

INFORMATION AUX PATIENTS

Les syndromes myélodysplasiques

Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
la Société Française d'Hématologie (SFH)
la Myelodysplastic Syndromes Foundation
(Fondation Internationale pour les syndromes myélodysplasiques)
et l'association Connaître et Combattre les Myélodysplasies (CCM)

Edition 2017

Les syndromes myélodysplasiques (et le syndrome myélomonocytaire chronique)

Pierre FENAUX

Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7

Lionel ADES

Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7

Norbert VEY

Institut Paoli-Calmettes - Marseille

Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
la Société Française d'Hématologie (SFH)
, la Myelodysplastic Syndromes Foundation
(Fondation Internationale pour les syndromes myélodysplasiques)
et l'association Connaître et Combattre les Myélodysplasies (CCM)



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

sfh



MYELOYDYSPLASTIC
SYNDROMES FOUNDATION

Edition 2017

**LES SYNDROMES
MYELOYDYSPLASIQUES
INFORMATION
AUX PATIENTS**

Que sont les SMD ?

Les SMD, ou syndromes myélodysplasiques, sont des maladies de la moelle osseuse. 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 myélodysplasiques.

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 10g/dl pour une anémie modérée, et moins de 8g/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 de sang.

Il y a différentes sortes de globules blancs, comme les neutrophiles qui combattent les infections bactériennes et les lymphocytes qui combattent plutôt les infections virales. La neutropénie se caractérise par la diminution du nombre de globules blancs neutrophiles (à moins de 1500/mm³).

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 LMMC ont un excès de monocytes (une autre sorte de globules blancs) dans le sang (supérieurs à 1000/mm³).

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. 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 environ, mais elle est rare. Elle peut être responsable de saignements.

LA MOELLE OSSEUSE NORMALE

La moelle osseuse normale contient les cellules précurseurs des cellules sanguines, à différents stades de leur fabrication. Une moelle osseuse normale contient des précurseurs normaux (non dysplasiques) à l'examen microscopique, et un petit nombre de cellules immatures normales appelées blastes (moins de 5%). Il n'est pas possible de distinguer les blastes normaux et 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, et on les teste (avec accord des patients) dans les cas de SMD où un ou plusieurs membres de la famille présentent ou ont présenté un SMD ou une LAM. En dehors de ces cas, il est inutile de procéder à un dépistage de routine dans la famille des patients.

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 contracter des SMD pendant les dix ans qui suivent le traitement. L'exposition aux radiations ionisantes (radiologues, manipulateurs radio), 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. Ces expositions, lorsqu'elles sont professionnelles et avérées, peuvent 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. Une prise de sang (numération sanguine) de routine montre une réduction du nombre de globules rouges (diminution du taux d'hémoglobine) voire une simple augmentation de leur taille (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 de la peau, des sinus (congestion nasale), des poumons (toux ou essoufflement), ou des voies urinaires (envie douloureuse et fréquente d'uriner).

La diminution des plaquettes (thrombopénie)

Les patients atteints de thrombopénie sont sujets aux ecchymoses, même après des coups 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.

QUELLE EST LA GRAVITÉ DE LA MALADIE ?

La classification OMS (Organisation mondiale de la santé)

Elle a été publiée en 2001 et actualisée en 2016. Le pourcentage de cellules immatures (blastés) dans la moelle osseuse est le critère le plus important de la classification. Les SMD se rangent dans plusieurs catégories :

1. L'anémie réfractaire simple (AR) avec ou sans dysplasie multi-lignée. L'anémie ne répond pas au fer et aux vitamines et elle a donc été qualifiée de "réfractaire". On peut observer également une neutropénie et une thrombopénie de discrète à modérée. Le taux de blastés dans la moelle est inférieur à 5% et la maladie évolue rarement vers une leucémie aigue myéloïde.

Dans les cas assez rares où l'anémie n'est pas la cytopénie prédominante, on peut être amené à parler de « cytopénie réfractaire » (thrombopénie ou neutropénie), avec ou sans dysplasie multilignée. Par ailleurs, sans préjuger de la ou des cytopénies, on parle désormais (classification OMS 2016) dans ces formes sans excès de blastés de SMD avec dysplasie multilignée (SMD-DM) ou dysplasie unilignée (SMD- DU).

2. L'anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (avec des sidéroblastes en couronne) (ARSI). Les sidéroblastes sont des précurseurs normaux des globules rouges, donc normalement présents dans la moelle osseuse, et qui contiennent des granules de fer. Les sidéroblastes en couronne sont des sidéroblastes anormaux. Chez les patients atteints de cette maladie, moins de 5% des cellules de la moelle sont des blastés. L'ARSI est associée 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 aigue myéloïde, mais l'anémie nécessite souvent des transfusions régulières de globules rouges. Un traitement en cours d'expérimentation, le Luspatercept, semble avoir une importante efficacité sur l'anémie des ARSI.

3. L'anémie réfractaire avec excès de blastés (AREB). 5 à 20% des cellules de la moelle osseuse sont des blastés et jusqu'à 5% de blastés 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 aigue myéloïde. On distingue les AREB 1, avec 5 à 9% de blastés médullaires, et les AREB 2, avec 10 à 20%, qui sont plus graves. Elles ont été renommées

respectivement SMD-EB 1 et SMD-EB2 dans la classification OMS 2016

4. Le syndrome 5q-. Il est caractérisé par moins de 5% de blastés médullaires, et au caryotype (examen des chromosomes des cellules de la moelle osseuse) par une perte isolée du bras long du chromosome 5 (par une ou délétion 5q) ~~isolée au caryotype~~, ainsi qu'une bonne réponse habituelle de l'anémie au Lénalidomide (voir plus loin).

5. Les formes frontières des SMD.

Elles étaient auparavant classées dans les SMD.

Depuis la classification OMS, elles ne font plus partie des SMD mais en sont en réalité très proches :

a) L'anémie réfractaire avec excès de blastés en transformation (AREB-T). 20 à 30% des cellules de la moelle ou plus de 5% des globules blancs du sang sont des blastés. Les AREB-T sont maintenant classées comme leucémie aigue myéloïde (LAM).

b) Le syndrome ou leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). On trouve les mêmes proportions de cellules sanguines dans la moelle que dans les sous-classes de SMD, à l'exception d'une augmentation des monocytes dans le sang et dans la moelle. La moelle contient moins de 20% de blastés. Dans cette forme, le nombre total des globules blancs peut être augmenté dans le sang, 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 blastés dans la moelle.

La LMMC est à la frontière entre les SMD et les syndromes myéloprolifératifs

L'index pronostique international (IPSS) et l'IPSS 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 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 blastés 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 blastés dans la moelle inférieur à 5% est jugé normal, au-delà de cette valeur on parle "d'excès de blastés". Un taux supérieur à 20 % de blastés 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 des cytopénies (diminution du nombre des cellules sanguines)

Le groupe de faible risque : score 0
Le groupe de risque intermédiaire 1 : score 0,5 à 1,0
Le groupe de risque intermédiaire 2 : score 1,5 à 2,0
Le groupe à haut risque : score plus de 2,0.
 Le risque d'évolution augmente avec le score.

Calcul du score IPSS

Blastes dans la moelle		SCORE
-5% ou moins		0,0
-5 à 10%		0,5
-11 à 20%		1,5
- 21 à 30%*		2,0
Etude cytogénétique		
-Favorable		0,0
-Intermédiaire		0,5
-défavorable		1,0
Cytopénies	nombre	score
-Neutrophiles < 1500/mm ³	0/1	0,0
-Hémoglobine < 10g/dl	2/3	0,5
-Plaquettes < 100000/mm ³		

L'index IPSS révisé.

Il est basé sur les mêmes facteurs mais avec des limites différentes et permet d'affiner le pronostic.

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 bon	0
Bon	1
Intermédiaire	2
Mauvais	3
Très mauvais	4
Blastes médullaires	
≤ 2%	0
>2-<5%	1
5-10%	2
>10%	3
Hémoglobine (g/dL)	
≥10	0
8-<10	1
<8	1.5
Plaquettes (10 ⁹ /L)	
≥100	0
50-<100	0.5
<50	1
PNN (10 ⁹ /L)	
≥ 0.8	0
<0.8	0.5

Examens spécialisés :

On peut être amené à effectuer des examens plus spécialisés, comme la **cytométrie de flux** ou, surtout, la **recherche des mutations des gènes acquisés des cellules de la moelle**, c'est-à-dire non retrouvés dans d'autres cellules de l'organisme et non transmissibles à la descendance. Ces tests, non encore effectués en routine, sont de plus en plus utiles en cas de diagnostic difficile ou pour évaluer la gravité de la maladie dans certaines formes particulières, et donc proposer un traitement. Ainsi la survenue de certaines mutations sont considérée comme plutôt favorables (comme SF3B1), alors que d'autres aggravent le pronostic (comme TP53). Cependant, l'effet des mutations sur le pronostic global et donc sur la décision thérapeutique est généralement plus faible que celui de l'IPSS et l'IPSS-R.

QUELS EXAMENS PERMETTENT LE DIAGNOSTIC DE SMD ?

Ces examens sont principalement la numération formule sanguine complète (NFS), la ponction de moelle (myélogramme) sur laquelle est également effectuée une analyse chromosomique (cytogénétique) parfois complétée par une biopsie médullaire. Dans les cas difficiles, l'analyse par cytométrie de flux ou surtout l'étude des mutations somatiques peut aider au diagnostic.

