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un ensemble de troubles sanguins similaires caractérisés par un mauvais fonctionnement de la moelle osseuse qui ne parvient dès lors plus à produire un nombre suffisant de cellules sanguines saines. S'il est vrai que les SMD ne sont généralement pas décrits comme une forme de cancer, il n'en demeure pas moins que leurs stades avancés peuvent être associés à l'apparition de cellules malignes. Chez certains patients, celles-ci évoluent en leucémie. Aujourd'hui, les SMD sont l'un des troubles du sang les plus fréquents chez les personnes âgées aux États-Unis. En conséquence, les SMD devraient être plus fréquents à l'avenir compte tenu de la croissance de la population âgée^{3,6,11,12}.

Le terme « myélodysplasique » décrit à la fois le type de cellules sanguines touchées (cellules *myéloïdes*) et l'effet de ces troubles sur ces cellules, puisque *dysplasie* signifie « formation anormale ». Dans le cas des SMD, les cellules à l'origine des globules rouges, des globules blancs et/ou des plaquettes ne se développent pas normalement, entraînant ainsi des **cytopénies** ou faibles nombres de cellules sanguines matures.

Les SMD représentent une charge considérable pour les patients. Les déficiences des cellules sanguines sont responsables d'un large éventail de symptômes très démoralisants – comme une sensibilité accrue aux infections, une fatigue extrême, l'apparition d'ecchymoses au moindre choc et un saignement excessif – qui peuvent représenter une menace pour la vie du patient au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. De nombreux patients atteints de SMD présentent une anémie chronique sévère exigeant des transfusions de globules rouges (GR) toutes les deux semaines. Les transfusions fréquentes induisent non seulement une diminution de la qualité de vie et du bien-être, mais sont également associées à un risque accru de surcharge ferrique, de réactions aux transfusions et de transmissions d'agents infectieux^{14,15}.

Par ailleurs, les SMD peuvent évoluer en leucémie aiguë myéloblastique (LAM) – une maladie difficile à traiter et dont le pronostic est très réservé – jusque dans 30 pour cent des cas⁶. Même en l'absence d'évolution en leucémie, la majorité des patients SMD succombent aux complications des déficiences des cellules sanguines¹³. Les formes les plus sévères de SMD sont associées à une survie inférieure à un an¹⁰.

En règle générale, le traitement des SMD est limité. Des chimiothérapies efficaces dans d'autres formes de cancer du sang n'offrent qu'une rémission de courte durée pour les patients SMD¹⁶. La transplantation de moelle osseuse d'un donneur sain permet une rémission durable chez les patients atteints de SMD, mais les risques associés à cette procédure en font une option inenvisageable pour la plupart des patients^{13,17}.

Tant qu'il y a de la vie, il y a de l'espoir ! Les chercheurs commencent à mieux appréhender la pathologie sous-jacente des SMD et plusieurs nouvelles options thérapeutiques susceptibles de contribuer à atténuer les symptômes des patients SMD sont à l'étude.

Les SMD en un coup d'œil

- Touchent toutes les tranches d'âges, mais surtout les personnes âgées
- 12 000 à 15 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année¹¹
- Les patients SMD présentant une anémie chronique doivent être fréquemment transfusés
- La survie est inférieure à un an chez les patients avec les formes de SMD les plus sévères¹⁰
- La majorité des patients décèdent des complications des déficiences des cellules sanguines¹³
- Jusqu'à 30 pour cent des cas évoluent en leucémie aiguë⁴

PRODUCTION ET FONCTION DES CELLULES SANGUINES

Si nous voulons comprendre la pathologie sous-jacente et l'évolution clinique des SMD, il est important de comprendre, dans un premier temps, le processus de production des cellules sanguines et les rôles dévolus aux différentes cellules sanguines dans le maintien de la santé.

Éléments du sang

Le sang se compose de différents types de cellules spécialisées circulant dans le plasma, un fluide de couleur paille. Les principales fonctions du sang comprennent, entre autres, la fourniture d'oxygène et de nutriments à tous les tissus du corps, la lutte contre les infections et la coagulation.

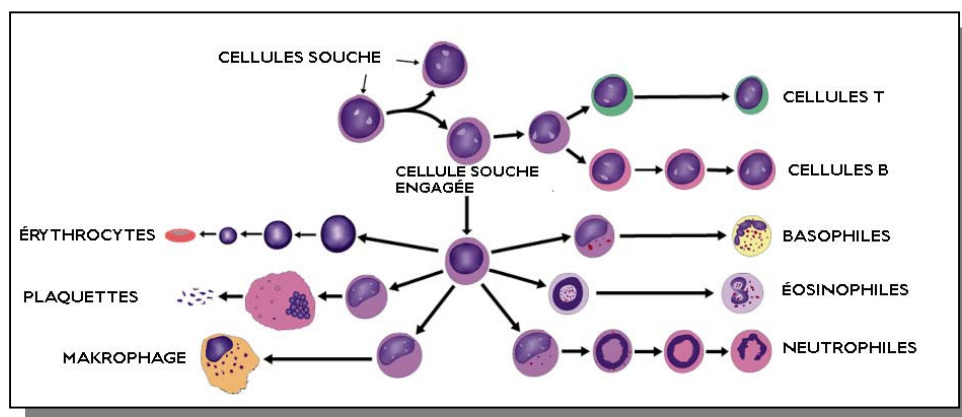
Les cellules sanguines responsables du transport de l'oxygène sont appelées érythrocytes, ou globules rouges. Les leucocytes ou globules blancs sont le siège de la lutte contre les infections, ou l'élément immun du sang, et comprennent différents types de cellules, y compris les neutrophiles. Les plaquettes (thrombocytes) stimulent la coagulation du sang.

La production des cellules sanguines (hématopoïèse)

Les cellules sanguines sont produites dans la moelle osseuse par le biais d'un mécanisme appelé hématopoïèse. La moelle osseuse contient des cellules souches hématopoïétiques, les précurseurs de toutes les autres cellules du corps.

Des protéines "hormone-like" appelées **cytokines** induisent la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en plusieurs phases débouchant sur des globules rouges ou blancs, ou des plaquettes matures. La Figure 1 présente un diagramme simplifié du mécanisme d'hématopoïèse.

Figure 1. Hématopoïèse



Impact d'une faible numération sanguine

Compte tenu des rôles vitaux des cellules sanguines dans le maintien de la santé, un nombre anormalement bas d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines peut entraîner un éventail de symptômes à la fois dangereux et démoralisants :

- Trop peu de globules rouges (anémie) – L'alimentation des tissus en oxygène est insuffisante et entraîne fatigue, faiblesse et essoufflement. L'anémie peut également exacerber les problèmes cardiaques et endommager d'autres organes. Si elle est aiguë, la vie du patient peut être en danger.
- Trop peu de neutrophiles (neutropénie) – Vulnérabilité accrue aux infections.
- Trop peu de plaquettes (thrombocytopénie) – Saignement excessif.



