

Syndrome myélodysplasique SMD

Dre Paraskevi Stakia, Hématologie

Le syndrome myélodysplasique est une entité complexe à décrire. Parmi les propositions suivantes, laquelle est juste?

- Un état précancéreux de la moelle osseuse
- Un cancer indolent des précurseurs myéloïdes
- Une leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec moins de 20% de blastes
- Une insuffisance médullaire liée au vieillissement
- Hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) + cytopénie

Toutes ses propositions sont plutôt vraies. C'est un état précancéreux qui est également un cancer authentique. La différence pronostique entre 18 et 22% de blastes lors de LAM n'est pas évidente...

C'est un vieillissement médullaire, mais pathologique! La dernière proposition est acceptable.

Le syndrome myélodysplasique est donc un groupe d'affections clonales qui sont secondaires à des mutations cytogénétiques et moléculaires, provoquant l'aspect dysplasique des progéniteurs hématopoïétiques.

L'hématopoïèse devient inefficace, provoquant des cytopénies.

Il peut se développer *de novo* ou être iatrogène.

Il y a un risque d'évolution en leucémie aiguë myéloïde de 30%.

Physiopathologie

D'un côté, il y a les variations génétiques acquises des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, qui offrent à certaines cellules souches hématopoïétiques un avantage compétitif par rapport aux autres.

Les modifications du microenvironnement ont un impact de plus en plus étudié, et notamment sur les cellules mésenchymateuses et le système immunitaire, qui pourrait renforcer leur expansion clonale.

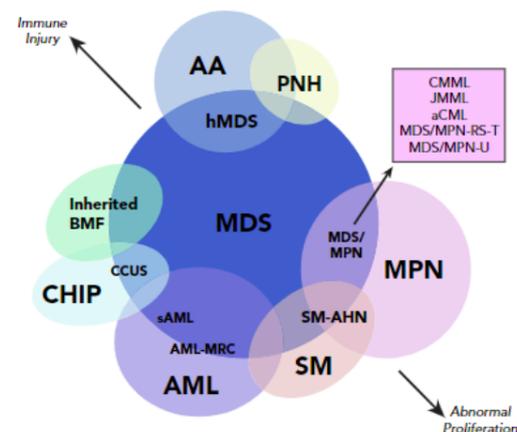
C'est une maladie qui est à cheval sur de nombreuses autres maladies, ce qui complique grandement sa compréhension.

Epidémiologie

L'âge médian du diagnostic est à 70 ans, avec une légère prédominance masculine. L'incidence est de 4/100'000 personnes par an, et ne fait pas de distinction entre les ethnies.

15% des cas sont pédiatriques, liés à une prédisposition héréditaire (Down, Fanconi).

L'exposition professionnelle aux benzènes (respiratoire): proches de carburants dont voituriers, laboratoire, extraction de parfums...



Plus le vieillissement avance, plus l'hématopoïèse va vers la monoclonalité. Diverses entités précèdent le SMD:

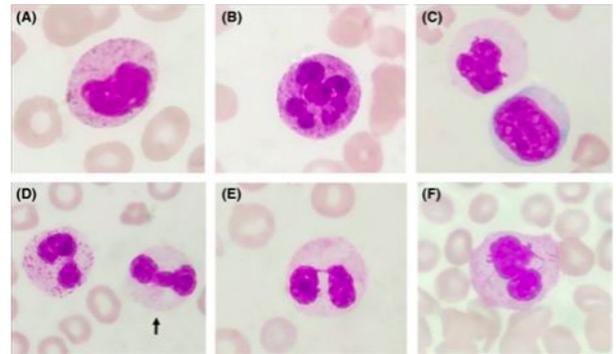
- ICUS: cytopénie sans clonalité
- CHIP: hématopoïèse clonale sans cytopénies, à haut risque de transformation maligne. Correspond au MGUS du myélome multiple.
- CCUS: anomalies clonales et cytopénies sans morphologie pour une myélodysplasie.
- SMD bas risque puis SMD haut risque
- Leucémie myéloïde

Signes cliniques

- Anémie dépendante des transfusions (signe dominant)
- Infections récidivantes: neutropénie, agranulocytose prolongée
- Syndrome hémorragique spontané: hématomes, gingivorragies, épistaxis...
- Phénomènes auto-immuns
- Absence de splénomégalie

Signes biologiques

Le sang périphérique présente une pancytopénie avec des globules rouges agrandis, peu de réticulocytes, des granulocytes sans grains, des macro ou micro-plaquettes ainsi que le signe de Pelger (E: neutrophiles hypersegmentés, souvent bilobés).



