

INFORMATION AUX PATIENTS

Les syndromes myélodysplasiques

Edition 2024

Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GMF)
et l'association Connaître et Combattre les Myélodysplasies (CC)



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies





Les syndromes myélodysplasiques (et le syndrome myélomonocytaire chronique)

Pierre FENAUX

Département d'hématologie et immunologie, Hôpital Saint-Louis,
Université Paris Cité

Lionel ADES

Département d'hématologie et immunologie, Hôpital Saint-Louis,
Université Paris Cité

Fatiha CHERMAT

Groupe Francophone des Myélodysplasies

Norbert VEY

Institut Paoli-Calmettes – Marseille

Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
et l'association Connaître et Combattre les Myélodysplasies (CCM)



LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES INFORMATION AUX PATIENTS

Que sont les SMD ?

Les SMD, ou syndromes myélodysplasiques, sont des maladies de la moelle osseuse, dont environ 4000 nouveaux cas sont diagnostiqués tous les ans en France. Normalement, la moelle osseuse produit en permanence trois sortes de cellules sanguines, les globules rouges ou hématies, les globules blancs ou leucocytes, et les plaquettes. La moelle osseuse des patients atteints de SMD fonctionne de façon anormale, et ne peut plus produire suffisamment une, deux ou les trois sortes de cellules sanguines normales.

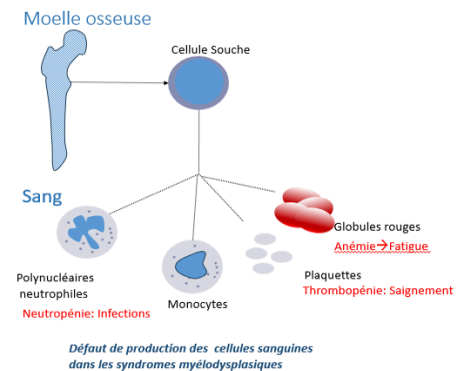
Ceci est lié au fait que les cellules qu'elle produit sont anormales, appelées dysplasiques.

Généralement, les SMD touchent les personnes âgées, la majorité des patients ayant plus de 65 ans. Les SMD n'abrègent pas forcément l'espérance de vie. En effet, la moelle osseuse défectueuse suit une évolution très progressive, et les personnes âgées meurent souvent d'autres maladies que du SMD. Dans certains cas, la moelle osseuse produit un nombre très limité de cellules normales.

Les patients ne peuvent alors pas combattre les infections, du fait du manque de globules blancs, ni arrêter les saignements, du fait du manque de plaquettes ; une anémie (c'est-à-dire une baisse des globules rouges ou hématies) survient également. De plus, un SMD peut évoluer dans 30% des cas environ vers une maladie plus grave de la moelle osseuse

qui produit des leucocytes indifférenciés ou immatures appelés blastes. Il existe alors un déficit particulièrement important dans les trois sortes de cellules sanguines normales : c'est la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Le syndrome myélomonocytaire chronique (ou leucémie myélomonocytaire chronique LMMC) est une variante de SMD, caractérisée par un excès de monocytes (un des types de globules blancs) dans le sang.



LES DIFFERENTS TYPES DE CELLULES SANGUINES

Les globules rouges ou hématies

La moelle osseuse produit les globules rouges qui apportent, grâce à l'hémoglobine qu'ils contiennent, l'oxygène nécessaire aux tissus de l'organisme.

Le taux d'hémoglobine est le meilleur reflet de la quantité de globules rouges dans le sang. Les femmes en bonne santé ont un taux d'hémoglobine compris entre 12 et 15 g/dL.

Les hommes en bonne santé ont un taux d'hémoglobine compris entre 13 et 16 g/dL. Les patients atteints de SMD ont généralement un taux d'hémoglobine inférieur à la normale. L'anémie se caractérise par un taux d'hémoglobine bas (de 10 à 12g/dL pour une anémie discrète, de 8 à 10 g/dL pour une anémie modérée, et moins de 8 g/dL pour une anémie importante).

Les globules blancs ou leucocytes

La moelle osseuse produit aussi des globules blancs qui préviennent et combattent les infections.

Normalement, la moelle osseuse produit entre 4 000 et 10 000 globules blancs par mm³ (soit, autrement exprimé, 4 à 10 Gigas/litre ou G/L) de sang.

Il y a différentes sortes de globules blancs, les plus fréquents étant les polynucléaires neutrophiles qui combattent les infections bactériennes. La neutropénie se caractérise par la diminution du nombre de globules blancs neutrophiles (à moins de 1500/mm³ ou 1,5 G/L).

Au cours de leur maladie, la majorité des patients atteints des SMD ont une neutropénie. La neutropénie augmente les risques d'infections bactériennes. Les patients avec LMCM ont un excès de monocytes (une autre sorte de globules blancs) dans le sang (supérieurs à 1000/mm³ ou 1G/L).

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

Les plaquettes

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

La moelle osseuse produit normalement entre 150 000 et 400 000 plaquettes par mm³ ou 150-400 G/L). La majorité des patients atteints des SMD finissent par présenter une thrombopénie, caractérisée par un nombre de plaquettes insuffisant.