CAUSES, FACTEURS DE RISQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES SMD

Dans la plupart des cas, l'étiologie exacte des SMD est inconnue. On parle dans ce cas de SMD de novo ou primaires. Des facteurs de risque environnementaux ont été épinglés. Citons une exposition répétée à des toxines telles que les benzènes et certains pesticides. Par ailleurs, environ 20 pour cent des cas de SMD se développent à la suite d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie administrée pour une autre maladie. Dans ce cas, on parle de SMD secondaire ou liée au traitement¹⁵.

Bien que personne ne soit à l'abri des SMD, la majorité des 12 000 à 15 000 nouveaux cas enregistrés chaque année aux États-Unis concerne des personnes de plus de 60 ans, avec une incidence légèrement plus élevée chez les hommes de type caucasien^{6,11,15}. Le vieillissement constitue donc le seul facteur de risque important pour les SMD⁶.

L'incidence réelle des SMD est inconnue. Cependant, les estimations actuelles sont probablement trop modestes. L'incidence des SMD semble suivre une tendance à la hausse, plus que probablement en raison du vieillissement accru de la population et de l'allongement de la vie. Par ailleurs, une plus grande sensibilisation aux SMD, ainsi que des capacités et des critères de diagnostic accrus ont permis d'améliorer les diagnostics et de recenser plus de cas de SMD^{6,15}.

PATHOLOGIE DES SMD

Les SMD interviennent quand des cellules progénitrices myéloïdes subissent des changements qui les empêchent de se développer en cellules sanguines fonctionnelles et matures. Les cellules défectueuses répliquent le défaut cellulaire responsable de la maladie. Par conséquent, toutes les cellules produites par une cellule défectueuse porteront le même défaut.

En plus de leur incapacité à devenir des cellules sanguines fonctionnelles, les cellules progénitrices défectueuses peuvent exercer différents effets indésirables sur le développement des cellules sanguines ¹⁵:

- Elles peuvent produire des substances entraînant la mort des cellules progénitrices normales avant qu'elles ne puissent atteindre le stade de cellules sanguines fonctionnelles – ce processus s'appelle l'apoptose (mort cellulaire programmée).
- Elles peuvent faire un trop grand nombre de copies d'elles-mêmes et « éjecter » les cellules saines.

Anomalies chromosomiques

Les anomalies chromosomiques apparaissent chez approximativement 40 à 70 pour cent des patients présentant des SMD primaires, voire davantage chez les patients avec des SMD secondaires¹⁸. Les chromosomes (Figure 2) contiennent toute l'information nécessaire contribuant à orchestrer la croissance et le développement normaux des cellules, y compris les cellules sanguines. Par conséquent, tout changement dans la structure ou le contenu des chromosomes peut avoir des effets considérables sur l'hématopoïèse.

La cytogénétique (l'étude des chromosomes) a révélé un certain nombre de différents types d'anomalies chromosomiques chez les patients SMD, dont :

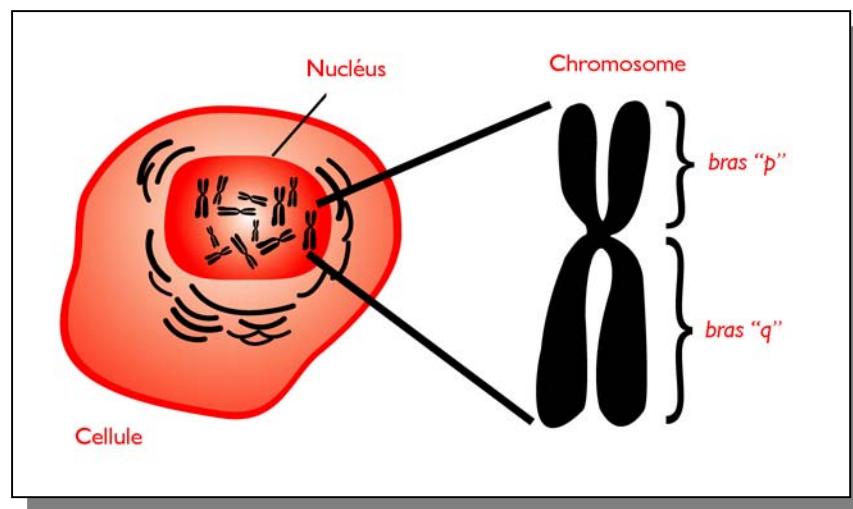
- Des segments manquants (appelés délétions) ; ce sont les anomalies les plus fréquentes dans les SMD ¹³
- Des segments dupliqués
- Des segments déplacés (translocation) sur d'autres chromosomes

Le nombre et les types d'anomalies chromosomiques observés dans les SMD peuvent contribuer au pronostic de la maladie^{10,18}. Des anomalies spécifiques définissent également des sous-types de SMD (voir la Classification des SMD).

Chromosomes et cytogénétique – Un tour d'horizon

- Les cellules humaines contiennent 23 paires de chromosomes, numérotées de 1 à 22, et la paire X et Y. Ensemble, ils possèdent un ensemble de gènes complet de chaque individu. Par **caryotype**, l'on entend le profil chromosomique d'un individu.
- Tous les chromosomes ont un bras long et un bras court (cf. Figure 2). Le bras court est désigné par un « p » et le long, par un « q ».
- Tout changement intervenant dans l'ordre et le nombre des gènes d'un chromosome peut avoir une incidence significative sur le développement des cellules et des tissus.
- Au nombre des principales anomalies chromosomiques figurent les délétions, les duplications et les translocations.
- Toute description d'anomalie chromosomique énumère généralement le numéro du chromosome, le bras qui est touché et le type d'anomalie. Prenons, à titre d'exemple, une délétion sur le grand bras du chromosome 5 : « délétion (dél) 5q ».

Figure 2. Représentation schématique d'un chromosome



Autres anomalies

Parallèlement aux anomalies chromosomiques, plusieurs anomalies moléculaires semblent jouer un rôle dans les SMD. Par exemple, des gènes qui contribuent à supprimer la croissance des cellules tumorales (gènes suppresseurs de tumeur) peuvent être inactivés dans certains cas¹⁹. Un processus d'inactivation de ces gènes – l'ajout de molécules de méthyle à l'ADN (hyperméthylation) – a été associé à l'incapacité des cellules sanguines à se développer normalement²⁰.

CLASSIFICATION DES SMD

Comme nous l'avons souligné précédemment, les SMD regroupent plusieurs troubles malins défavorables au développement d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines. La différenciation des sous-types des SMD revêt une grande importance, car tant le pronostic que le traitement varient en fonction du type.

Plusieurs caractéristiques clés sont actuellement utilisées pour classer les SMD:

- La morphologie ou l'apparence des cellules sanguines,
- La cytogénétique ou les anomalies chromosomiques,
- Les signes cliniques.

Morphologie

La présence de types ou de nombres anormaux de cellules dans la moelle osseuse et/ou dans le sang est la « marque de fabrique » des SMD et constitue un élément fondamental de la classification. Au nombre des anomalies figurent²¹ :

- Un nombre accru de blastes ou de cellules dont la maturation en cellules sanguines n'a pas encore abouti.
- Des blastes contenant des bâtonnets allongés appelés bâtonnets d'Auer.
- Des sidéroblastes en couronne, précurseurs de globules rouges anormaux, entourés d'une « couronne » de fer.
- Différentes malformations dans les noyaux et le cytoplasme des précurseurs de globules blancs et rouges.
- La moelle osseuse contenant un excès de cellules sanguines en développement (moelle osseuse hyperplasique ou hypercellulaire) ou un déficit de cellules sanguines en développement (moelle osseuse hypoplasique ou hypocellulaire).

Différentes combinaisons d'anomalies morphologiques et de déficiences de cellules sanguines ont été recensées comme des sous-types distincts de SMD comme nous l'examinerons plus avant dans le point suivant.

Systèmes de classification des SMD

La première classification des SMD en sous-types a été réalisée en 1982 par le groupe coopératif franco-américano-britannique (FAB). Ce système décrit cinq catégories de SMD sur la base des différences morphologiques répertoriées à ce moment ²¹:

- **Anémie réfractaire (AR)** – Déficience d'au moins un type de cellule sanguine, généralement des globules rouges ; moelle osseuse normale ou hypercellulaire avec des changements dysplasiques ; moins de 1 pour cent de blastes dans le sang et moins de 5 pour cent de blastes dans la moelle osseuse.
- **Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne ou anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (ARSI)** – Semblable à l'anémie réfractaire, mais avec la présence de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse.
- **Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)** – Déficience d'au moins deux types de cellule sanguine ; moins de 5 pour cent de blastes dans le sang ; 5 à 20 pour cent de blastes dans la moelle osseuse.
- **Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T)** – Semblable à l'anémie réfractaire avec excès de blastes, mais avec plus de 5 pour cent de blastes dans le sang et plus de 20 mais moins de 30 pour cent de blastes dans la moelle osseuse.
- **Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)** – Excès de monocytes (monocytose) dans le sang ; moins de 5 pour cent de blastes dans le sang ; jusqu'à 20 pour cent de blastes dans la moelle osseuse.

En 2001, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a élaboré un nouveau système de classification qui tient compte des dernières découvertes en matière de SMD ainsi que d'autres caractéristiques importantes telles que les anomalies chromosomiques. Comme nous le montre le Tableau 1, le système de classification de l'OMS comprend huit sous-types différents de SMD²².

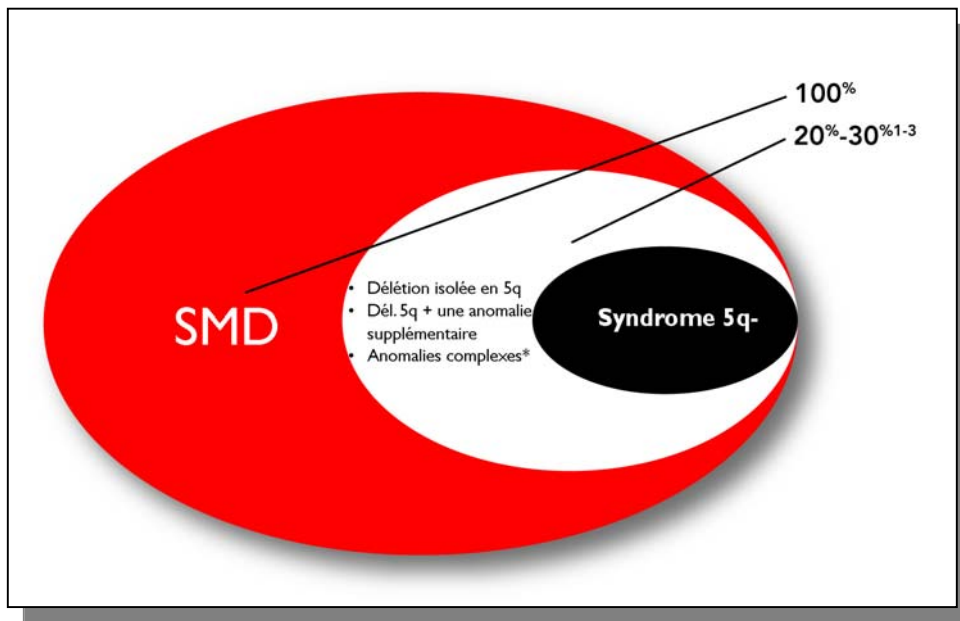
Tableau 1. Classification des SMD selon l'OMS

Sous-type de SMD	Caractéristiques
Anémie réfractaire (AR)	Anémie, moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie, plus de 15% de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRMD)	Touche au moins deux types de cellules sanguines ; moins de 15% de blastes, plus de 15% de sidéroblastes en couronne dans la moelle osseuse
Anémie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne (CRMD-SC)	Touche au moins deux types de cellules sanguines, plus de 15% de sidéroblastes en couronne, moins de 15% de blastes dans la moelle osseuse
Anémie réfractaire avec excès de blastes – 1 (AREB-1)	Touche au moins un type de cellule sanguine, plus de 5% de blastes dans le sang, de 5% à 9% de blastes dans la moelle osseuse
Anémie réfractaire avec excès de blastes – 2 (AREB-2)	Touche au moins un type de cellule sanguine ; de 5% à 19% de blastes dans le sang, de 10% à 19% de blastes dans la moelle osseuse
SMD non classés	Touche les granulocytes ou les mégacaryocytes; moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse
SMD avec délétion isolée en 5q	Anémie ; concentration en plaquettes normale ou accrue ; moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse, mégacaryocytes normaux ou augmentés dans la moelle osseuse ; délétion dans le bras long du chromosome 5 (del 5q) sans aucune autre anomalie chromosomique
Voir 22	

Le syndrome 5q –

Dans le système de l'OMS, l'association d'une délétion isolée sur le bras long du chromosome 5 (c'est-à-dire sans aucune autre anomalie chromosomique) et des résultats morphologiques et cliniques spécifiques définit un sous-type distinct de SMD connu sous le nom de « syndrome 5q – »²². Les patients présentant le syndrome 5q – constituent un sous-ensemble de la population totale des patients SMD avec des délétions en 5q (cf. Figure 3). Il est important de distinguer le syndrome 5q – des délétions en 5q ainsi que des autres anomalies chromosomiques. Comme nous l'examinons de manière plus approfondie dans "Établir un pronostic", ce syndrome est associé à une évolution clinique stable et un pronostic favorable alors que les deux derniers vont de pair avec un taux de survie moyen plus faible et des taux d'évolution en LAM plus élevés²³.

Figure 3. Prévalence du syndrome 5q- et de la délétion en 5q



*Patients avec cytogénétique complexe : délétion 5q et deux anomalies supplémentaires.

SIGNES ET SYMPTÔMES DES SMD

Au moment du diagnostic, près de la moitié des patients présentant un SMD sont asymptomatiques¹⁵. Il arrive souvent qu’une analyse de sang de routine révèle une faible numération d’éléments figurés du sang. Quand les symptômes sont présents, ils dépendent du type de SMD et de la principale déficience des cellules sanguines (Tableau 2).

Tableau 2. Signes et symptômes associés aux déficiences de cellules sanguines

Anémie	Neutropénie	Thrombocytopénie
<ul style="list-style-type: none"> Fatigue Essoufflement Vertiges Maux de tête Pâleur Palpitations cardiaques 	<ul style="list-style-type: none"> Infections fréquentes Infections sans guérison Inflammations de la bouche Fièvres 	<ul style="list-style-type: none"> Saignement excessif (saignement du nez, saignement lors du brossage des dents) Ecchymoses Pétéchie (petites taches pourpres apparaissant sur la peau)

Étant donné que plusieurs maladies présentent des symptômes similaires - par exemple, une déficience en vitamine B₁₂ peut produire une anémie, un diagnostic de SMD ne peut se baser uniquement sur les symptômes et des examens sanguins anormaux.



DIAGNOSTIC

Le diagnostic des SMD exige une série d'évaluations afin d'exclure toute autre cause de déficience des cellules sanguines, de reconnaître le sous-type de SMD, d'établir le pronostic et de définir un plan thérapeutique approprié¹⁶.

- La première étape est la réalisation d'un hémogramme complet (ou Numération-formule sanguine, NFS) qui révèle un manque d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines.
- Une anamnèse clinique (historique) recense les signes et symptômes associés aux SMD, tels que fatigue, essoufflement et incidence accrue des infections.
- L'examen d'un frottis sanguin au microscope identifie les cellules anormales caractéristiques des SMD.
- L'évaluation microscopique de la moelle osseuse révèle l'étendue du développement des cellules sanguines, les nombres de blastes et les types de cellules dysplasiques. Ces deux données permettent de poser un diagnostic de SMD et de déterminer le sous-type de la maladie.
- L'examen cytogénétique de la moelle osseuse identifie des anomalies chromosomiques permettant de préciser le sous-type et le pronostic.

ÉTABLIR UN PRONOSTIC

Le pronostic des patients SMD est fonction du sous-type et d'autres facteurs. Le système de score pronostique international (IPSS) des SMD utilise des variables telles que la présence d'anomalies chromosomiques ainsi que le nombre et les types de déficiences des cellules sanguines afin de prévoir le taux de survie et le risque d'évolution en LAM (Tableaux 3 et 4)¹⁰. Malgré des disparités avec le système de classification de l'OMS, l'IPSS est toujours considéré comme un précieux complément du système de l'OMS.

Tableau 3. Système de score IPSS

Variable pronostique	Score pronostique				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blastes dans la moelle osseuse (%)	< 5	5–10	–	11–20	21–30
Cytogénétique*	Satisfaisant 0/1	Intermédiaire	Faible	–	–
Cytopénies		2/3	–	–	–

* Satisfaisant = normal, perte du chromosome Y, délétion 5q isolée, délétion 20q

Intermédiaire = autres anomalies

Faible = au moins 3 anomalies, anomalies du chromosome 7

Tableau 4. Taux de survie et catégorisation des risques en fonction du groupe à risque IPSS

	Faible	Intermédiaire-1	Intermédiaire-2	Élevé
Score	0	0.5–1.0	1.5–2	≥2.5
Évolution lente en LAM	19%	30%	33%	45%
Médiane d'évolution en LAM en années	9,4	3,3	1,1	0,2
Médiane de survie (en années)	5,7	3,5	1,2	0,4

Le score pronostique est important afin de déterminer les approches et les buts thérapeutiques. Chez les patients à risque faible à intermédiaire, susceptibles de survivre plus longtemps, les traitements induisant des améliorations continues de la numération cellulaire et de la santé du patient sont une priorité. Dans les catégories à risque élevé, des traitements plus lourds visant à prolonger la survie et enrayer l'évolution en LAM sont prioritaires¹⁶.

Incidence des anomalies chromosomiques sur le pronostic

Comme nous l'avons souligné plus haut, le type et le nombre d'anomalies chromosomiques présents dans les cellules sanguines d'un patient SMD exercent un impact significatif sur le risque d'évolution de la maladie et le taux de survie. Certaines anomalies sont ainsi associées à un taux de risque relativement favorable, tandis que d'autres sont associées à un taux de risque élevé et à une faible espérance de vie. La délétion du chromosome 5q – l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans les SMD de novo – en fournit une illustration pertinente¹⁸:

- Les patients présentant une délétion en 5q isolée (c'est-à-dire sans autre anomalie chromosomique) ont un pronostic généralement favorable, avec une médiane de survie d'au moins neuf ans et un taux très faible d'évolution en LAM ²³.
- Chez les patients présentant une délétion 5q plus une anomalie chromosomique supplémentaire, le taux de survie moyen est de moins de quatre ans ²³.
- Si le patient avec une délétion 5q présente encore deux autres anomalies, la survie moyenne est de moins d'un an et l'évolution en LAM est rapide ¹⁸.

Il est important de remarquer ici que des formes de SMD à évolution plus lente (torpide), avec des taux de survie plus élevés, représentent toujours un fardeau considérable pour le patient. Par exemple, les patients avec le syndrome 5q peuvent présenter une anémie chronique, subir une détérioration de leur qualité de vie, nécessiter des transfusions sanguines répétées et risquer les complications parfois mortelles de ces transfusions (cf. Traitement des SMD) ²³.

TRAITEMENT DES SMD

La majorité des patients SMD décèdent des complications des anomalies sanguines et jusqu'à 30 pour cent des SMD évoluent en une LAM^{6,13}. Par conséquent, le traitement des SMD est décisif.

Les principaux objectifs thérapeutiques comprennent :

- L'amélioration des déficiences des cellules sanguines telles que l'anémie,
- Le ralentissement de l'évolution de la maladie,
- L'amélioration de la qualité de vie,
- La réduction du nombre de cellules déficientes dans la moelle osseuse,
- L'augmentation du taux de survie.

Tour d'horizon des traitements actuels

Les SMD représentent un défi des plus complexes pour les cliniciens en raison du large éventail de sous-types et de signes cliniques. Par ailleurs, l'âge avancé de la plupart des patients SMD, les maladies coexistantes et l'incapacité à tolérer des traitements plus intensifs limitent généralement le traitement.

Il y a très peu de temps encore, le traitement des SMD se concentrait principalement sur le soulagement temporaire des effets de l'anémie et d'autres déficiences des cellules sanguines – on parle également de thérapie symptomatique. Les chimiothérapies utilisées pour traiter d'autres cancers du sang n'ont permis d'atteindre que des rémissions partielles et de courte durée chez des patients SMD. Par ailleurs, aucun traitement ralentissant ou prévenant l'évolution en LAM n'a été identifié à ce jour¹⁶.

La transplantation de moelle osseuse (TMO) allogénique peut résulter en une survie sans maladie chez jusqu'à 40 pour cent du petit nombre de patients sélectionnés pour subir une transplantation²⁴. Cependant, les risques inhérents à la TMO et la difficulté de trouver des donneurs appropriés restreignent considérablement son utilisation, notamment chez les personnes âgées¹³.

Ces dernières années ont toutefois vu l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques des SMD. En 2004, le premier agent ciblant spécifiquement les SMD a été approuvé par l'Agence américaine pour l'Alimentation et les Médicaments (FDA) et plusieurs nouvelles thérapies prometteuses sont à l'examen^{25, 26}.

Recommandations thérapeutiques pour les SMD

Différentes recommandations ont été publiées. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a édité en 2005 un ensemble de directives s'inscrivant dans une approche en phases successives, commençant par un traitement symptomatique et passant ensuite à de nouveaux traitements de recherche ou à une TMO. Les différentes phases sont résumées ci-dessous¹⁶.