On effectue d'abord une NFS (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 (cellules blastiques). On colore un échantillon 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 IPSS ou IPSS-R) peut être 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.

principalement, les agents hypométhylants, la greffe de moelle ou plus rarement la chimiothérapie.

Résultats des examens importants dans les SMD

Quel est mon taux d'hémoglobine ? Normal : 12 à 16g/dl
Combien ai-je de globules blancs ? Normal : 4 000 à 10 000/mm ³
Combien ai-je de plaquettes ? Normal : 150 000 à 400 000/mm ³
Quel pourcentage de cellules immatures (blastes) ai-je dans la moelle osseuse ? Normal : < 5% de blastes
Quel est mon résultat cytogénétique ?
- 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 : -7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 anomalies dont -7/del(7q), caryotype complexe avec 3 anomalies
- Très défavorable : Caryotype complexe avec plus de 3 anomalies
A quel type de classification (OMS)**
mon SMD appartient-il ? AR, ARSI (avec ou sans dysplasie multiligée), syndrome 5q-, AREB, AREB-T, LMMC
* 5q- signifie la délétion (perte) 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)
**Dans la classification OMS 2016, le terme « anémie réfractaire » a disparu, remplacé par « SMD », par ex SMD- EB au lieu de AREB

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 se base en grande partie sur le score IPSS décrit plus haut : mais l'IPSS-R ou de nouveaux tests (principalement les résultats des mutations somatiques) pourraient contribuer à affiner la stratégie thérapeutique.

Schématiquement, selon le risque IPSS, on distingue les SMD de haut risque (comprenant les IPSS élevé et intermédiaire 2) et les SMD de faible risque (comprenant les IPSS faible et intermédiaire 1). 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 et risque intermédiaire 2 :

Dans le groupe à haut risque et le groupe à risque intermédiaire 2 (selon le score IPSS), le risque principal est celui d'évolution vers la LAM. On propose alors des traitements visant à prévenir cette évolution,

a) Les agents hypométhylants :

Il s'agit de produits assez récents, qui agissent en partie comme une chimiothérapie et en partie en permettant à nouveau le fonctionnement normal de certains gènes des cellules myélodysplasiques (gènes dont l'inactivation par « méthylation » joue un rôle dans la progression de la maladie). Les principaux agents hypométhylants utilisés sont l'Azacitidine (Vidaza®) et la Décitabine (Dacogen®) mais seul Vidaza a une autorisation de mise sur le marché ou AMM en Europe dans les SMD. Vidaza s'utilise généralement par voie sous cutanée (plus rarement intraveineuse) pendant 7 jours/mois (Vidaza®), 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.

Comme les chimiothérapies (mais à un moindre degré) 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. Compte tenu de leurs bons résultats, ils ont supplanté en grande partie la chimiothérapie. 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.

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

L'allogreffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines est un traitement efficace des 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 âgés. Dans sa forme habituelle, l'allogreffe est réservée aux patients de moins de 70 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 ou les parents) ou des volontaires inscrits sur les fichiers de donneurs. Le choix du donneur est fait par les équipes de greffe en concertation avec les hématologues en prenant en compte les caractéristiques de la maladie et du patient.

Depuis peu, des greffes de moelle sont réalisées avec succès avec des donneurs seulement à moitié HLA identiques au patient, généralement un des enfants du patient. On parle de greffes « haplo identiques », et elles

peuvent dans certaines conditions être envisagées lorsqu'il n'y a pas de donneur HLA identique familial ou non apparenté.

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 hypométhylant).

Même chez les patients plus jeunes, la greffe de moelle osseuse est une procédure à risque qui peut comporter des complications graves : réaction du greffon contre l'hôte (appelée GVH, qui est l'abréviation du terme anglais), altération du foie ou des poumons. Cependant, la moitié environ des patients peuvent être définitivement guéris par ce traitement.