Une thrombopénie importante se définit par un taux de plaquettes inférieur à 30 000/mm³ (ou 30G/L) environ, mais elle est rare. Elle peut être responsable de saignements.

LA MOELLE OSSEUSE NORMALE

La moelle osseuse normale contient les cellules souches, précurseurs des cellules sanguines, à différents stades de leur fabrication.

Une moelle osseuse normale contient des précurseurs non dysplasiques à l'examen microscopique, et un petit nombre de cellules immatures normales correspondant aux cellules souches et progénitrices (moins de 5%).

Il n'est pas possible de distinguer les cellules souches et progénitrices normales des blastes anormaux. En revanche, un pourcentage atteignant ou dépassant 5% est anormal, correspondant forcément à la présence de blastes myélodysplasiques.

QUELLE EST LA CAUSE DES SMD ?

On connaît mal les causes exactes des SMD. Certaines personnes ont une prédisposition génétique aux SMD, mais ces formes familiales sont rares.

On connaît maintenant plusieurs gènes responsables de cette prédisposition génétique, notamment le gène DDX41, et on peut les rechercher (avec l'accord des patients) dans certaines situations.

Pour ce qui est des facteurs d'environnement, fumer double le risque de SMD. Aucun aliment connu n'est associé avec les SMD.

Les patients qui suivent un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pour certains cancers augmentent leur risque de développer un SMD dans les dix ans qui suivent le traitement.

L'exposition aux radiations ionisantes (radiologues, manipulateurs radio) et à certains produits chimiques présents dans l'environnement, notamment sur le lieu de travail, peut aussi être un élément favorisant.

Il s'agit surtout du benzène (maintenant très largement éliminé de notre environnement), plus accessoirement d'autres hydrocarbures aromatiques.

Dans certains cas, on peut adresser les patients à un spécialiste de médecine du travail pour analyser si ses expositions professionnelles peuvent être responsables du SMD.

Lorsqu'une exposition professionnelle est avérée, le SMD peut faire l'objet d'une reconnaissance comme maladie professionnelle.

On fait donc une distinction entre les SMD primaires (sans cause connue, très majoritaires) et les SMD secondaires (associés à un agent causal).

Les patients et leur famille s'inquiètent souvent des risques de transmission des SMD. Rien n'indique que les SMD soient d'origine infectieuse notamment virale. Ils ne peuvent donc pas être transmis aux proches.

QUELS SONT LES SYMPTÔMES DES SMD ?

Pendant les premiers stades de la maladie, la majorité des patients ne présentent aucun symptôme, et l'affection découverte sur une prise de sang (numération formule sanguine ou NFS) plus ou moins systématique. La numération montre une baisse des globules rouges et une diminution du taux d'hémoglobine voire une simple augmentation de la taille des globules rouges (augmentation du volume globulaire moyen ou VGM) et parfois une diminution des globules blancs et/ou des plaquettes.

Toutefois, la diminution n'est pas assez importante pour faire apparaître des symptômes.

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

La diminution des globules rouges (anémie)

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

Les patients atteints d'anémie «modérée» (taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10 g/dL) sont plus fatigués, ils sont parfois sujets à des palpitations, un essoufflement et ils peuvent être pâles.

Presque tous les patients atteints d'anémie importante (taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL) sont très fatigués, ont un essoufflement important et ils sont pâles.

L'anémie crée une diminution du flux sanguin vers le cœur qui peut entraîner chez les patients plus âgés des douleurs de poitrine (angine de poitrine) et même une crise cardiaque (infarctus du myocarde).

La diminution des globules blancs (neutropénie)

La diminution du nombre de globules blancs, en particulier des neutrophiles, augmente la fragilité aux infections bactériennes.

En plus de la fièvre, les patients atteints de neutropénie peuvent être enclins aux infections par exemple de la peau, des sinus (congestion nasale), des poumons (toux ou essoufflement).

La diminution des plaquettes (thrombopénie)

Les patients atteints de thrombopénie sont sujets aux ecchymoses, même après des chocs mineurs. Le saignement de nez est fréquent. Les patients saignent souvent des gencives, surtout après des soins dentaires. Le risque de saignement n'apparaît en général que lorsque la thrombopénie est importante ou en cas de traitement en parallèle avec des médicaments fluidifiant le sang (anti-coagulants, anti-agrégants comme l'aspirine).

Ces divers symptômes peuvent altérer sérieusement la qualité de vie des patients et, pour les plus jeunes, rendre difficile la poursuite de l'activité professionnelle.

QUELS EXAMENS PERMETTENT LE DIAGNOSTIC DE SMD ?

Ces examens sont principalement la NFS ou hémogramme, la ponction de moelle (myélogramme) sur laquelle est également effectuée une analyse chromosomique (cytogénétique) et moléculaire (mutations génétiques), éventuellement une biopsie médullaire.

Dans les cas difficiles, l'analyse par cytométrie de flux peut aider au diagnostic des cellules dysplasiques.

On effectue d'abord une NFS (par prise de sang). Si l'examen confirme qu'il existe une anémie ainsi qu'une diminution des globules blancs et/ou de plaquettes, on effectue une ponction de la moelle osseuse (myélogramme) parfois complétée par

une biopsie médullaire. Le but de cet examen est notamment de déterminer le pourcentage de cellules immatures (ou blastes). On colore un frottis de moelle pour rechercher des sidéroblastes en couronne.