La moelle osseuse montre une cellularité augmentée (80%). Il faut au moins 10% de cellules dysplasiques pour confirmer le diagnostic de SMD.

Dans 20% des cas, la moelle est hypocellulaire. DD aplasie médullaire ou myélofibrose.

Sur le plan génétique, le caryotype reste le *gold standard* et est une étape obligatoire du diagnostic, car sa valeur pronostique est haute.

Des anomalies chromosomiques clonales sont présentes entre 30 à >80% des cas, mais 20 à 70% des patients ont un caryotype normal, montrant la possibilité de mutations ponctuelles, de microdélétions ou d'amplifications.

Le séquençage moléculaire à haut débit (Senges?) est utilisé pour détecter les mutations moléculaires retrouvées dans 80-90% des cas. Le séquençage est maintenant intégré dans les schémas diagnostiques.

Classification

La nouvelle classification de l'OMS, sortie en 2022, renomme la maladie. Il s'agit à présent de néoplasies myélodysplasiques, afin de souligner l'aspect oncologique et harmoniser avec les néoplasies myéloprolifératives.

Elle définit formellement le CHIP et le CCUS. Elle met un accent sur les formes de SMD qui sont génétiquement définies et pour lesquelles le pronostic est plus clair.

Le seuil de 20% de blastes pour faire la différence entre le SMD et la LAM est maintenu.

Le score pronostique IPSS-R est cytogénétique et permet de classer le patient entre 5 groupes de risque d'évolution en leucémie.

IPSS-R Risk Category	Overall Score	Median Survival (y) in the Absence of Therapy	25% AML Progression (y) in the Absence of Therapy
VERY LOW	≤1.5	8.8	Not reached
LOW	>1.5-≤3.0	5.3	10.8
INT	>3.0-≤4.5	3	3.2
HIGH	>4.5-≤6.0	1.6	1.4
VERY HIGH	>6.0	0.8	0.7

Greenberg PL et al., Blood. 2012 Sep 20;120(12):2454-65.
Rafael B., Haematologica 2014;99:956-964

Le score [IPSS-M](#) (moléculaire) a été validé en 2022. Il inclut des paramètres hématologiques, cytogénétiques et des mutations somatiques de 31 gènes. Il a une meilleure précision pronostique que l'IPSS-R pour les critères cliniques à long terme et s'applique également aux formes secondaires de SMD. Il donne 6 catégories de risque.

Evolution naturelle du SMD

Si la population atteinte est représentée dans un groupe de 100 personnes, à un an:

- 29 décèdent d'autres causes, principalement gériatriques
- 24 progressent vers une LAM, et seuls 2 survivent à la thérapie intensive
- 7 meurent des complications liées à une anémie
- 20 décèdent de complications infectieuses
- 12 décèdent d'une hémorragie et 2 d'une surcharge en fer après transfusions
- Seuls 6 bénéficient d'une allogreffe et 2 seulement survivent à celle-ci, probablement des patients jeunes à haut risque de décéder du SMD.

Traitement des SMD à bas risque

Si le patient est en bonne santé, sans symptômes → suivre l'hémogramme tous les 3-4 mois.

Le traitement de l'anémie sur SMD à bas risque repose sur une transfusion chronique ± un traitement chélateur si la ferritine dépasse 1000-2500 U/l

- En absence de del(5q) → stimulateurs de l'érythropoïèse hebdomadaire, en deuxième ligne luspatercept ou encore traitement immunosuppresseur
- En présence de del(5q) → Lénalidomide > hypométhylants, allogreffe

La neutropénie et la thrombopénie sont plus rares. La première est rarement associée à des infections sévères et se traite par G-CSG, alors qu'une thrombopénie sévère se présente dans 30% des cas, demandant un traitement par TPO-RA, romiplostim à haute dose, ou encore eltrombopag.

Traitement des SMD à haut risque

La priorité est de prévenir l'évolution vers la LAM et de proposer une guérison.

La première action sert donc à déterminer l'éligibilité du patient à l'allogreffe.

Critères de sélection:

- IPSS intermédiaire ou haut ou IPSS-R ≥ haut
- ≥ 70-75 ans
- Bon état général
- Sans comorbidités sévères

Si le patient n'est pas éligible, le traitement favori du moment sont les agents hypométhylants (HMAs), afin de limiter la méthylation des gènes anti-oncogènes.

En première ligne, il y a l'azacitidine ou la décitabine, dont l'efficacité sur la survie est comparable. Les effets secondaires fréquents, anémie et thrombopénie, sont traitables en espaçant ou diminuant les doses.

De nouveaux traitements sont également disponibles, comme la combinaison du venetoclax avec des HMAs, et d'autres sont en cours de validation, avec notamment des formes orales.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch