

Syndrome myélodysplasique: physiopathologie, diagnostic et traitement

Heiko Krause, Markus G. Manz, Bernhard Gerber

UniversitätsSpital Zürich, Klinik für Hämatologie

Quintessence

- Avec une faiblesse, une tendance aux infections et/ou hémorragies, il faut aussi penser à un syndrome myélodysplasique (SMD).
- Pour le diagnostic et l'estimation du pronostic du SMD, l'examen cytogénétique de la ponction de moelle est indispensable.
- Les options thérapeutiques de soutien et spécifiques de cette maladie se sont élargies ces dernières années. Elles ont permis d'obtenir une amélioration de la survie globale des patients SMD.
- La transplantation de cellules souches allogènes est la seule option thérapeutique potentiellement curative. Elle peut aussi être envisagée chez des patients de plus de 50 ans.
- Le contact avec le centre de référence local permet aux patients de profiter des études en cours sur l'optimisation du traitement.

Le terme de syndrome myélodysplasique (SMD) englobe toute une gamme de maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques généralement acquises, rarement congénitales, ayant une présentation clinique hétérogène. Leur diagnostic est compliqué et nécessite parfois du temps et plusieurs examens de la moelle osseuse. L'évolution du SMD est défavorable, semblable à celle d'une pathologie maligne. La survie médiane va de 9 mois à >8 ans selon la catégorie de risque initial. Les principales causes de décès sont infections et hémorragies (50–60%), de même que transformation en leucémie aiguë (20–30%). En raison de leur incidence plus élevée chez les personnes âgées, les SMD restent sous-diagnostiqués. Dans la plupart des cas suspects, un examen consciencieux est indiqué aussi chez ces patients âgés, souvent comorbides, car il permet d'en estimer le pronostic et idéalement aussi de prévoir un traitement ciblé. Le SMD est caractérisé par:

- cytopénies dans le sang périphérique (hémoglobine <100 g/l, thrombocytes <100 G/l, granulocytes neutrophiles <1,8 G/l)
- en général hématopoïèse augmentée, mais inefficace
- dysplasies dans au moins une lignée cellulaire (érythro-, thrombo-, granulopoïèse) – tendance à la transformation en leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Les SMD sont globalement rares, mais fréquents parmi les néoplasies hématologiques [1]. Les chiffres du *Düsseldorf Knochenmarkregister* donnent une incidence annuelle de 4/100 000 dans la population globale et de 20/100 000 chez les >70 ans. La transposition de ces chiffres à la Suisse fait prévoir >300 nouveaux diagnostics par an. Comme pour la plupart des maladies dans les

pays aisés, il faut s'attendre à une augmentation du nombre de patients SMD suivant celle de l'espérance de vie. Un facteur de risque général de SMD est une thérapie cytotoxique préalable. Les pics d'incidence de ces SMD secondaires à un traitement sont atteints en moyenne 10 ans après alkylants et radiation ionisante, et 2 ans après inhibiteurs de la topoisomérase II.

Il ne sera pas question ici des syndromes myélodysplasiques pédiatriques, ni des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/NMP) tels que la leucémie chronique myélomonocytaire (LCMM), ni de la leucémie myéloïde chronique atypique *BCR-ABL1*-négative, ni des SMD/NMP non classables (SMD/NMP-U).

Physiopathologie

Un SMD est caractérisé par des cytopénies périphériques avec une moelle osseuse généralement normo- à hypercellulaire. Cette apparente contradiction s'explique par une hématopoïèse inefficace, dans laquelle de nombreux précurseurs hématopoïétiques meurent prématurément, avant de passer dans le sang périphérique. Il n'y a pas de stop de différenciation comme dans la LMA, car dans le SMD les cellules pathologiques sont toujours capables de produire des cellules dysplasiques, certes, mais ayant toujours une différenciation cytomorphologique. Des facteurs déclenchants non encore tous connus augmentent l'apoptose [2]. Sont discutées des résistances contre des facteurs de croissances hématopoïétiques ou des anomalies des mécanismes de réparation de l'ADN, avec accumulation de dégâts sur l'ADN. Il y a en outre souvent une libération spontanée de cytochrome C de la membrane mitochondriale interne, qui active les caspases [3].

Dans un SMD avec moelle hypocellulaire sont discutés des mécanismes auto-immunologiques à cellules T, comme dans l'anémie aplastique, qui provoquent une suppression de l'hématopoïèse. Ce sont en fait ces patients surtout qui profitent d'un traitement immunosuppresseur. Des défauts sont également décrits dans les interactions cellule-cellule, cellule-stroma et dans le micro-environnement, comme une angiogenèse plus marquée. Fait également intéressant, une apoptose augmentée ne se voit que chez les patients ayant un SMD à faible risque [4]. Chez ceux qui ont une proportion élevée de blastes, les précurseurs ont probablement perdu leur capacité d'apoptose sous l'effet d'une évolution clonale. Ce qui est certainement l'une des raisons pour lesquelles un traitement cytotatique n'est que rarement efficace chez ces patients [5].



Bernhard Gerber

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Plus de la moitié des patients SMD ont des anomalies chromosomiques, la plupart du temps des déperditions étendues telles que monosomies, et rarement seulement des translocations. Un caryotype complexe (plus de 3 aberrations chromosomiques) est plus fréquent dans

les SMD secondaires à un traitement, et est associé à un mauvais pronostic. Il y a probablement une instabilité héréditaire du clone SMD à l'origine de ces anomalies, qui les force et les conserve, favorisant de la sorte une évolution clonale.

Il y a aussi dans le SMD des anomalies épigénétiques telles qu'une hyperméthylation de l'ADN ou une hyperacétylation des histones, particulièrement fréquentes chez les patients ayant déjà des blastes augmentés, ce qui fait qu'il doit probablement s'agir d'un mécanisme de progression de la maladie [6]. De très nombreuses mutations dans un groupe de certains gènes ont été découvertes chez des patients SMD, qui jouent un rôle dans la méthylation DNA (TET2, DNMTA3 et IDH1/2) ou influencent l'acétylation d'histones (EZH2/PRC2, ASXL1) et du spliceosome (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) [7–9]. Les mutations des gènes TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 et ASXL1 sont associées à une mauvaise survie globale, indépendamment des autres facteurs de risque connus [10].

Diagnostic

Les cytopénies d'apparition récente doivent faire l'objet d'un diagnostic plus approfondi. L'anémie dans un SMD est souvent macrocytaire (MCV augmenté) (tab. 1 [↩](#)). Il est en outre important d'exclure formellement d'autres pathologies pouvant ressembler à un SMD (tab. 2 [↩](#)). Les examens initiaux et approfondis sont présentés dans le tableau 3 [↩](#), les conseils pour le prélèvement et l'expédition du matériel dans le tableau 4 [↩](#).

Tableau 1

Quand penser à un SMD?

En général patient âgé présentant les symptômes suivants

Anémie macrocytaire réfractaire à la substitution vitaminique
Fatigue, baisse de forme, dyspnée d'effort (anémie)
Hématomes, pétéchies, hémorragies muqueuses atraumatiques (thrombopénie)
Tendance aux infections (neutropénie)

Tableau 2

Diagnostiques différentiels les plus importants du SMD.

Carence en vitamine B ₁₂ (anémie mégalo-blastique)
Maladies virales (VIH, VCM, VHC, Parvovirus B19)
Infections chroniques / états inflammatoires
Effet médicamenteux indésirable (par ex. méthotrexate ou azathioprine)
Envahissement médullaire par tumeurs/lymphomes
Immunocytopénies (hémolyse auto-immune, thrombopénie ou neutropénie immune)
Anémie aplastique
Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Tableau 3

Examens recommandés en cas de suspicion de SMD.

Examen de base lors de la première consultation

Anamnèse (symptômes généraux, infections, signes d'hémorragies, maladies précédentes, médicaments, transfusions, etc.)
Examen physique détaillé (notamment rate, relais ganglionnaires lymphatiques)
Formule sanguine avec réticulocytes
Coagulation (Quick, aPTT, temps de thrombine, fibrinogène, D-dimères)
Ferritine, vitamine B ₁₂ , acide folique dans érythrocytes
LDH, tests hépatiques, créatinine, TSH
Sérologie VIH, VHB et VHC
Groupe sanguin et test de Coombs

Autres examens

Erythropoïétine
Cytologie médullaire
Colorations standard et spéciales (au moins coloration du fer, si possible aussi du PAS, estérase-, myéloperoxidase- et chloracétate-estérase)
Biopsie de moelle
Estimation de la fibrose, de la disposition des cellules et de l'immunohistochimie (CD34, CD117, etc.)
Cytogénétique de moelle conventionnelle (toujours) et éventuellement aussi hybridisation in situ en fluorescence (FISH)
Dans situations spéciales:
Thrombopoïétine
Examen FLAER (immunophénotypisation) dans le sang périphérique avec question de clone PNH
Immunophénotypisation et génétique moléculaire de la ponction de moelle pour exclure une néoplasie à cellules NK ou une population de cellules T monoclonales, et pour caractérisation des myéloblastes/myélopoïèse à maturation
Typisation HLA chez les patients candidats à une greffe de cellules souches
Génétique moléculaire comme mutation JAK2-V617F avec thrombocytose ou splénomégalie et EVI1-Expression si SMD high-risk

Tableau 4

Matériel d'examen.

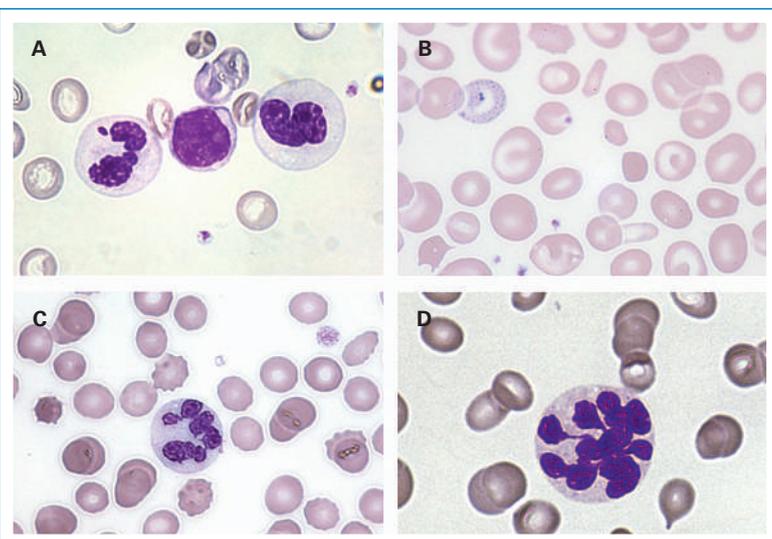
Le matériel non réfrigéré doit être au laboratoire dans les 24 heures.

Examen morphologique: soit frottis non coloré de moelle et de sang périphérique soit env. 5 ml EDTA-moelle et 5 ml EDTA-sang périphérique

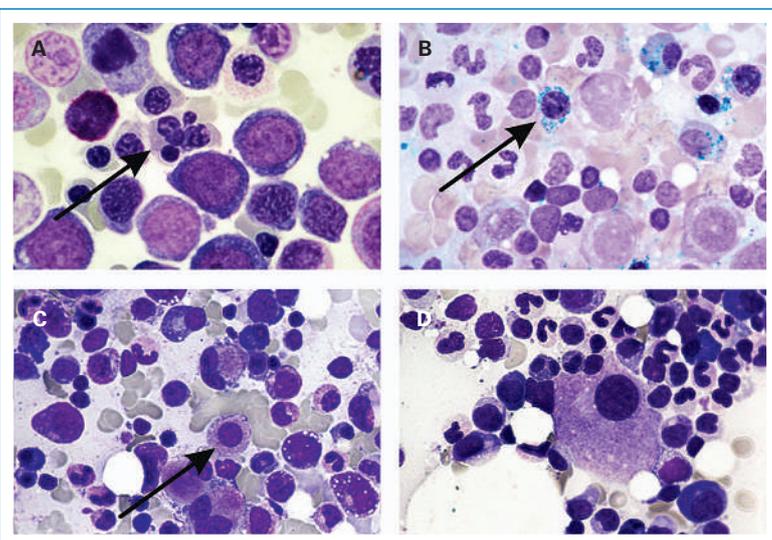
Cytogénétique: moelle (5 ml) ou sang périphérique (10 ml) dans tubes héparinés; si ponction sèche l'examen cytogénétique peut être tenté sur une biopsie non fixée dans formaline (par ex. tampon de cellulose imbibé de NaCl pour maintenir l'humidité).

Immunophénotypisation: moelle (5 ml) ou sang périphérique (5 ml) dans tubes héparinés

Génétique moléculaire: moelle (5 ml) ou sang périphérique (20–30 ml) dans tubes EDTA

**Figure 1**

(A) Cytoplasme hypo- à agranulé de 2 granulocytes neutrophiles. (B) Nette anisocytose, macrocytose, ponctuation basophile, poikilocytose. (C) Granulocyte neutrophile hypo- à agranulé avec noyau hypersegmenté. (D) Granulocyte neutrophile avec noyau hypersegmenté et cytoplasme hypogranulé.

**Figure 2**

(A) Erythropoïèse macroblastique avec érythroblaste caryorrhctique. (B) Sidéroblastes en couronne. (C) Micromégacaryocyte. (D) Mégacaryocyte avec noyau hypolobé, compatible avec diagnostic de SMD avec del(5q).

Morphologie

Le diagnostic cytomorphologique d'un SMD sert à l'identification de dysplasies (significatif si >10% des cellules d'une lignée présentent des anomalies) et à la quantification du pourcentage de blastes (fig. 1 et 2). C'est un véritable défi même pour les hématologues et pathologistes expérimentés, car les anomalies réactives sont parfois très difficiles à distinguer des dysplasies. Si la clinique est claire mais pas l'examen de la moelle une ponction de contrôle doit être effectuée après 3–6 mois. Le sang périphérique, la cytomorphologie et la cytogénétique sont indispensables pour la classification de l'OMS et la stratification du risque selon l'IPSS-R (tab. 5) (fig. 3).