On effectue aussi une analyse chromosomique (cytogénétique) pour détecter toute anomalie, comme un chromosome absent ou supplémentaire. Cette analyse chromosomique (qui contribue au score pronostique IPSS-R) est très utile pour déterminer le risque évolutif du SMD et pour décider du traitement.

Des examens ultérieurs de la moelle osseuse peuvent aider au suivi de la maladie et à préciser son évolution.

La ponction (et parfois biopsie) de moelle osseuse

Cet examen se fait lors d'une consultation. Il dure normalement quelques minutes. Généralement, la ponction se fait au niveau du sternum, le patient étant allongé sur le dos. Parfois, il s'effectue à la crête iliaque (à l'arrière des hanches) et le patient est alors couché sur le côté ou sur le ventre.

Pour une simple ponction de moelle, on réalise une anesthésie locale. Une douleur peut être ressentie lorsque l'aiguille pénètre dans l'os, ou lorsque le médecin aspire un peu de moelle avec une seringue.

Parfois, il faut compléter la ponction médullaire par une biopsie médullaire, toujours effectuée à l'aile iliaque (os du bassin). Dans ce cas, l'anesthésie locale est plus importante.

QUELLE EST LA GRAVITÉ DE LA MALADIE ?

La classification OMS (Organisation mondiale de la santé)

Elle a été publiée en 2001 et actualisée pour la dernière fois en 2022. Le pourcentage de cellules immatures (blastes) dans la moelle osseuse est le critère le plus important de la classification. Les SMD se rangent dans plusieurs catégories :

1. Les SMD avec « anomalies génétiques définies »

a) Les SMD avec sidéroblastes en couronne (SMD-SC) et généralement une mutation du gène SF3B1. Les sidéroblastes sont des précurseurs normaux des globules rouges, présents dans la moelle osseuse qui contiennent des granules de fer. Les sidéroblastes en couronne sont des sidéroblastes anormaux.

Dans cette forme de SMD, il y a donc un excès de sidéroblastes anormaux et moins de 5% de blastes. Le SMD-SC est associé de façon très spécifique à une mutation acquise des cellules de la moelle, portant sur le gène SF3B1.

La maladie évolue rarement vers la leucémie aiguë myéloïde, mais elle comporte essentiellement une anémie qui, après quelques années, nécessite souvent des transfusions régulières de globules rouges.

Un nouveau traitement, le Luspatercept, est disponible dans cette forme pour les éviter.

b) Les SMD avec délétion 5q isolée ou syndrome 5q-, Ils sont caractérisés par une anémie prédominante, moins de 5% de blastes médullaires, et au caryotype (examen des chromosomes des cellules de la moelle osseuse) par une perte isolée du bras long du chromosome 5 (ou délétion 5q), ainsi qu'une bonne réponse habituelle de l'anémie au Lénalidomide (voir plus loin).

c) Les SMD avec mutation TP53 « bi-allélique » : ils sont généralement associés à un excès de blastes, une diminution de toutes les lignées (anémie, neutropénie, thrombopénie), des anomalies complexes du caryotype, et donc une mutation des 2 gènes TP53. Il s'agit de formes souvent sévères de la maladie.

2. Les SMD définis par la morphologie

a) Les SMD sans excès de blastes (<5%)
L'anémie est généralement la cytopénie prédominante. On peut observer également une neutropénie ou une thrombopénie. Le taux de blastes dans la moelle est inférieur à 5% et la maladie évolue rarement vers une leucémie aigüe myéloïde.

b) Les SMD avec excès de blastes (SMD-EB). 5 à 19% des cellules de la moelle osseuse sont des blastes et jusqu'à 5% de blastes peuvent circuler dans le sang. L'anémie est généralement importante, associée à une neutropénie et une thrombopénie.

La maladie évolue plus fréquemment vers la leucémie aigüe myéloïde. On distingue les SMD-EB1, avec 5 à 9% de blastes

médullaires, et les SMD-EB2, avec 10 à 19%, qui sont plus graves.

c) plus rares, les SMD à moelle pauvre (dits hypoplasiques) et les SMD avec myélofibrose (c'est-à-dire une fibrose de la moelle osseuse).

3. Le syndrome ou leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est à la frontière entre les SMD et les syndromes myéloprolifératifs. Comme dans les SMD, les patients présentent souvent des cytopénies, avec des cellules dysplasiques ou un excès de blastes dans la moelle osseuse.

La maladie se distingue des SMD classiques car le nombre total des globules blancs peut être augmenté dans le sang avec une augmentation des monocytes, il peut exister une grosse rate (splénomégalie) et parfois des localisations de la maladie au niveau de la peau, dans la plèvre (pleurésie) ou autour du cœur (péricardite).

Le risque d'évolution vers la LAM est fonction, comme dans les autres SMD, du pourcentage de blastes dans la moelle.

L'index pronostique international révisé (IPSS-R)

Un index pronostique international (International Prognostic Scoring System) a été mis au point en 1997 pour évaluer la gravité des SMD.