I. Traitement symptomatique

Le traitement fondamental de toutes les formes de SMD est le traitement symptomatique qui peut varier en fonction du sous-type. L'observation et l'évaluation permanentes forment l'assise de tout traitement efficace. D'autres éléments du traitement symptomatique sont résumés ci-dessous.

Transfusions de globules rouges (GR)

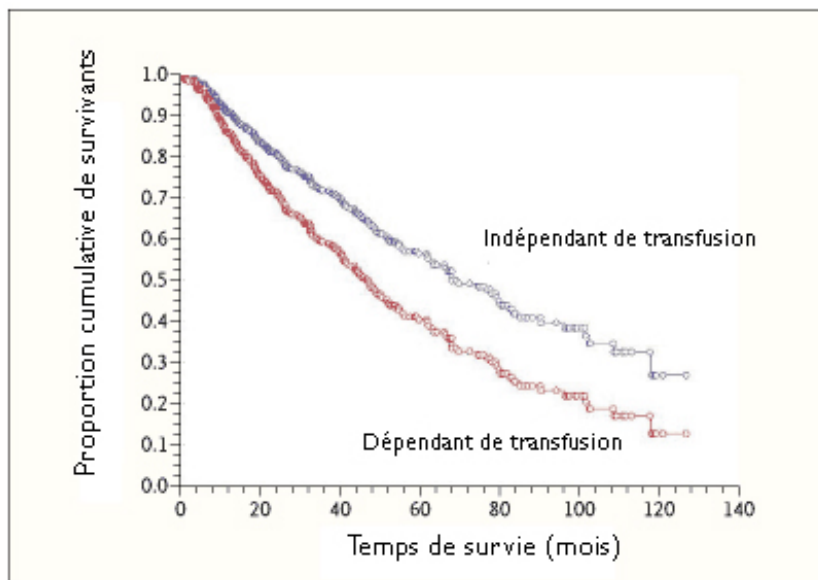
Les transfusions de GR devraient être administrées en fonction des besoins afin de corriger toute anémie symptomatique. Lorsque les patients ont besoin de transfusions répétées pour gérer l'anémie, on parle de patients dépendant des transfusions.

Une surcharge ferrique (**hémochromatose**) est une conséquence potentiellement létale de transfusions de GR, qui requiert une gestion rigoureuse. Si elle n'est pas traitée, cette surcharge ferrique peut être à l'origine de toxicité cardiaque ou hépatique, ainsi que de toxicités dans d'autres organes (cf. **Surcharge ferrique**).

La surcharge ferrique est traitée avec des **chélateurs ferriques**, des substances contribuant à retirer l'excédent de fer du corps. Le chélateur ferrique le plus fréquemment utilisé pour les SMD est administré par voie intraveineuse, intramusculaire ou hypodermique moyennant une pompe continue sur une période de 8 à 24 heures²⁷. Ce traitement est associé à plusieurs désavantages : effets secondaires potentiellement graves dans le système nerveux, les poumons et les muscles et longues durées d'infusion^{16, 27}. Des produits oraux en développement pourraient aider à vaincre certaines de ces restrictions.

Les patients dépendant des transfusions de GR présentent un taux de survie significativement inférieur à celui des patients qui ne dépendent pas des transfusions (Figure 4)⁹.

Figure 4. Survie des patients atteints de SMD dépendants des transfusions, comparée à celle de patients indépendants des transfusions (N=374 ; $p=0.005$)



Adapté du New England Journal of Medicine. 2005 ; 352 : 536-538.

Surcharge ferrique

Normalement, le fer contenu dans les globules rouges est libéré dans le flux sanguin quand la cellule meurt. Sous sa forme active, l'atome de fer joue un rôle clé dans la production d'énergie par le biais d'un processus appelé oxydation. S'il est vrai qu'il s'agit d'une fonction vitale, il n'en demeure pas moins qu'elle doit être sévèrement contrôlée. Une oxydation ferrique non contrôlée peut engendrer des dommages tissulaires.

Le corps produit une substance, la ferritine, pour contrôler l'oxydation ferrique. Elle se lie au fer excédentaire et l'inactive. Sous cette forme inactive, le fer peut être stocké en toute sécurité jusqu'à ce que le corps en ait besoin ou l'excrète.

Chez les patients qui subissent des transfusions de GR répétées, le fer supplémentaire des GR supplémentaires peut dépasser les capacités de la ferritine. Cette situation résulte en une circulation libre du fer actif et en une entrée de ce fer dans les organes, y compris le cœur et le foie. L'accumulation de fer actif dans ces tissus entraîne une augmentation des dommages consécutifs aux oxydations. Les conséquences les plus graves de ces dégâts comprennent fibrose du foie et insuffisance cardiaque congestive²⁸.

Administration des facteurs de croissance du sang

Le corps humain produit son propre stock de substances chimiques qui stimulent la production et le développement de cellules sanguines. Au nombre de celles-ci figurent :

- **Érythropoïétine**, une hormone qui stimule la production et la maturation des globules rouges.
- **Facteurs de croissance hématopoïétique (CSF)**, des substances « hormone-like » qui stimulent la production et la maturation de cellules sanguines comme les granulocytes (dont les neutrophiles) et les monocytes.

L'administration d'érythropoïétine peut augmenter la numération de globules rouges et réduire la nécessité des transfusions de GR chez certains patients SMD²⁹. L'administration combinée de **G-CSF** et d'érythropoïétine peut améliorer la réponse chez certains patients qui ne répondent pas correctement à l'érythropoïétine seule³¹.

Transfusions de plaquettes

Les transfusions de plaquettes sont administrées afin de prévenir tout saignement excessif chez les patients présentant une faible numération plaquettaire. Cependant, les transfusions de plaquettes devraient être retardées le plus longtemps possible et utilisées judicieusement, car les patients peuvent développer à terme une réaction immune dirigée contre les plaquettes empêchant ainsi toute future transfusion¹⁵.

2. Traitements

Différents traitements sont recommandés pour les SMD en fonction de l'état du patient, du stade de la maladie et des scores pronostiques. Les chimiothérapies hautement toxiques sont réservées à des cas plus avancés, plus graves. La transplantation de cellules souches

allogéniques (SCT) est généralement réservée à des patients plus jeunes qui devraient probablement mieux tolérer les risques associés à cette procédure¹⁶.

Traitement de faible intensité

Un traitement – **azacitidine** (Vidaza®, Pharmion Corporation) – est aujourd’hui approuvé par la FDA pour le traitement de tous les sous-types de SMD^{25,26}. Cet agent inhibe la *méthylation* de l’ADN des cellules sanguines anormales. Comme nous l’avons déjà souligné, la méthylation anormale de l’ADN devrait jouer un rôle dans la prolifération de cellules aberrantes. Il est avéré que l’azacytidine améliore la numération des globules blancs, réduit la nécessité de procéder à la transfusion de globules rouges ou de plaquettes, et freine l’évolution en LAM chez environ 15 pour cent des patients. L’azacytidine présente des effets secondaires tels qu’une faible numération de globules rouges, globules blancs et plaquettes, ainsi que des nausées et de la fatigue²⁶.

D’autres traitements de faible intensité sont en développement.