Cytogénétique conventionnelle et hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Une cytogénétique conventionnelle doit toujours se faire sur une ponction de moelle. Une analyse complémentaire par FISH présente l'avantage de pouvoir se faire aussi sur des cellules plus viables. Mais le nombre de sondes est limité, ce qui fait qu'il n'est pas possible d'avoir un aperçu de l'ensemble du matériel chromosomique. Du fait que certaines anomalies chromosomiques doivent être précisées pour des raisons aussi bien pronostiques que thérapeutiques, il existe différents sets SMD-FISH pour le cas où une cytogénétique ne peut être effectuée. Le FISH 24 couleurs permet finalement de préciser des caryotypes complexes en toute sécurité dans la plupart des cas (fig. 4).

Cytométrie en flux (FACS), génétique moléculaire, microarrays, séquentialisation de l'ADN

La cytométrie en flux (FACS), la génétique moléculaire, les microarrays et la séquentialisation de l'ADN ne sont actuellement pas des outils diagnostiques utilisés de routine chez les patients SMD, mais ils vont prendre de l'importance dans les années à venir.

La FACS permet de connaître les dysplasies par le type d'expression antigénique des cellules myéloïdes, et de quantifier les blastes. Il a été récemment démontré que le score MFCS, reposant sur des paramètres de cytométrie en flux, peut être un complément utile de l'IPSS-R pour le pronostic de la survie globale. La méthode est sur le point d'être standardisée.

Les examens de génétique moléculaire présentent des parallèles avec la LMA. Les anomalies les plus fréquentes ont été présentées dans le paragraphe Physiopathologie. Dans un SMD à haut risque, nous mesurons de routine l'expression de l'oncogène *EVI1*, associé à un mauvais pronostic, et dans l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS) et thrombocytose, la mutation *JAK2-V617F*.

Les microarrays permettent dans un seul examen d'étudier l'expression de très nombreux gènes à l'aide de plusieurs milliers de sondes ADN. Cette méthode peut par ex. identifier les patients ayant un grand risque de transformation en LMA [11].

La séquentialisation génomique va bientôt jouer un rôle important dans le diagnostic des néoplasies hématologiques. Avec des méthodes toujours plus performantes («next-generation sequencing»), le génome des cellules

Tableau 5
Score IPSS-R.

Points							
Variabiles	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Very good	–	Good	–	Intermediate	Poor	Very poor
Blastes dans moelle (%)	≤2	–	2–4,9	–	5–10	>10	–
Hémoglobine (g/l)	100	–	80–99	<80	–	–	–
Thrombocytes (G/l)	≥100	50–99	<50	–	–	–	–
Granulocytes neutrophiles (G/l)	≥0,8	<0,8	–	–	–	–	–
Sous-groupes pronostiques (cytogénétique)							
Very good:	aberration isolée: –Y, del(11q)						
Good:	normal; aberration isolée: del(5q), del(12p), del(20q); 2 aberrations: del(5q) avec une autre						
Intermediate:	aberration isolée: del(7q), +8, +19, i(17q), autres clones indépendants; 2 aberrations: autres aberrations cytogénétiques sans del(5q) et sans del(7q)						
Poor:	aberration isolée: –7, inv(3)/t(3q), del(3q); 2 aberrations dont –7/del(7q); complexe de 3 aberrations						
Very poor:	complexe de >3 aberrations						
Score IPSS-R et pronostic							
Total de points	Catégorie de risque	Survie médiane (années)		25% des patients avec progression vers LMA (années)			
≤1,5	Very low	8,8		Pas atteint			
>1,5–3	Low	5,3		10,8			
>3–4,5	Intermediate	3,0		3,2			
>4,5–6	High	1,6		1,4			
>6	Very high	0,8		0,7			

pathologiques pourra être très précisément déterminé aux niveaux ADN et ARN.

Stratification du risque avec plusieurs scores

Score IPSS-R

Les syndromes myélodysplasiques ont un pronostic très hétérogène. Une stratification du risque pour le choix du traitement optimal et du moment de sa mise en route est donc importante. Des scores pronostiques ont été proposés pour cela, dont l'IPSS (système de scoring pronostique international), le plus utilisé jusqu'ici et entrant encore dans la plupart des algorithmes thérapeutiques. Il prend comme facteurs pronostiques les altérations cytogénétiques et le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, mais comprend également le degré d'insuffisance médullaire en incorporant la profondeur des cytopénies et le nombre de lignées cellulaires atteintes.

Une version revue, l'IPSS-R, a été récemment publiée (tab. 5). Les altérations cytogénétiques y sont plus détaillées que dans l'IPSS, le pourcentage de blastes dans la moelle et les cytopénies sont plus précisément définis. L'IPSS-R peut en outre être complété par d'autres facteurs tels qu'âge du patient, status de performance, ferritine et lactate-déshydrogénase [12]. Une calculatrice IPSS-R se trouve par ex. sur le website www.mds-foundation.org/ipss-r-calculator. Malgré ses limites, le score IPSS-R est actuellement le meilleur outil pronostique

pour les patients SMD. Il conserve toute sa valeur pronostique pour les patients intermediate, high-risk et very high-risk, sous traitement par azacitidine.

HCT-CI

L'index de comorbidité pour la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HCT-CI) aide à évaluer la mortalité post-transplantation sur la base de la fonction des organes (<http://hctci.org>). L'HCT-CI est un important auxiliaire dans l'investigation des patients chez lesquels une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes est envisagée.

Principes de traitement général et de soutien

Neutropénie/infections

Une prophylaxie primaire générale par antibiotiques et/ou fongostatiques n'est pas recommandée. Pour ce qui est de la prophylaxie secondaire en cas de tendance aux infections, la décision doit être prise individuellement sur la base du spectre des pathogènes et des résistances. Tous les patients neutropéniques doivent avoir à portée de main un antibiotique à large spectre (par ex. lévofloxacine ou amoxicilline/acide clavulanique) en cas d'urgence et consulter leur médecin de famille ou leur spécialiste s'ils ont de la fièvre. Si la fièvre se prolonge malgré les antibiotiques à large spectre intraveineux, il faut toujours penser dans le SMD à une mycose invasive (par ex. pneumonie à *Aspergillus*, candidose hépatosplénique).