Il a été révisé en 2012. L'IPSS « révisé » (IPSS-R) classe la maladie en fonction des risques, notamment celui d'évolution vers la LAM.

Le score total obtenu est la somme de trois éléments :

1) Le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse dont l'accumulation suit en général l'évolution de la maladie. Il est évalué par l'analyse du myélogramme (ponction de moelle).

Un taux de blastes dans la moelle inférieur à 5% est jugé normal, mais un score différent est attribué en fonction d'un pourcentage $\leq 2\%$ ou entre 3 et $\leq 5\%$. Au-delà de 5%, on parle «d'excès de blastes». Un taux supérieur à 20 % de blastes définit la transformation du SMD en LAM.

2) Le résultat de l'étude cytogénétique (un examen qui cherche les anomalies chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse).

3) La profondeur et le nombre dcytopénies (diminution du nombre des cellules sanguines).

L'index IPSS-R :

Il permet de distinguer 5 groupes pronostiques :

Le groupe de très faible risque : score 0 à 1,5

Le groupe de faible risque : score 2 à 3

Le groupe de risque intermédiaire : score 3,5 à 4,5

Le groupe à haut risque : score 5 à 6

Le groupe de très haut risque : score >6
Le risque d'évolution augmente avec le score.

Catégorie cytogénétique	SCORE
Très favorable	0
Bon	1
Intermédiaire	2
défavorable	3
Très défavorable	4
Blastes médullaires	
$\leq 2\%$	0
$>2\text{-}<5\%$	1
5-10%	2
$>10\%$	3
Hémoglobine (g/dL)	
≥ 10	0
8-<10	1
<8	1.5
Plaquettes (10⁹/L)	
≥ 100	0
50-<100	0.5
<50	1
PNN (10⁹/L)	
≥ 0.8	0
<0.8	0.5

La recherche de mutations dans les cellules de la moelle (par méthode « NGS ») :

Elle est effectuée maintenant de façon assez systématique. Les mutations acquises ne sont pas retrouvées dans d'autres cellules de l'organisme et sont donc non transmissibles à la descendance.

On utilise généralement la méthode NGS (pour next generation sequencing ou séquençage de nouvelle génération), qui permet d'analyser en même temps tous les gènes régulièrement mutés dans les SMD.

Cet examen est particulièrement utile en cas de diagnostic difficile de SMD, car les SMD sans aucune mutation sont rares. Il peut également contribuer à évaluer la gravité de la maladie (en plus des paramètres utilisés pour le score IPSS révisé).

La mutation du gène SF3B1 est considérée comme favorable, alors que d'autres (comme TP53) aggravent le pronostic.

De ce fait, les résultats des mutations sont maintenant ajoutés aux paramètres de l'IPSS révisé, aboutissant un score IPSS moléculaire.

Deux mutations semblent actuellement importantes à rechercher notamment en cas d'échec d'un traitement de première ligne : les mutations des gènes IDH1 et FLT3, car il existe en 2024 des médicaments qui ciblent les SMD portant ces mutations et pourraient être efficaces dans leur traitement.

On peut espérer à l'avenir que d'autres mutations s'avèreront « ciblables ».

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS IMPORTANTS DANS LES SMD

Quel est mon taux d'hémoglobine ? Normal : 12 à 16 g/dL
Combien ai-je de globules blancs (leucocytes) ? Normal : 4 000 à 10 000/mm3 (4 à 10 G/L) et de polynucléaires neutrophiles (normal > 1500/mm3 ou 1,5 G/L)
Combien ai-je de plaquettes ? Normal : 150 000 à 400 000/mm3 (ou 150 à 400 G/L)
Quel pourcentage de cellules immatures (blastes) ai-je dans la moelle osseuse ? Normal : < 5% de blastes
Quel est mon résultat cytogénétique ?* <ul style="list-style-type: none">- Très favorable : Y, del(11q)- Favorable : Caryotype normal, del(5q), del(12p), del(20q)- Intermédiaire : del(7q), +8, +19, i(17q), toute autre anomalie simple ou double- Défavorable : -, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 anomalies dont -/del(7q), caryotype complexe avec 3 anomalies- Très défavorable : Caryotype complexe avec plus de 3 anomalies <p><i>* 5q- signifie la délétion (del) partielle du bras long du chromosome 5; monosomie 7 (-7) est la délétion totale d'un des deux chromosomes "7"; +8 signifie un chromosome n°8 en plus (trisomie 8)</i></p>
A quel type de la classification OMS mon SMD appartient-il ? SMD-avec sidéroblastes en couronne, SMD avec del 5q isolée, SMD avec mutation TP 53 biallélique, SMD sans excès de blastes, SMD avec excès de blastes, leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), SMD à moelle pauvre, SMD avec myélofibrose
Quelles mutations dans les cellules de la moelle osseuse mon SMD présente-t-il Il s'agit des résultats des mutations détectées par technique NGS sur le prélèvement de moelle (ou parfois de sang)

COMMENT TRAITER LES SMD ?

Le traitement des SMD dépend essentiellement de deux facteurs : le niveau où les globules sont descendus et les risques d'évolution vers la LAM.