Chimiothérapie haute intensité

Le NCCN recommande une chimiothérapie haute intensité pour les patients présentant un SMD avancé, en assortissant toutefois cette recommandation de l’avertissement suivant : ces traitements fournissent des taux de réponse contradictoires et insatisfaisants. Au nombre des facteurs induisant de faibles taux de réponse à une thérapie de haute intensité^{16, 31} figurent :

- Une résistance aux médicaments,
- Un âge avancé,
- Des anomalies chromosomiques.

Étant donné que les chimiothérapies de haute intensité sont associées à de graves toxicités, le NCCN recommande de réserver leur utilisation aux patients de la catégorie de pronostic Intermédiaire-2 selon le système de score pronostique IPPS (cf. **Établir un pronostic**). Le NCCN recommande de ne pas utiliser de chimiothérapies haute intensité chez des patients de plus de 60 ans, avec un SMD à un stade avancé et dont l’état de santé est compromis¹⁶.

Transplantation de cellules souches

Il a été démontré que la transplantation de cellules souches allogéniques (SCT) induit des rémissions prolongées chez certains patients SMD¹⁷. Cette procédure comprend la transplantation de cellules souches de la moelle osseuse d’un donneur sain à un patient présentant un SMD, dont les cellules souches malades ont été détruites par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie intensive. La SCT présente une issue plus favorable si le patient est jeune, si sa maladie est moins avancée et si sa moelle présente un plus faible pourcentage de blastes²⁴. Le taux de réaction est plus faible chez les patients avec un SMD secondaire que chez les patients avec un SMD primaire³².

En plus des risques associés à la chimiothérapie et à la radiothérapie intensive, la SCT est associée à la maladie du **greffon contre l’hôte**, un syndrome où les cellules transplantées reconnaissent le patient comme un corps étranger et attaquent différents organes. Par conséquent, le NCCN recommande la SCT aux patients de moins de 60 ans dont l’état de santé est relativement bon et pour lesquels un donneur compatible peut être trouvé¹⁶.

ORIENTATIONS FUTURES

Comme le montre clairement le point précédent, il est impératif d'améliorer les traitements des SMD. Cependant, nous avons de bonnes raisons de croire en l'avenir. Plusieurs approches thérapeutiques prometteuses sont actuellement à l'examen (Tableau 5) – certaines pourraient être commercialisées dans les mois à venir. Une connaissance accrue de la morphologie, de la cytogénétique et de la physiologie des différentes formes de SMD a permis aux chercheurs d'identifier des traitements existants et de recherche qui pourraient être davantage actifs sur certains sous-groupes de patients SMD.

Tableau 5. Traitements actuellement à l'examen pour le traitement des SMD

Agent	Mécanismes d'action proposés
Lénalidomide	Pas complètement compris. Il module la production de cytokines qui inhibent l'inflammation et stimulent les réponses immunitaires. Il induit la prolifération des cellules T, augmente l'activité des cellules tueuses naturelles, inhibe la prolifération des lignées cellulaires hématopoïétiques (des cellules qui se reproduisent indéfiniment dans des conditions de laboratoire) et l'angiogenèse.
Bevacizumab	Inhibe une protéine appelée VEGF qui jouerait un rôle dans l'angiogenèse et la prolifération des cellules sanguines
Trioxysde d'arsenic	Inconnu.
Tipifarnib	Inhibe l'activité de la farnésyle-transférase
Lonafarnib	Inhibe l'activité de la farnésyle-transférase
Décitabine	Inhibe la méthylation de l'ADN
Imatinib	Inhibe des récepteurs de kinases spécifiques
TLK199	Encourage le développement des granulocytes, dont les neutrophiles



GLOSSAIRE

Anémie – Diminution du nombre de globules rouges dans le flux sanguin. Trop peu nombreux, ils ne peuvent assurer une oxygénation suffisante des tissus et des organes. Au nombre des symptômes figurent la fatigue, l'essoufflement et la faiblesse ; si elle n'est pas traitée, une anémie peut entraîner l'insuffisance d'un organe ou la mort.

Anémie macrocytaire – Anémie caractérisée par des globules rouges anormalement grands (macrocytes) dont la partie centrale habituellement pâle est absente.

Angiogenèse – Production de nouveaux vaisseaux sanguins. Certaines substances du corps induisent ce processus qui est requis pour une hématopoïèse normale.

Apoptose – Mort cellulaire programmée. Dans certains tissus, les cellules se reproduisent et se remplacent continuellement. L'apoptose est nécessaire pour éviter toute pléthore de cellules. Dans beaucoup de cancers (p. ex., la leucémie), l'apoptose normale est bloquée, entraînant une prolifération de certaines cellules. Dans le cas des SMD, les cellules malignes libèrent des substances entraînant un taux anormalement élevé d'apoptose parmi les précurseurs des cellules sanguines ; un trop grand nombre de cellules sanguines meurent avant d'atteindre leur maturité, entraînant une pénurie de cellules sanguines matures fonctionnelles.

Aspiration de moelle osseuse – Prélèvement de tissu de moelle osseuse par une aiguille insérée dans un os riche en moelle. L'échantillon ainsi obtenu est utilisé pour un examen microscopique.

Basophile – Globule blanc de la famille des granulocytes des leucocytes. En réaction à l'inflammation, il libère des histamines et d'autres substances afin de détruire les substances 'envahissantes' (antigènes).

Bâtonnets d'Auer – bâtonnets allongés constitués de granules fusionnés présents dans les blastes anormaux de certains patients atteints de SMD.

Biopsie de moelle osseuse – Procédure visant le prélèvement chirurgical d'un échantillon de moelle osseuse. Une biopsie est généralement effectuée en même temps qu'une aspiration de moelle osseuse et s'avère particulièrement précieuse quand l'aspiration n'a pas permis d'obtenir un échantillon adéquat de moelle osseuse.

Cellules blastiques – Précurseurs des cellules sanguines, qui n'ont pas encore atteint un stade fonctionnel.

Cellules souches – Cellules produites dans la moelle osseuse et qui sont à la base de toutes les cellules des tissus du corps. Les cellules souches hématopoïétiques subissent un processus de différenciation et de maturation qui résultera en des globules rouges et blancs fonctionnels.

Chélateurs ferriques – Médicament qui se lie au fer actif dans les tissus et qui en facilite l'élimination dans l'urine.

Chromosomes – Structures contenues dans les noyaux des cellules et composées de brins d'ADN et des gènes encodés sur ceux-ci.

Cytokines – Protéines hormone-like qui dirigent les réactions immunes et régularisent la reproduction et la fonction des cellules.

Cytopénie – Pénurie d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines.

Cytotoxique – De nature à détruire les cellules. Les chimiothérapies sont ainsi cytotoxiques pour les cellules cancéreuses. Dans la plupart des cas, elles sont également cytotoxiques pour d'autres cellules normales.



Cette toxicité est responsable des graves effets secondaires associés à ces agents.

De novo – Se dit d'une maladie ou d'un processus qui est nouveau et apparu de lui-même plutôt que résultant d'une autre maladie, d'un autre processus ou d'autres facteurs.

Dysplasie – Développement cellulaire anormal.

Dysplasique – Adjectif décrivant les cellules qui ne se développent pas normalement.

Enzyme – Protéine agissant en tant que catalyseur afin d'induire des modifications chimiques dans d'autres substances.

Éosinophiles – Globules blancs de la famille des granulocytes des leucocytes. Les éosinophiles tuent (phagocytent) les parasites et interviennent dans les réactions allergiques.

Érythrocytes – Globules rouges matures.

Érythropoïèse – Processus de développement, de différenciation et de maturation des globules rouges jusqu'à leur forme adulte.

Érythropoïétine – Hormone naturelle stimulant la formation d'érythroblastes et la libération de globules rouges matures de la moelle osseuse dans le sang.

Étude cytogénétique – Évaluation des caractéristiques chromosomiques et génétiques de cellules humaines. Elle détermine le caryotype d'un individu.

Facteurs de croissance – Les facteurs de croissance stimulent la production de globules rouges et de globules blancs dans la moelle osseuse. Ils sont produits naturellement par le corps ; des versions synthétiques ont été mises au point afin de stimuler la production de cellules chez les personnes dont les cellules sanguines sont déficientes en raison d'une maladie

ou des conséquences d'une chimiothérapie/ radiothérapie.

Ferritine – Substance produite par le corps, qui se lie aux atomes de fer excédentaires dans le flux sanguin et facilite le stockage du fer dans le corps.

Gènes – Sections d'ADN contenant les codes déterminant le fonctionnement des cellules du corps ainsi que leur type, leur longévité et le nombre de leur division.

Granulocytes – Globules blancs dont le cytoplasme contient des granules avec des enzymes. Ils comprennent les neutrophiles, basophiles et éosinophiles. Les enzymes contenues dans les granules sont libérées en réponse à une inflammation et joue un rôle dans la destruction de l'agent inflammatoire (p. ex. bactéries, virus, parasites).

Hématocrite – Mesure du volume des globules rouges dans un échantillon de sang

Hématopoïèse – Processus de production des cellules sanguines du sang. L'hématopoïèse commence avec les cellules souches hématopoïétiques qui se différencient et se développent en un certain nombre d'étapes pour donner tous les types de cellules sanguines.

Hémochromatose – Voir surcharge ferrique.

Hémoglobine – Protéine contenant du fer présente dans les globules rouges et responsable du transport de l'oxygène des poumons aux cellules et du dioxyde de carbone des cellules aux poumons.

Hypercellulaire – cf. hyperplasie.

Hyperplasie – Trop de cellules. Dans certaines formes de SMD, l'excès de précurseurs des cellules sanguines est responsable d'une hyperplasie. Dans ce cas, on dit de la moelle osseuse qu'elle est **hyperplasique**. Synonyme : hypercellulaire.



Hypolobation – Contenant moins de lobes qu’habituellement.

Hypoplasie – Pas assez de cellules. Dans certaines formes de SMD, il y a trop peu de précurseurs des cellules sanguines. Dans ce cas, la moelle osseuse est dite **hypoplasique**.

Idiopathique – Adjectif décrivant une maladie dont la cause est inconnue.

Inflammation – Processus complexe impliquant la prolifération des globules blancs et la libération de substances chimiques en réponse à une blessure tissulaire ou à une invasion des tissus par une substance étrangère (ce qu’on appelle un antigène).

Inhibiteurs de la farnésyle-transférase – Nouvelle classe de médicaments de recherche ciblant une mutation génique appelée proto-oncogène RAS qui s’exprime dans plusieurs formes de cancer. L’on pense également que les inhibiteurs de la farnésyle-transférase agissent sur d’autres mécanismes pathologiques encore non identifiés.

IPPS (Système de scores pronostiques international) – Système évaluant le pronostic des cas de SMD individuels en fonction de variables multiples, y compris les types de cellules sanguines touchées, la cytogénétique et le sous-type des SMD.

Leucocytes – Globules blancs. Les globules blancs se divisent en lymphocytes (lymphocytes T et lymphocytes B) et myélocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes et mégacaryocytes).

Lignées – Les différents types (lignes) de cellules sanguines dans le corps. Par exemple, les globules rouges représentent une lignée, les plaquettes, une autre. En fonction du sous-type, les SMD peuvent toucher qu’une seule lignée de cellules sanguines (p. ex. : globules rouges)

ou plusieurs lignées de cellules sanguines (p. ex. : neutrophiles, plaquettes, globules rouges).

Lymphocytes – Globules blancs dirigeant les réponses immunes du corps. Ils sont de deux types : lymphocytes T et lymphocytes B.

Lymphocytes B—Un des deux types de lymphocytes. Les lymphocytes B assurent la réponse immune humorale en développant des anticorps qui détruisent les antigènes spécifiques. La production de cellules mémoires qui « se souviennent » d’un antigène particulier permet une réponse rapide lors de toute nouvelle invasion de cet antigène.

Lymphocyte T—Un des deux types de lymphocyte. Les lymphocytes T dirigent la réponse immune à médiation cellulaire contre des agents pathogènes où des cellules cancéreuses, et « alertent » les lymphocytes B quand un organisme étranger est détecté. Ils sont également impliqués dans le rejet d’organes ou de tissus transplantés.

Maladie du greffon contre l’hôte (GVH) – Réaction immune parfois fatale qui peut se présenter chez les récepteurs de transplantation allogénique, où le système immunitaire du donneur attaque les tissus du récepteur. Le tractus gastro-intestinal, le foie et la peau sont généralement les plus touchés.

Mégacaryocyte – Grande cellule de la moelle osseuse avec un noyau plurilobé à partir de laquelle les plaquettes sont produites.

Moelle osseuse – Tissu mou et spongieux situé au centre des os et qui est le siège de l’hématopoïèse. Elle contient des cellules souches hématopoïétiques qui se différencient et se développent en globules rouges, globules blancs et plaquettes. Étant donné qu’elles peuvent se différencier en différents types de cellules sanguines, les cellules souches hématopoïétiques sont appelées cellules pluripotentes.



Morphologie – L'étude des cellules et de la structure cellulaire dans les tissus du corps.

Myélocytes – Précurseurs des globules blancs qui subissent un processus de maturation et de différenciation en granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles).

Neutropénie – Pénurie de neutrophiles dans le flux sanguin. Dans certaines formes de SMD, le développement de neutrophiles adultes est diminué et les patients sont vulnérables à des infections multiples difficiles à traiter.

Neutrophiles – Type de globule blanc le plus courant dans le sang humain. Les neutrophiles jouent un rôle central en aidant le corps à lutter contre les infections. Les neutrophiles phagocytent des organismes étrangers et libèrent des toxines qui les tuent à partir de granules présents dans le cytoplasme.

Numération des cellules sanguines – Il s'agit du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans le sang d'une personne. Les cellules sanguines ou éléments figurés sont comptées moyennant un examen complet du sang ou hémogramme : la Numération-Formule sanguine (NFS). Ce test mesure le nombre de globules rouges et tous les types de globules blancs et les plaquettes présents dans l'échantillon de sang. Il détermine également le volume occupé par les globules rouges dans le sang (hématocrite), la quantité d'hémoglobine et le nombre de tous globules rouges ou blancs immatures présents dans l'échantillon de sang.

Pancytopenie – Pénurie de tous les types de cellules sanguines.

Pétéchies – Petites taches de couleur rouge ou pourpre, qui ont l'apparence d'éruptions cutanées et sont causées par de petites hémorragies sur la peau et les muqueuses. Les pétéchies sont associées à une pénurie de plaquettes (thrombocytopénie).

Phagocytose – Mécanisme par lequel les globules blancs englobent et digèrent des micro-organismes ou des cellules envahissantes.

Plasma – Élément liquide du sang de couleur paille.

Plaquette sanguine – Également appelée thrombocyte. Petite cellule exerçant un rôle essentiel dans la coagulation du sang.

Prolifération – Reproduction et augmentation du nombre de cellules.

Réticulocyte – Globule rouge immature ; la plupart restent dans la moelle osseuse jusqu'à leur maturation, quoiqu'une petite partie puisse se retrouver dans le flux sanguin. Un trop grand nombre de réticulocytes dans le flux sanguin indique un problème de production des globules rouges.

Surcharge ferrique – Stockage d'un excédent de fer dans les tissus. Un excédent de fer sous sa forme active est responsable de dégâts tissulaires. La surcharge ferrique est associée à des maladies cardiaques, hépatiques et glandulaires, et peut avoir une issue fatale. Synonyme : hémochromatose.

Syndrome 5q –

Un sous-type des SMD où les cellules sanguines anormales ont perdu une partie du long bras (q) du chromosome 5 sans aucune autre anomalie chromosomique. Le syndrome est associé à des signes cliniques et morphologiques spécifiques dont une incidence plus élevée chez les femmes, une anémie macrocytaire, une numération plaquettaire normale ou accrue et un nombre normal ou accru de mégacaryocytes dans la moelle osseuse, souvent avec une hypolobation nucléaire.



Système de classification de l'OMS –

Système de classification des sous-types des SMD en fonction de caractéristiques morphologiques et cytogénétiques, et des nombres et types de cellules sanguines touchées. Le système de classification OMS reconnaît huit sous-types de SMD sur la base de ces critères.

Système de classification FAB –

Critères utilisés pour classer les sous-types de SMD élaborés par un groupe de scientifiques américains, britanniques et français en 1975. En 2000, l'OMS a publié un nouveau système de classification avec des révisions reposant sur des découvertes plus récentes concernant la morphologie et la cytogénétique des SMD et de leurs sous-types. Bien que le système de l'OMS semble faire autorité, certaines instances de recherche continuent toutefois à utiliser le système FAB pour classer les SMD.

Thrombocyte – Cf. plaquette sanguine.

Thrombocytopénie – Pénurie de plaquettes dans le flux sanguin associée à une coagulation réduite du sang et à un risque de saignement accru.

Transplantation de cellules souches allogéniques – Procédure consistant à prélever des cellules souches de la moelle osseuse d'un donneur sain compatible et à les transplanter à un patient receveur.

VEGF- Facteur de croissance endothéliale : substance naturelle stimulant la production de nouveaux vaisseaux sanguins et la reproduction des cellules souches.



RÉFÉRENCES

1. Defense Subcommittee Hearing: Testimony of George Dahlman, May 13, 2003. Available at: <http://appropriations.senate.gov/hearings/record.cfm?id=203930>. Accessed July 1, 2005.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999 ;17:3835-3849.
3. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2005f4PWSecured.pdf>. Accessed August 28, 2005.
4. The Leukemia & Lymphoma Society. Leukemia facts and statistics. Available at: http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=9346. Accessed June 27, 2005.
5. The Leukemia & Lymphoma Society. Lymphoma. Available at: http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=7030. Accessed June 27, 2005.
6. American Cancer Society. Myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. Available at: <http://documents.cancer.org/6073.00/6073.00.pdf>. Accessed June 27, 2005.
7. National Cancer Institute. Multiple myeloma and other plasma cell neoplasms (PDQ)treatment. Available at: <http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/allpages/print>. Accessed June 27, 2005.
8. Multiple Myeloma Research Foundation. Multiple myeloma – a disease overview. 2004. Available at: http://204.168.24.19/about_myeloma/Multiple%20Myeloma%20-%20Disease%20Overview.pdf. Accessed June 27, 2005.
9. Cazzola M. Myelodysplastic disorders – coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med*. 2005 ;352:536-538.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 ;89:2079-2088.
11. Candoni A, Silvestri F, Buonamici S, et al. Targeted therapies in myelodysplastic syndromes: ASH 2003 review. *Semin Hematol*. 2004 ;41:13-20.
12. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1995 ;16:247-262.
13. List AF, Vardiman J, Issa JJ, DeWitte TM. Myelodysplastic syndromes. Hematology 2004– American Society for Hematology Education Program Booklet. 2004:297-317.
14. Kouides PA, Bennett JM. Understanding myelodysplastic syndromes: a patient handbook. 3rd edition. Myelodysplastic Syndromes Foundation ; 2004.
15. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Myelodysplastic syndromes: basic explanations. Available at: <http://www.aplastic.org/pdfs/myelodysbasic.pdf>. Accessed July 2, 2005.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines in oncology. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree#site. Accessed July 10, 2005.
17. De Witte T, Zwaan F, Hermans J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBTMG). *Br J Hematol*. 1990 ;74:151-155.



18. Olney HJ, Le Beau MM. The cytogenetics and molecular biology of myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc ; 2002:89-120.
19. Gallagher A, Darley RL, Padua R. The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1997 ;82:191-204.
20. Ihalainen J, Pakkala S, Savolainen E-R, et al. Hypermethylation of the calcitonin gene in the myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 1993 ;7:263-267.
21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982 ;51:189-199.
22. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002 ;100:2292-2302.
23. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia*. 2004 ;18:113-119.
24. Anderson JE, Appelbaum FR, Disher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 1993 ;82:677-681.
25. Food and Drug Administration. Electronic Orange Book: Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations. Available at: <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>. Accessed August 30, 2005.
26. Vidaza [package insert]. Boulder, Co.: Pharmion Corporation ; 2004.
27. Desferal [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation ; 2000.
28. Bridges KR. Chelators for iron overload. Available at: <http://sickle.bwh.harvard.edu/chelators.html> Accessed August 25, 2005.
29. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a metaanalysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Hematol*. 1995 ;89:67-71.
30. Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998 ;92:68-75.
31. De Witte TM, Oosterveld M. Intensive chemotherapy, including autologous stem cell transplantation, in the myelodysplastic syndromes. In: Bennett JM, ed. *The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc ; 2002:421-434.
32. Silver RT, Bennett JM, Deininger M, et al. The second international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 2004 ;28:979-985.



ANNEXE : RESSOURCES

Information à l'attention des patients et des professionnels de l'éducation

American Cancer Society (www.cancer.gov)

American Society of Hematology (www.ashonline.org)

Aplastic Anemia Foundation of America, Inc. (www.aplastic.org)

Aplastic Anemia & MDS International Foundation, Inc. (www.aamds.org)

Leukemia and Lymphoma Society (www.leukemia-lymphoma.org)

Myelodysplastic Syndromes Foundation (www.mds-foundation.org)

National Cancer Institute (www.nci.nih.gov)