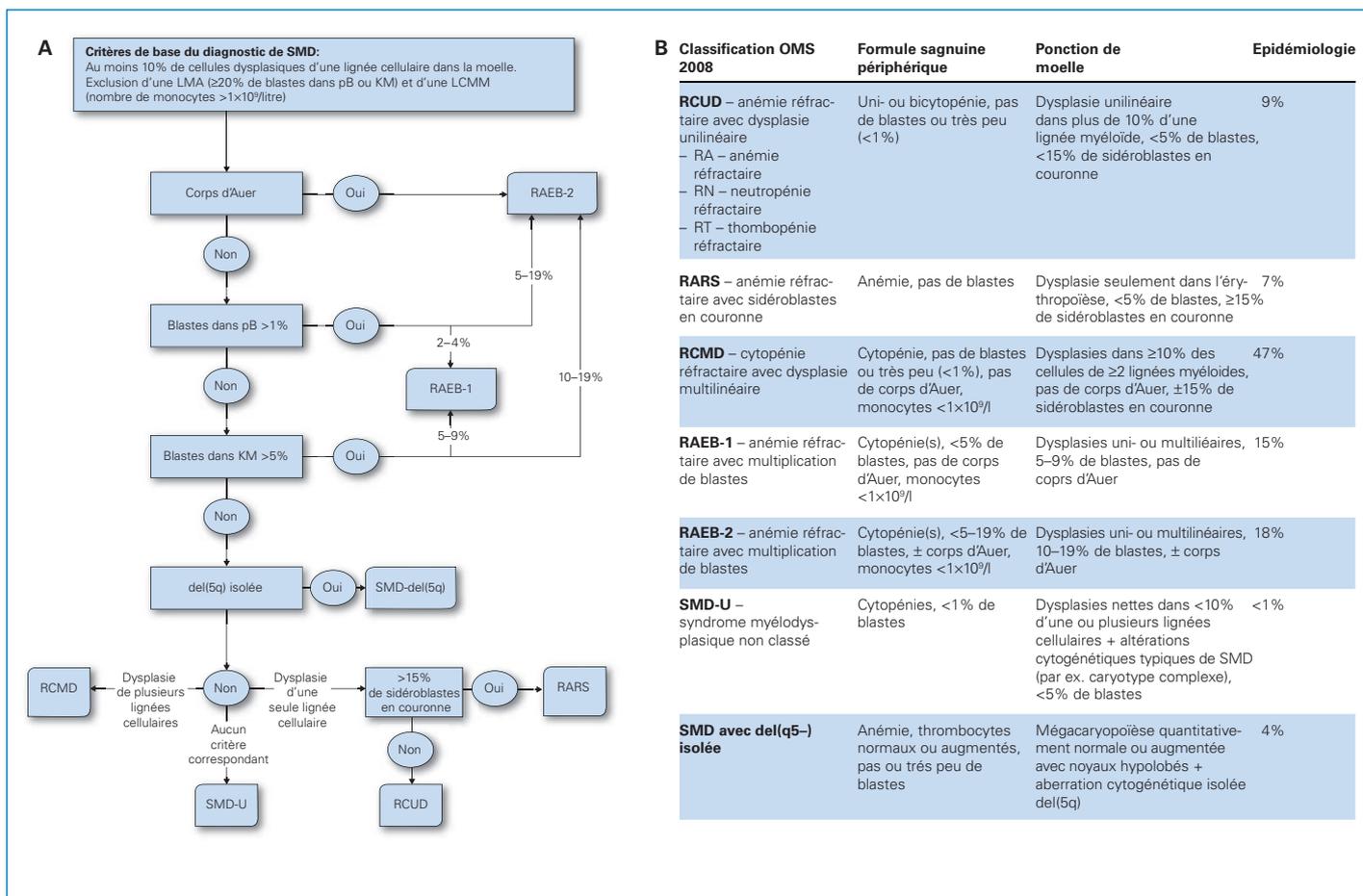


Figure 3
A: Démarche diagnostique en cas de suspicion de SMD (pB – sang périphérique, KM – moelle osseuse, del – délétion, RCUD – cytopénie réfractaire avec dysplasie unilinéaire, RARS – anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, RCMD – cytopénie réfractaire avec dysplasie multilinéaire, RAEB – anémie réfractaire avec excès de blastes). Adapté d'après N Engl J Med. 2009;361:1872-85.
B: Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques de 2008. Adapté d'après World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; ISBN 978-92-832-2431-0.

Anémie

La limite transfusionnelle varie d'un centre à l'autre. Une chose est sûre, tous les patients symptomatiques cardiovasculaires doivent être transfusés. Chez nous, pour l'essentiel, les patients ambulatoires, asymptomatiques sont transfusés s'ils ont une concentration d'Hb <60 g/l. Ce seuil peut être plus élevé individuellement. L'érythropoïétine peut économiser des transfusions chez des patients SMD à faible risque. Ceux qui ont besoin de <2 concentrés érythrocytaires par mois et un taux d'érythropoïétine endogène <500 U/l y répondent le mieux (tab. 6 ↻).

L'érythropoïétine n'est pas admise en Suisse dans cette indication. Avant le traitement, il faut donc faire une demande de prise en charge par l'assurance de base auprès de l'assureur. Les doses sont nettement plus élevées que pour l'anémie rénale. Le traitement peut se faire par voie sous-cutanée avec érythropoïétine 40 000-60 000 U 1-3 fois par semaine ou darbépoétine alfa 150-500 mcg 1×/semaine.

L'adjonction de G-CSF (filgrastim) peut augmenter la proportion de réponse. Il faut également faire une demande de prise en charge du G-CSF à l'assurance-ma-

ladie. Sa posologie est de 1-2 mcg/kg 1-3 fois par semaine en sous-cutanée [13].

Thrombopénie/hémorragies

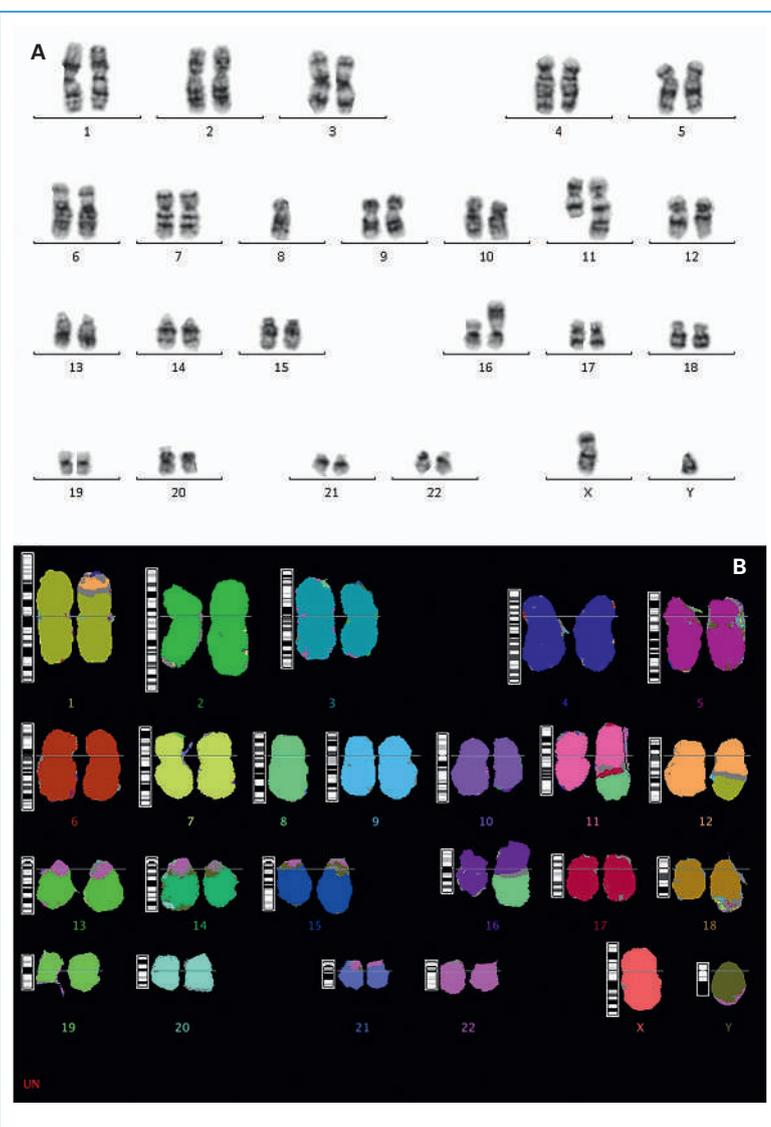
En cas d'hémorragies manifestes indépendamment du nombre de thrombocytes, il faut perfuser des concentrés thrombocytaires. Pour la prophylaxie des hémorragies, nous utilisons sous traitement un seuil transfusionnel de thrombocytes ≤10 G/l. Mais des schémas de transfusion fixes, par ex. hebdomadaires ou en fonction de l'hémorragie, sont établis [14]. Un recomptage des thrombocytes doit se faire 15 à 60 minutes après la transfusion. Si le nombre de thrombocytes est de nouveau inférieur aux prévisions (<5 G/l), il faut penser à une allo-immunisation HLA.

Les agonistes de la thrombopoïétine (TPO) ne peuvent pas encore être recommandés à l'heure actuelle. Une grande étude randomisée de phase III avec romiplostim dans les SMD low- et intermediate-risk a été interrompue après l'analyse intermédiaire en raison d'une progression vers la LMA plus importante dans le bras traitement actif. Les résultats du follow-up chez 250 patients, présentés à l'ASH 2012, n'ont cependant plus montré de diffé-

Tableau 6

Réponse prévisible au traitement par facteurs de croissance (érythropoïétine, G-CSF).

Variable	Points 0	Points 1
Besoin de transfusions	<2 unités/mois	≥2 unités/mois
Taux sérique d'EPO	<500 U/l	≥500 U/l
Réponse prévisible à l'érythropoïétine: 0 point = 74%, 1 point = 23%, 2 points = 7%		

**Figure 4**

Découverte d'un caryotype complexe précisée par multicolor-FISH (mFISH): 45,XY,t(1;12)(p31;q13),-8,der(11)t(8;11)(q13;q23),der(16)t(8;16)(q13;p13.?)1.

rence en matière de survie globale ni de progression vers la LMA. Les agonistes de la TPO ne sont donc pas abandonnés pour les patients SMD. Dans des cas sélectionnés de SMD à faible risque, nous pouvons aujourd'hui déjà envisager une tentative de guérison individuelle, après demande préalable à l'assurance-maladie et information détaillée du patient sur les risques potentiels de ce traitement. Par analogie aux recommandations du traitement de l'anémie du SMD et avec un score simple, nous pouvons pour la thrombopénie aussi avoir une idée de la réponse prévisible au traitement par agonistes de la TPO. Le nombre de transfusions de thrombocytes (cut-

off 6 unités dans les 12 derniers mois) et le taux sérique de TPO (cut-off 500 pg/ml) nous donnent une réponse bonne (env. 70%), moyenne (env. 45%) et faible (env. 20%). Les patients ayant des taux de TPO élevés et besoin de beaucoup de transfusions y répondent le moins bien. L'acide tranexamique (3 × 1000 mg/jour) a un bon effet hémostatique dans les hémorragies muqueuses, même si le nombre de thrombocytes est bas.

Surcharge en fer

Le traitement de la surcharge en fer secondaire au SMD pourrait à lui seul faire l'objet d'un article, tellement ce sujet fait l'objet d'intenses discussions. Chaque concentré érythrocytaire contient env. 250 mg de fer et, du fait que l'organisme ne peut réguler l'excrétion de fer, les transfusions chroniques provoquent inévitablement une surcharge en fer. Des études d'observation et rétrospectives montrent qu'une chélation du fer dans le SMD pourrait être bénéfique: elles ont montré qu'une surcharge en fer est un paramètre pronostique indépendant de la survie globale. La chélation du fer a quant à elle amélioré l'hématopoïèse. Avec la dynamique de la maladie et la durée prolongée jusqu'à son éventuel bénéfice, la chélation du fer n'est à envisager que chez les patients à faible risque.

Le bénéfice de la chélation du fer par déférasirox est actuellement examiné dans une étude internationale prospective en double aveugle et randomisée de phase III, à laquelle participent aussi des centres suisses (étude Telecto, NCT00940602). Peuvent y être admis des patients à faible risque ayant une ferritine >1000 mcg/l et une anamnèse de transfusions. Ses résultats diront si les patients SMD à faible risque doivent effectivement pouvoir bénéficier d'une chélation du fer.

Fertilité

La conservation de la fertilité est un sujet important pour les jeunes patientes sous traitement à visée curative, avant chimiothérapie intensive ou transplantation de cellules souches allogènes. Pour les hommes, la cryoconservation de spermatozoïdes est une technique simple. Le conseil aux jeunes femmes est plus ou moins compliqué, raison pour laquelle nous leur recommandons toujours de prendre contact avec un centre de médecine de la reproduction. Il faut en outre penser à supprimer le cycle menstruel, par ex. avec noréthistérone ou analogues de la GnRH. Il va de soi que sous chimiothérapie, ces femmes doivent recourir à une méthode de contraception sûre.

Traitements spécifiques modifiant la maladie

Les buts du traitement du SMD sont de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La greffe de cellules souches allogènes est toujours la seule option curative. Mais elle ne peut être envisagée que pour une minorité de ces patients, en raison de leurs âges et comorbidités. En principe, des schémas de traitement ont fait leurs preuves, qui font la distinction entre SMD à faible et haut risque. Il faut donc mettre d'un côté les patients ayant avant tout un risque de transformation en LMA (haut risque:

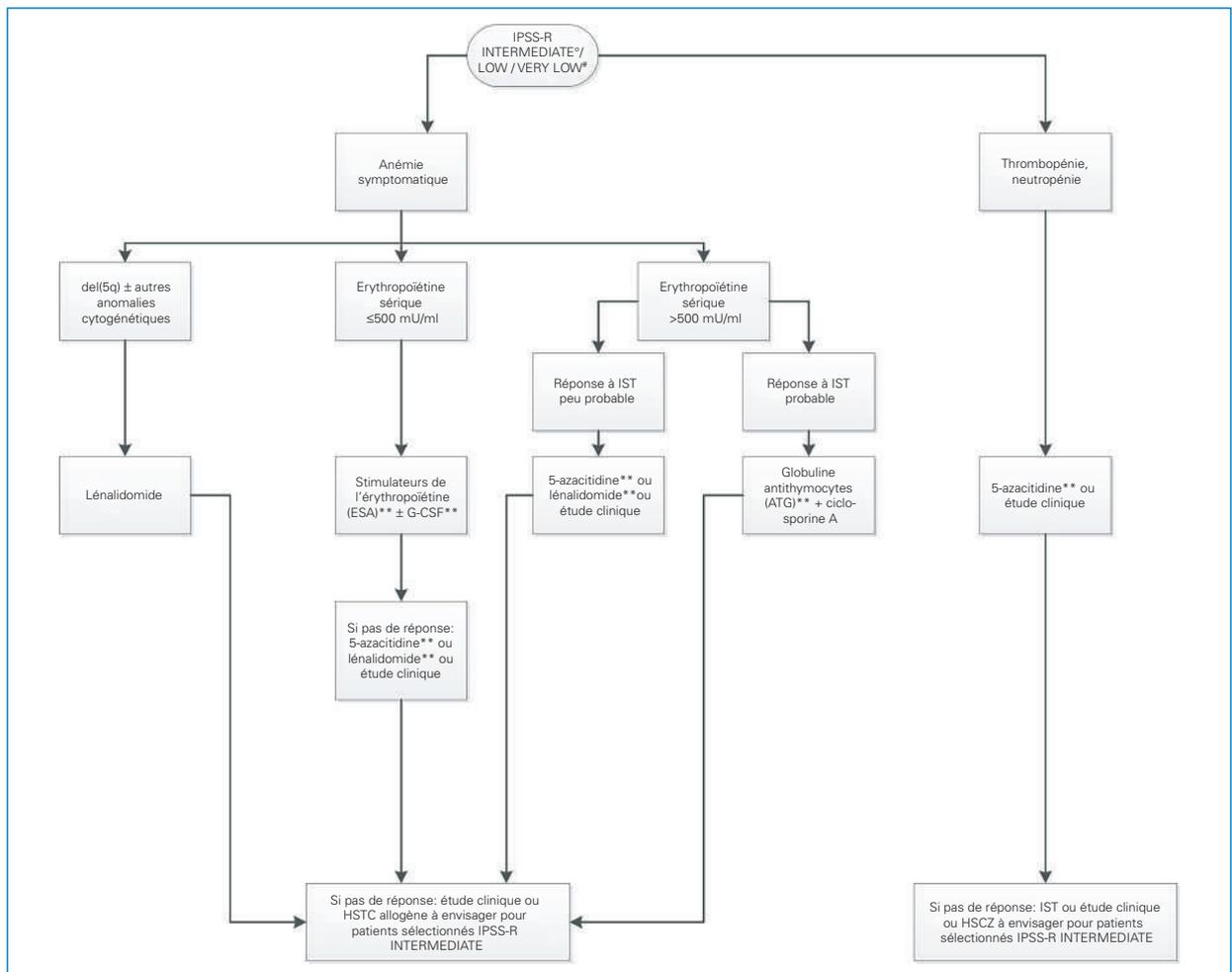


Figure 5

Flow-chart pour IPSS-R «very low», «low» et «intermediate» risk, adapté d'après les recommandations de la NCNN pour le traitement du SMD (v.2.2014, MDS-7 et MDS-8).

° Les patients «intermediate» sont classés par d'autres facteurs qu'âge, status de performance, ferritine et lactate-déshydrogénase et sont traités comme «low» ou «high risk».

si cytopénie(s) (hautement) cliniquement significative(s) le *best supportive care* est prescrit comme traitement complémentaire

** pas admis en Suisse dans cette indication. N'est pris en charge qu'avec la confirmation de l'assurance-maladie.

IST = traitement immunosuppresseur

IPSS-R «high» et «very high»), et de l'autre ceux dont les problèmes dominants résultent des cytopénies (faible risque: IPSS-R «very-low», «low», la plupart des «intermediate»). Il va de soi que ces recommandations sont sans engagement. Les décisions thérapeutiques ne doivent pas être prises statiquement, mais prendre en considération d'autres facteurs, dont la dynamique de la maladie.

SMD à faible risque

En plus du traitement de soutien et des facteurs de croissance, les médicaments suivants sont utilisés pour ce groupe de patients (fig. 5 .

Lénalidomide

Le lénalidomide est un perfectionnement de la thalidomide, parfaitement connue. Son mécanisme d'action n'est pas entièrement précisé, mais ses propriétés anti-angiogéniques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices sont connues. Ce traitement est particulièrement efficace dans le SMD avec del(5q). Ces patients présentent

une délétion sur le bras long du chromosome 5, région qui comporte notamment le gène *RPS14*. La suppression de ce gène sur modèle animal provoque un blocage de la différenciation érythroïde et une prolifération de la mégacaryopoïèse, donc le même phénotype qu'ont les patients avec del(5q). Sous traitement de lénalidomide, l'expression du *RPS14* notamment est régulée vers le haut, et l'haploinsuffisance pour d'autres gènes perdus par la délétion semble sensibiliser les cellules atteintes à l'apoptose induite par le lénalidomide.

L'efficacité du lénalidomide n'est cependant pas limitée à la del(5q), elle se voit aussi chez les patients ayant un SMD à faible risque avec un autre caryotype, mais leur réponse est un peu moins bonne [14].

Le lénalidomide ne se donne pas comme dans le myélome multiple à une dose de 25 mg, mais de 10 mg/jour pendant 21 jours d'un cycle de 28. Son principal effet est une augmentation du taux d'hémoglobine, prévisible chez env. les deux tiers des patients avec del(5q) [15, 16]. Cette augmentation se voit en moyenne après 4 semaines de traitement. 90% de tous les patients ayant

répondu à ce traitement l'ont fait au cours des 3 premiers mois. Cette augmentation du taux d'hémoglobine est acquise au prix d'une augmentation du nombre des

thrombocytes et neutrophiles, surtout pendant les premiers cycles de traitement. Les accidents thrombotiques ne sont pas plus fréquents sous lénalidomide chez les patients SMD, mais il faut être très prudent chez ceux qui ont déjà eu des thromboses. Le risque leucémogène ne semble pas non plus accru.

Une tentative de traitement devrait durer 3–4 mois au minimum, et s'il y a une réponse hématologique la réponse cytogénétique devrait aussi être examinée. Si une rémission cytogénétique complète est obtenue, le traitement doit généralement se poursuivre pendant 6–12 mois, avant d'en envisager l'interruption si la rémission cytogénétique se maintient. Le lénalidomide est admis en Suisse pour le traitement de patients ayant une anémie transfusionnelle sur syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire, avec anomalie cytogénétique del(5q) avec ou sans autre anomalie cytogénétique.

Traitement immunomodulateur

Il semble y avoir un sous-groupe de patients SMD qui présentent avant tout des réactions auto-immunologiques à cellules T. Les prédictors de réponse au traitement immunomodulateur sont surtout jeunesse, sexe féminin, durée de maladie brève, score IPSS-R bas et HLA-DR15. Une moelle hypoplasique, la présence d'un clone PNH et des concentrations élevées de thrombopoïétine endogène ont également été cités comme facteurs prédictifs. Le traitement consiste classiquement en globuline antithymocytes (ATG) et ciclosporine [17]. La réponse à ce traitement est à prévoir après 3–4 mois. Une étude avec alemtuzumab, un anticorps anti-CD52, a donné des résultats très encourageants chez des patients sélectionnés [18].

Inhibiteurs de la désacétylase d'histones (HDACi)

L'antiépileptique valproate, en tant qu'inhibiteur de la désacétylase d'histones, est une potentielle molécule modifiant la maladie dans les néoplasies hématologiques. Le valproate a été administré dans une petite étude à des patients SMD avec ou sans rétinol all-trans et a

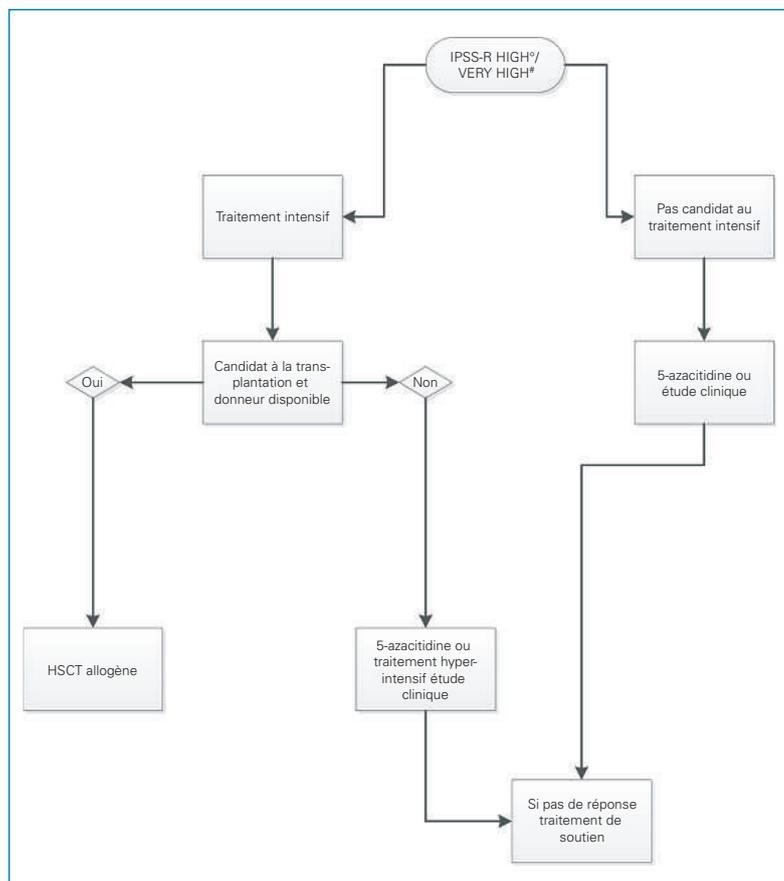


Figure 6

Flow-chart pour IPSS-R «high» et «very high» risk, adapté d'après les recommandations de la NCNN pour le traitement du SMD (v.2.2014, MDS-9).

° Les patients «intermediate» sont classés par d'autres facteurs qu'à l'âge, status de performance, ferritine et lactate-déhydrogénase et sont traités comme «low» ou «high risk».

si cytopénie(s) (hautement) cliniquement significative(s) le *best supportive care* est prescrit comme traitement complémentaire

Tableau 7

Réponse hématologique au traitement.

Lignée cellulaire examinable	Condition d'examen	Réponse hématologique (HI-E, HI-T et HI-N)
Erythropoïèse (E)	Hémoglobine avant traitement <110 g/l	Pendant 8 semaines: Ascension de l'Hb >15 g/l et/ou Besoin de transfusions d'Ec de moins 4 unités (seules sont comptées les transfusions avec Hb ≤90 g/l)
Thrombopoïèse (T)	Thrombocytes avant traitement <100 G/l	Patients avec Tc >20 G/l: augmentation à ≥30 G/l Patients avec Tc <20 G/l: augmentation à >20 G/l et d'au moins 100%
Granulopoïèse (N)	Granulocytes neutrophiles avant traitement <1 G/l	Augmentation des PMN d'au moins 100% et >0,5 G/l en valeur absolue

Progression après réponse hématologique si au moins 1 des critères suivants est rempli:

- Au moins 50% de diminution du nombre maximal de thrombocytes et de granulocytes neutrophiles
- Baisse de l'Hb de ≥15 g/l
- Besoin de transfusions

Tableau 8Réponse médullaire au traitement (si persistance ≥ 8 semaines).

Rémission complète (RC)	Moelle: $\leq 5\%$ de blastes, maturation normale de toutes les lignées cellulaires Sang périphérique: hémoglobine ≥ 110 g/l, thrombocytes ≥ 100 G/l, neutrophiles ≥ 1 G/l
Rémission partielle (RP)	Mêmes critères que pour la RC, sauf: régression des blastes médullaires de $\geq 50\%$, mais à $> 5\%$
Rémission médullaire complète	RC dans la moelle ($\leq 5\%$ de blastes, maturation normale de toutes les lignées cellulaires), mais pas de normalisation des valeurs PB
Maladie stable (MS)	Pas de RP atteinte, pas de PM
Progression de la maladie (PM)	Si $< 5\%$ de blastes: augmentation de $\geq 50\%$ à $> 5\%$ de blastes Si 5–10% de blastes: augmentation de $\geq 50\%$ à $> 10\%$ de blastes Si 10–20% de blastes: augmentation de $\geq 50\%$ à $> 20\%$ de blastes ou Nouveau besoin de transfusions ou $\geq 50\%$ de baisse du nombre maximal de Tc et PMN ou Chute de l'Hb de ≥ 20 g/l
Réponse cytogénétique (≥ 20 métaphases)	Complète: si aberration initiale plus démontrable Partielle: $\geq 50\%$ de réduction de l'aberration initiale

montré des résultats intéressants [19]. Des anciens et nouveaux inhibiteurs de la désacétylase d'histones sont actuellement examinés dans de nombreuses études, en monothérapie ou associations. Il n'y a pas encore de résultats concluants pour les patients SMD.

Androgènes

Le danazole est un androgène auquel sont attribués le potentiel de freiner un clone néoplasique hématopoïétique et des propriétés immunomodulatrices. Il stimule l'hématopoïèse et a un effet virilisant. La plupart des hématologues connaissent un ou plusieurs patients qui ont pu se passer de transfusions sous danazole, mais les preuves de ce traitement sont maigres, ce médicament n'est pas admis dans cette indication en Suisse et ne peut donc être recommandé comme traitement de première intention [20, 21]. Une tentative peut être entreprise (600–800 mg/jour) chez les patients SMD à faible risque, n'ayant pas répondu aux traitements de première ni de seconde intention et en l'absence d'autres options thérapeutiques. La réponse à ce traitement ne doit être donnée définitivement qu'après 3–4 mois.

SMD à haut risque

Pour les patients SMD à haut risque, il faut préciser s'ils se qualifient pour une chimiothérapie intensive et/ou une greffe de cellules souches allogènes. Si ce n'est pas le cas, c'est d'abord un traitement par substances hypométhylantes qui entre en considération (fig. 6 .

Azacitidine

L'azacitidine a montré un avantage de survie par rapport aux mesures standard telles que *best supportive care*, cytarabine (Ara-C) à faible dose ou chimiothérapie intensive, dans le SMD à haut risque dans une grande

étude randomisée. La survie moyenne des patients traités par azacitidine, de 24,5 mois, a été significativement plus longue que celle des patients du groupe témoin (15 mois) [22]. L'azacitidine inhibe une méthyltransférase et provoque ainsi une hypométhylation de l'ADN. Cette hypométhylation fait que des gènes auparavant muets sont de nouveau exprimés. Ce traitement épigénétique a besoin de temps et son effet augmente en général avec sa durée.

Un cycle de traitement comprend l'injection sous-cutanée de 75 mg/m² d'azacitidine pendant 7 jours consécutifs toutes les 4 semaines. Une augmentation des cytopénies est fréquente en début de traitement surtout, mais l'hématotoxicité diminue avec le nombre de cycles chez la plupart des patients. La réponse aux substances hypométhylantes est variable, et il n'y a pour l'heure aucun marqueur permettant d'identifier sûrement les patients qui y répondent bien. Il a certes été démontré que dans les SMD avec petit nombre de blastes les mutations TET2 répondent mieux aux substances hypométhylantes, mais sans prolongation de la survie globale [23]. D'autres études ont par ex. montré une relation entre le nombre de gènes méthylés ou le status de mutation TP53 et le pronostic, mais elles ne permettent de faire aucun pronostic sur la réponse aux substances hypométhylantes.

L'azacitidine est admise en Suisse pour le traitement des patients SMD suivants:

- pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- à risque intermédiaire ou haut selon l'IPSS, de type cytopénie réfractaire avec dysplasie multilinéaire (RCMD) ou anémie réfractaire avec 5–19% de blastes médullaires (RAEB I et II) ou aussi leucémie myélo-monocytaire chronique.

Chimiothérapie intensive et transplantation de cellules souches (TCS) hématopoïétiques allogènes

Les patients à haut risque et certains à faible risque sélectionnés doivent être évalués rapidement en vue d'une TCS allogène. Il vaut pour cela la peine de prendre contact en temps utile avec un centre de transplantation de cellules souches. Il faut généralement peser le risque inhérent à la maladie (score IPSS-R) contre celui du traitement (HCT-Comorbidity Index) et le risque de complications secondaires (par ex. maladie graft-versus-host chronique) et d'en discuter avec le patient. Il s'agit également de déterminer la stratégie en attendant la TCS allogène, vu que la recherche et/ou l'examen des donneurs peut prendre plusieurs mois, et qu'il y a des arguments en faveur du fait qu'une réduction de la charge de la maladie est associée à un meilleur pronostic pour les patients à haut risque avant une TCS allogène [24–26]. La chimiothérapie intensive pour les patients SMD à haut risque est généralement identique à celle des patients LMA, et se fait en Suisse actuellement de manière idéale dans les études associant LMA et SMD à haut risque HOVON 102 SAKK 30/09 (18–65 ans) et HOVON 103 SAKK 30/10 (> 66 ans). Comme autre traitement d'attente pour les patients qualifiés non pas pour une chimiothérapie intensive mais pour une greffe de cellules souches, il y a les substances hypométhylantes dont il a déjà été question [27–29]. De nombreux centres recom-

mandent un traitement avant la TCS aux patients ayant des blastes médullaires >5%.

Bien que certains patients sous chimiothérapie intensive et substances hypométhylantes puissent atteindre une rémission de très longue durée, la TCS allogène reste la seule option curative. L'amélioration de la technique de transplantation, et surtout ses schémas avec moins de conditionnement, et le meilleur traitement de soutien, ont fait que la TCS allogène s'est établie comme option thérapeutique aussi pour les patients SMD relativement âgés (>50 ans).

Réponse au traitement

L'analyse de la réponse au traitement des patients se fait selon les dernières recommandations du Groupe de travail international de 2006 [30]. L'appréciation de la réponse hématologique (HI) est surtout utile chez les patients SMD à faible risque pour juger de l'efficacité d'un traitement. Elle se base sur l'évolution des paramètres sanguins et les besoins transfusionnels, elle est donc facile à faire (tab. 7 ) . Le status de rémission par ponction de moelle est standardisé dans des études, et selon notre expérience très utile surtout chez des patients SMD à haut risque ayant >5% de blastes dans la moelle osseuse (tab. 8 ) . Nous recommandons cependant toujours les ponctions de moelle de contrôle en cas de suspicion de progression de la maladie et avant un changement de traitement. Nous analysons en outre tous les 3–6 mois la réponse aux substances hypométhylantes ou au lénalidomide.

Perspectives

La séquentialisation du génome des cellules pathologiques prendra de plus en plus d'importance et, grâce aux nouvelles méthodes très performantes, entrera à moyen ou long terme dans le diagnostic de routine. Il s'agit de préciser quelles modifications génétiques sont impor-

tantes pour le pronostic et le contrôle du traitement. Plusieurs stratégies thérapeutiques sont actuellement suivies: de nouvelles substances actives font l'objet de recherches d'une part, et de l'autre des médicaments déjà sont testés en nouvelles associations ou sous de nouvelles formes d'administration. L'azacitidine est par ex. testée sous forme orale dans le SMD à faible risque. L'efficacité de l'azacitidine sous-cutanée est étudiée en association au lénalidomide (en parallèle ou séquentielle) et aux inhibiteurs de l'HDAC (par ex. pacrinostat ou vorinostat). La clofarabine orale et intraveineuse, la sapatitabine et d'autres substances comme le rigosertib (inhibiteur multi-kinases), le tosédostat (inhibiteur d'aminopeptidases) et des inhibiteurs de la protéine-kinase p38 activée par mitogène MAPK (par ex. ARRY614) sont également en phase d'étude clinique, en général chez des patients à haut risque ou en cas de récurrence après un traitement par substances hypométhylantes. Comme déjà vu, les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine connus du traitement de la thrombopénie immune, comme l'eltrombopag et le romiplostim, sont toujours étudiés chez des patients SMD, et nous attendons naturellement des résultats de l'étude prospective et contrôlée contre placebo Telesto sur le véritable bénéfice du chélateur du fer déférasirox pour les patients à faible risque ayant une surcharge en fer transfusionnelle.

Remerciements

Nous remercions Madame Dr habil. Joëlle Tchinda, cheffe du *Diagnostik des Onkologielabors Kinderspital Zürich*, d'avoir mis à notre disposition le cliché cytogénétique, de même que le Dr Jeroen Goede, Médecin-chef de la *Klinik für Hämatologie am UniversitätsSpital Zürich*, pour les clichés cytomorphologiques du sang périphérique et de la moelle osseuse.

Correspondance:

Dr Bernhard Gerber
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[bernhard.gerber\[at\]usz.ch](mailto:bernhard.gerber[at]usz.ch)

Références

La liste numérotée complète des références peut être consultée sous www.medicalforum.ch.