La greffe est le plus souvent proposée aux patients éligibles et présentant un SMD de haut risque. Elle est généralement différée jusqu'à évolution éventuelle de la maladie dans les formes les moins agressives (passage au score intermédiaire 2 ou élevé de l'IPSS). Elle peut être précédée par une chimiothérapie ou l'utilisation d'hypométhylant dans certains cas.

c) La chimiothérapie :

Elle est actuellement nettement moins utilisée au profit des agents hypométhylants. Elle est généralement administrée par voie injectable. La production de leucocytes, hématies et plaquettes continue à être défectueuse pendant un certain temps : 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 et intermédiaire 1 :

Dans ce cas, le risque d'évolution en LAM est beaucoup plus faible. Le traitement vise essentiellement à corriger la baisse des globules (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), comportant l'érythropoïétine (EPO, avec comme principaux noms de spécialité : Eporex®, 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 faible risque ou risque intermédiaire 1, un traitement par EPO ou par une autre ASE permet de corriger l'anémie dans 60 % des cas environ, en association ou non au G-CSF (qui est un autre facteur de croissance, voir plus bas) et permet d'améliorer la qualité de vie et les capacités fonctionnelles (marche, exercice physique...). Le traitement par EPO ou darbépoïétine (+/- G-CSF) n'est généralement efficace que si le taux sanguin d'EPO de base n'est pas trop élevé (en pratique, moins de 500 u/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 lenalidomide (Revlimid®)

Il s'agit d'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 Revlimid est également en cours d'évaluation dans les SMD de faible risque sans délétion 5q, notamment en association avec un ASE

- Les agents hypométhylants, en particulier l'azacitidine, qui sont indiqués pour le traitement des SMD de haut risque peuvent aussi être utiles dans l'anémie des SMD de risque faible ou intermédiaire 1 ne répondant pas aux ASE et sont actuellement à l'étude dans cette situation.

- 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 ciclosporine.

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. Les comprimés actuels d'Exjade doivent être dans l'année 2017 remplacés par une forme différente de déférasirox (comprimés pelliculés) mieux tolérés sur le plan digestif

- on utilise plus 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 qu'en cours d'essai clinique dans les SMD. 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.

d) 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 des hypométhylants comme Vidaza ou Dacogen, 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.

e) Traitement de l'augmentation des leucocytes

Cette augmentation (hyperleucocytose) se voit presque exclusivement dans le syndrome ou leucémie myélomonocytaire chronique (LLMC). 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, et directive européenne 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, en 2017

- des facteurs de croissance pour les plaquettes, visant à corriger la thrombopénie (Romiplostin, Eltrombopag)

- Dans les SMD de risque élevé et intermédiaire :

1) des essais qui associent azacitidine avec d'autres médicaments pour essayer d'en améliorer l'efficacité.
2) En cas d'échec de l'Azacitidine (ou de rechute après une réponse) l'utilisation d'autres médicaments seuls ou en association avec Azacitidine.

- Dans les SMD de faible risque dont l'anémie n'a pas répondu aux ASE (ou rechuté après une efficacité transitoire) le Luspatercept qui apparaît très prometteur dans les ARSI

- Dans la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), la décitabine.

Cette liste n'est évidemment pas limitative et de nouveaux essais sont mis en place régulièrement.
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) ou le site ClinicalTrials.gov qui donne une liste complète des essais en cours au niveau international (site en anglais non traduit)

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 : 19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

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

Service d'Hématologie Séniors / Université Paris 7

Hôpital Saint-Louis

1 Avenue Claude Vellefaux

75010 PARIS

Tél : 01 71 20 70 18/19 - 0608067570

Fax : 01 71 20 70 20

pierre.fenaux@aphp.fr

Pr. Lionel ADES

Tél : 06 37 22 79 87 (le Jeudi de 15h à 19h)

Courriel : associationccm@yahoo.fr

Site internet : <http://www.myelodysplasies.org/>

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 agents hypométhylants, la chimiothérapie et la greffe de moelle osseuse peuvent être nécessaires dans certains cas mais aussi, dans d'autres cas, peuvent faire plus de tort que de bien et sont contre indiqués.

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 (qui figurent sur le site internet du GFM (<http://www.gfmgroup.org/>))

Service d'Hématologie Séniors / Université Paris 7
Hôpital Saint-Louis
1 Avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS
Tél : 01 71 20 70 18/19
lionel.ades@aphp.fr

Pr. Norbert VEY

Unité d'Hématologie 2, Département d'Hématologie
Unité d'Evaluation Thérapeutique en Oncologie-Hématologie
Institut Paoli-Calmettes
232, Bd sainte Marguerite
13009 Marseille, France
tel: 33 4 91 22 36 95
fax: 33 4 91 22 35 79
VEYN@ipc.unicancer.fr

CCM

“Connaître et Combattre les Myélodysplasies“(CCM)
Association de patients atteints de syndrome myélodysplasique

Adresse : 19 rue de l'Estrapade 75005 PARIS
Tél. : 06 37 22 79 87 (le Jeudi de 15 h à 19h)
Courriel : associationccm@yahoo.fr
Site internet : <http://www.myelodysplasies.org/>

Siège social du Groupe Francophone des Myélodysplasies :
Service d'Hématologie Séniors / 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.

Impression : CCRD-PHARMA - Edition Aout 2017



Brochure réalisée avec le soutien financier d'[abbvie](#).