On le base en grande partie sur le score IPSS-R décrit plus haut, mais de nouveaux tests (principalement les résultats des mutations somatiques et donc le score IPSS moléculaire) commencent à contribuer à affiner la stratégie thérapeutique.

Schématiquement, selon le risque IPSS-R, on distingue les SMD de haut risque (comprenant les IPSS-R très élevés, élevés et une partie des intermédiaires) et les SMD de faible risque (comprenant les IPSS-R très faibles et l'autre partie des intermédiaires). Cette distinction permet de définir différentes stratégies thérapeutiques selon les risques de la maladie. D'autres paramètres, comme l'âge, l'autonomie ou les pathologies antérieures du patient peuvent également influencer les choix thérapeutiques.

1. SMD de haut risque

Dans ce groupe, le risque principal est celui d'évolution vers la LAM. On propose alors des traitements visant à prévenir cette évolution, principalement les agents hypométhylants, la greffe de moelle ou plus rarement la chimiothérapie.

a) Les agents hypométhylants : azacitidine (Vidaza®)

L'azacitidine agit en permettant à nouveau le fonctionnement normal de certains gènes des cellules dysplasiques (c'est-à-dire les gènes dont l'inactivation par « méthylation » joue un rôle dans la progression de la maladie). Vidaza s'utilise généralement par voie sous cutanée (plus rarement intraveineuse) pendant 7 jours/mois, en hospitalisation de jour ou à domicile. Des adaptations de ce schéma sont cependant possibles, selon l'âge et l'état de santé du patient.

Les agents hypométhylants entraînent initialement une diminution des leucocytes, des plaquettes et des globules

rouges, leur plein effet ne se faisant généralement sentir qu'après 3 à 6 mois de traitement.

Pendant cette phase, des transfusions de globules rouges et de plaquettes sont souvent nécessaires de même que, en cas de fièvre, l'administration d'antibiotiques à domicile ou à l'hôpital. On effectue généralement 6 cures de Vidaza avant d'évaluer le résultat. En cas de réponse (60% des cas environ) un traitement d'entretien prolongé est généralement nécessaire. Le traitement par Vidaza peut être suivi dans certains cas d'une allogreffe.

Ces dernières années, la recherche s'est efforcée d'associer des médicaments à Vidaza pour en améliorer l'efficacité. Plusieurs associations (Vidaza+X) se sont avérées décevantes par rapport à Vidaza seule. L'association Vidaza+ Venetoclax donne des taux de réponse supérieurs à Vidaza seule, ce qui peut notamment être intéressant si une greffe de moelle est ensuite envisagée. Il n'est cependant pas encore certain début 2024 qu'elle améliore la survie

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

L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines, ou les cellules de la moelle osseuse du receveur sont complètement remplacées par celles du donneur est un traitement qui peut guérir complètement un SMD.

La greffe guérit les patients en détruisant toutes les cellules myélodysplasiques et

en induisant une réponse immunitaire des cellules du donneur contre les cellules myélodysplasiques du receveur. Cependant, c'est un traitement lourd, qui peut entraîner des complications, parfois graves, notamment chez les sujets les plus âgés. Dans sa forme habituelle, l'allogreffe est généralement réservée aux patients de moins de 70 ans, parfois un peu plus (jusqu'à 75 ans).

Les candidats à l'allogreffe doivent avoir un donneur compatible dans le système HLA. Le système HLA, qui est différent des groupes sanguins, est déterminé par une analyse de sang. Les donneurs compatibles peuvent être des membres de la famille (principalement les frères et sœurs, mais également les enfants qui peuvent être des donneurs « haplo identiques ») ou des volontaires inscrits sur les fichiers de donneurs.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser la greffe lorsque le taux de blastes est bas, ce qui nécessite souvent la réalisation d'un traitement préalable (chimiothérapie ou azacitidine), cette dernière est de plus en plus associée au Venetoclax.

Même chez les patients plus jeunes, la greffe de moelle osseuse est une procédure à risque qui peut comporter des complications graves : infections, réaction du greffon contre l'hôte (appelée GVH, qui est l'abréviation du terme anglais), altération du foie ou des poumons.

Cependant, plus de la moitié des patients peuvent être définitivement guéris par ce traitement, et les taux de guérison

augmentent très régulièrement notamment du fait que les greffes sont réalisées de façon plus précoce, d'un meilleur appariement des donneurs et d'un meilleur traitement des manifestations immunologiques ou infectieuses possibles après la greffe.

c) La chimiothérapie intensive

Elle est actuellement nettement moins utilisée au profit des agents hypométhylants. Elle est généralement administrée par voie injectable. Dans les suites d'une chimiothérapie intensive, la production de leucocytes, hématies et plaquettes est défectueuse: c'est un effet secondaire temporaire de la chimiothérapie, car elle commence par détruire les cellules de la moelle osseuse qui produisent les plaquettes, les globules rouges et blancs.

Pendant cette phase qui dure 4 à 6 semaines environ, le patient doit généralement rester à l'hôpital où on lui fait des transfusions de globules rouges et de plaquettes. On lui donne aussi des antibiotiques pour traiter les infections.

La chimiothérapie détruisant aussi certaines cellules saines dans le reste du corps, les patients soignés par chimiothérapie vont perdre leurs cheveux et ont le plus souvent une inflammation buccale et, parfois des diarrhées. La chimiothérapie est souvent effectuée dans l'idée de faire ensuite une allogreffe.

2. SMD de risque faible

Dans ce cas, le risque d'évolution en LAM est beaucoup plus faible. Le traitement vise essentiellement à corriger la baisse des cellules sanguines (surtout l'anémie).

On utilise des médicaments ayant pour but d'éviter les transfusions de globules rouges. Il s'agit en première ligne des agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), c'est à dire l'érythropoïétine (EPO, avec comme principaux noms de spécialité : Eprex®, Neorecormon Binocrit®, Retacrit®) et des dérivés de l'EPO (essentiellement la Darbépoïétine ou Aranesp®).

Toutefois, les transfusions de globules rouges restent souvent nécessaires à un moment ou un autre de l'évolution.

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

L'EPO, produite naturellement par les reins, aide au développement des globules rouges ("Facteur de croissance" des globules rouges). Son but est de prévenir l'anémie pour éviter les transfusions sanguines.

Dans les SMD de risque faible, un traitement par EPO ou par un autre agent stimulant l'érythropoïèse (ASE) permet de corriger l'anémie dans 60 % des cas environ, et permet d'améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (marche, exercice physique...).

Le traitement par un ASE n'est généralement efficace que si le taux sanguin d'EPO de base n'est pas trop élevé (en pratique, moins de 500 UI/L).

On dose donc souvent ce taux d'EPO avant de proposer ou non ce traitement. L'efficacité des ASE peut être limitée dans le temps (en moyenne de l'ordre de 2 ans).

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

- **Le luspatерcept (Reblozyl®)**

Il s'agit d'un nouveau médicament, particulièrement efficace dans les SMD-SC (SF3B1 muté) où il dispose d'une AMM en cas d'échec des ASE. Il est administré en injections sous cutanées toutes les 3 semaines à domicile et peut donner des réponses dans près de 40% des cas.

Son administration est le plus souvent réalisée à la maison et sa tolérance est plutôt bonne même si certains effets secondaires peuvent être parfois observés (Fatigue, troubles digestifs, ...). Son utilisation dans d'autres formes de SMD est en cours d'évaluation.

- **Le lenalidomide**

C'est un médicament utilisé par voie orale, efficace pour traiter l'anémie des patients présentant un SMD avec délétion du bras long du chromosome 5 (del 5q). Il est utilisé dans cette forme après échec des ASE ou si la probabilité de réponse aux ASE est faible. Son principal effet

secondaire est de faire diminuer pendant les 2 ou 3 premiers mois du traitement, les leucocytes et les plaquettes, ce qui implique une surveillance médicale étroite et souvent l'administration transitoire de G-CSF pour corriger la baisse des globules blancs.

Le lenalidomide peut avoir une efficacité dans l'anémie de certains SMD de faible risque sans délétion 5q, particulièrement en association avec un ASE.

- **L'azacitidine**

Elle est indiquée pour le traitement des SMD de haut risque peut aussi être utile dans l'anémie des SMD de risque faible ou intermédiaire 1 chez certains patients.

- **Le traitement immuno-suppresseur**

Dans certains SMD, relativement rares, le patient semble avoir une réponse immunitaire anormale contre ses propres cellules sanguines, que le traitement immuno-suppresseur a pour but de corriger. Il associe en général du sérum anti lymphocytaire et de la cyclosporine.

- **L'Imetelstat**

Des essais cliniques suggèrent qu'il peut fréquemment corriger l'anémie des SMD de faible risque résistant aux ASE, mais il n'a pas encore d'AMM en Europe.

3. Le traitement symptomatique des cytopénies

Il s'agit avant tout des transfusions de globules rouges ou plaquettes, et du traitement antibiotique des infections liées à la neutropénie.

Il peut être le seul traitement administré, notamment dans les SMD de faible risque, ou être associé à un traitement responsable de cytopénies, comme Vidaza.

a) Les transfusions de globules rouges et le traitement chélateur de fer

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

Elles sont indiquées généralement lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 à 9g/dL et on transfuse généralement deux unités par jour, (parfois 2 jours de suite). Ces transfusions sont répétées chaque fois que le taux d'hémoglobine descend en dessous de 8 à 9 g/dL, c'est le rythme transfusionnel.

Les globules rouges apportent du fer. Après un certain nombre de transfusions, ce fer se dépose dans le foie puis, après un nombre encore plus important des transfusions, dans le cœur risquant d'entraîner des complications par surcharge en fer, ce qui se traduit notamment par l'augmentation sanguine de la ferritine (ferritinémie). On peut évaluer la surcharge en fer dans le foie et le cœur par imagerie par résonance magnétique (IRM).

En cas de surcharge, il est souvent nécessaire d'administrer des médicaments pour faire baisser le taux de fer, appelés agents chélateurs.

- on utilise généralement un traitement chélateur par comprimés : deferasirox (Exjade®) ou plus rarement deferiprone (Ferriprox®) qui ont l'avantage de se prendre par la bouche.

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

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

Les risques de transmission d'infections virales par transfusion sont maintenant extrêmement faibles.

b) Traitement de la thrombopénie

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

Les facteurs de croissance des plaquettes (analogue de la thrombopoïétine, ou TPO, qui assure le développement des plaquettes) ne sont toutefois disponibles qu'à titre exceptionnel, notamment en l'absence d'excès de blastes médullaires. Il s'agit du Romiplostin (N Plate®) et de l'Eltrombopag (Revolade®).

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

Les transfusions de plaquettes sont parfois nécessaires dans les cas où le nombre de plaquettes est inférieur à 10 à 20 000 par mm³ et que surviennent des saignements significatifs.

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

c) Traitement de la neutropénie

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

Chez les patients neutropéniques, toute infection doit être dépistée et traitée en urgence.

Il est même possible que votre médecin hématologue vous demande, soit de prendre des antibiotiques en prophylaxie en particulier si vous recevez du Vidaza soit d'avoir en permanence sur vous des antibiotiques « à large spectre », à prendre au moindre problème de fièvre ou d'infection, tout en contactant en urgence votre généraliste.

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

sévères. Le G-CSF peut parfois être utilisé chez les patients anémiques en association avec les ASE pour en potentialiser l'efficacité.

d) Traitement de l'augmentation des leucocytes

Cette augmentation (hyperleucocytose) se voit presque exclusivement dans le syndrome ou leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

Un traitement par hydroxyurée (Hydréa®) est souvent mis en œuvre dans ces formes.

4) Essais thérapeutiques

La recherche sur les SMD amène régulièrement à proposer de nouveaux médicaments dans le traitement des SMD, comme pour les autres maladies.

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

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

ailleurs d'informer les différents centres et les patients des avancées des essais thérapeutiques.

Sont notamment en cours d'essai, début 2024 :

Dans les SMD de haut risque:

a) des essais qui associent azacitidine avec d'autres médicaments, en particulier le Venetoclax.

b) des inhibiteurs d'IDH1 ou IDH2 lorsque ces mutations sont présentes dans les cellules de la moelle osseuse.

Dans les SMD de faible risque : des combinaisons entre Luspatercept et ASE.

Cette liste n'est pas limitative et de nouveaux essais sont mis en place régulièrement.

Les patients sont impliqués dans la recherche clinique en donnant leur consentement à la recherche après information incluant la participation à un essai clinique et aux études de biologie corrélative qui y sont associées.

Ils sont représentés aux réunions scientifiques du GFM par leur association nationale Connaître et Combattre les Myélodysplasies (CCM).

5) Analyse de la qualité de vie

La qualité de vie est évidemment une donnée très importante à évaluer, notamment avec de nouveaux médicaments dont les éventuels effets secondaires pourraient faire perdre une partie de l'intérêt.

Elle est, particulièrement dans les essais cliniques, évaluée par des questionnaires, par exemple EORTC QLQ 30, SF36, QUALMS, etc...qui sont régulièrement remis aux patients, avant et après traitement.

CONCLUSION

Les SMD sont des maladies pour lesquelles il n'y a pas de guérison ni de remèdes rapides. Le traitement consiste largement à permettre au patient de maintenir une vie et des activités aussi satisfaisantes que possible.

Les traitements plus intensifs comme les Le choix du traitement doit donc résulter d'une discussion et d'un dialogue entre le patient et son médecin, ce dernier se basant largement sur des recommandations thérapeutiques validées au niveau national et international.

POUR TOUTE INFORMATION

N'hésitez pas à en parler à votre hématologue référent ou à contacter le GFM qui répondra à toutes vos questions :

fatiha.chermat-ext@aphp.fr

Vous pouvez également consulter :

Le site de l'Institut National du Cancer (e-cancer.fr).

Le site ClinicalTrials.gov : <https://clinicaltrials.gov/> qui donne une liste complète des essais cliniques en cours au niveau international (site en anglais).

LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS

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

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

Association CCM

Adresse : 127 rue Amelot, 75011, Paris
Tél : 06 37 22 79 87 (le Jeudi de 15h à 19h)
Courriel : associationccm@yahoo.fr
Site internet : www.myelodysplasies.org
Facebook.com.CCM.France
Président : Raymond Mallarte
Vice Président : Hervé Bertin
Secrétaire : Evelyne Chartier
Trésorier : Patrick Lorisson

Les principaux objectifs de CCM sont :

1. Favoriser les échanges d'information entre les patients et leurs proches (sites internet, écoute téléphonique, conversation avec d'autres patients, bulletin CCM)
2. Faciliter la relation des adhérents avec des spécialistes des myélodysplasies
3. Contribuer aux progrès des soins et de la prise en charge des patients (tentative d'amélioration de leur qualité de vie)
4. Favoriser la recherche sur les myélodysplasies et la mise en place de nouveaux médicaments et traitements grâce aux essais cliniques
5. Maintenir une veille sur les progrès obtenus dans le monde

QUESTIONS FREQUEMMENT POSEES PAR LES PATIENTS ATTEINTS DE SMD

Le SMD est-il un cancer ?

Oui, le SMD est une forme de cancer du sang d'un point de vue biologique. Cependant, d'un point de vue clinique, le SMD se comporte davantage comme une insuffisance de production des cellules sanguines que comme un cancer.

Il peut selon les formes (voir ci-dessus « quelle est la gravité de ma maladie ») être peu symptomatique ou ne pas évoluer, mais il peut aussi s'aggraver avec le temps et parfois évoluer vers une leucémie aiguë.

Certaines formes de SMD peuvent ne pas avoir d'impact important sur la survie. Discutez-en avec votre médecin.

Le SMD est-il une maladie génétique ?

Sauf de rares exceptions, la maladie qui vous touche ne vous a pas été transmise par vos parents et vous ne risquez pas de la transmettre à vos enfants.

Pourquoi mon médecin ne me propose pas de greffe ?

La décision de faire ou non une greffe de moelle à un patient dépend de plusieurs facteurs. Elle doit être prise en compte d'un côté le risque de la maladie elle-même (notamment de son évolution possible en leucémie aiguë) et le risque de

complication parfois grave voire mortelle de la greffe. La greffe est proposée aux patients présentant une maladie jugée comme suffisamment grave, mais ne présentant qu'un risque limité de complications post greffe.

Ce risque de complication est fonction de votre âge et des maladies que vous avez pu avoir dans le passé. Concernant l'âge, on ne propose actuellement pas de greffe au-delà de 70-75 ans.

Qui peut être donneur si une greffe est proposée ?

Si une indication de greffe est posée, un donneur compatible sera recherché dans votre fratrie et chez vos enfants. Si aucun donneur n'est identifié dans la famille, une recherche de donneur parmi les donneurs volontaires dans le monde est réalisée.

Par contre vos amis, collègues et voisins n'ont aucune chance d'être compatibles avec vous, mais vous pouvez les encourager à s'inscrire sur le fichier de donneur volontaire pour d'autres patients.

Quelle alimentation doit être recommandée ?

Sauf si votre médecin vous le recommande (notamment après une greffe), il n'y a pas d'aliments qui puissent améliorer ou détériorer votre santé si vous présentez un SMD.

En revanche, pendant les traitements, il est parfois nécessaire de prévenir la

malnutrition et éviter la perte de poids, qui pourrait être néfaste. Des compléments alimentaires pourraient vous être proposés si vous perdez du poids.

Dois-je me faire vacciner ?

Oui, il est important d'être à jour de vos vaccinations, en particulier contre la grippe et le COVID.

Il convient d'éviter les vaccins vivants (comme contre la fièvre jaune).

Si vous êtes transfusé en plaquettes ou qu'elles sont basses, il peut être souhaitable de faire la vaccination après une transfusion pour éviter les hématomes.

Parlez-en avec votre médecin.

Je souffre de SMD. Est-il certain que ma maladie va évoluer en leucémie ?

Non, seulement un quart à un tiers des patients évoluent vers une leucémie aiguë.

Ce risque est variable selon les formes de la maladie, allant d'un risque presque nul à un risque bien plus important (voir ci-dessus « quelle est la gravité de ma maladie »).

Discutez-en avec votre médecin.

Pour tout renseignement, contactez :

Fatiha CHERMAT

Directrice du GFM
fatiha.chermat-ext@aphp.fr

ou bien :

Groupe Francophone des Myélodysplasies
(GFM)

www.gfmgroup.org

Pr. Pierre FENAUX

Département d'Hématologie et Immunologie,
Service d'Hématologie Séniors
Université de Paris Cité
Hôpital Saint-Louis
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Tél : 01 71 20 70 18/19/22 – 0608067570
pierre.fenaux@aphp.fr

Pr. Lionel ADES

Département d'Hématologie et Immunologie,
Service d'Hématologie Séniors
Université de Paris Cité
Hôpital Saint-Louis
1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris
Tél: 01 71 20 70 18/19
lionel.ades@aphp.fr

Pr. Thomas CLUZEAU

Service d'Hématologie
CHU de Nice cluzeau.t@chu-nice.fr

Pr. Sophie PARK

Service d'Hématologie
CHU de Grenoble
spark@chu-grenoble.fr

Dr Thibault COMONT

Service d'Hématologie
CHU de Toulouse
comont.Thibault@iuct-oncopole.fr

Dr Sophie DIMICOLI

Service d'Hématologie
CHU de Bordeaux
sophie.dimicoli-salazar@chu-bordeaux.fr

Pr Maud D'AVENI

Service d'Hématologie
CHU de Nancy
m.daveni-piney@chru-nancy.fr

Dr Sylvain THEPOT

Service d'Hématologie
CHU d'Angers
Sylvain.Thepot@chu-angers.fr

Pr. Norbert VEY

Institut Paoli-Calmettes, Marseille
VEYN@ipc.unicancer.fr

Association CCM

Adresse : 127 rue Amelot, 75011, Paris
Tél : 06 37 22 79 87 (le Jeudi de 15h à 19h)
Courriel : associationccm@yahoo.fr
Site internet : www.myelodysplasies.org
Facebook.com.CCM.France



Siège social du Groupe Francophone des Myélodysplasies :
Service d'Hématologie Sénior/Université Paris 7
Hôpital Saint-Louis - 1 Avenue Claude Vellefaux - 75010 Paris
Association régie par la loi de 1901, reconnue officiellement le 23 Décembre 1992
N° SIRET 447 662 966 00038



Francophone des
Myélodysplasies

