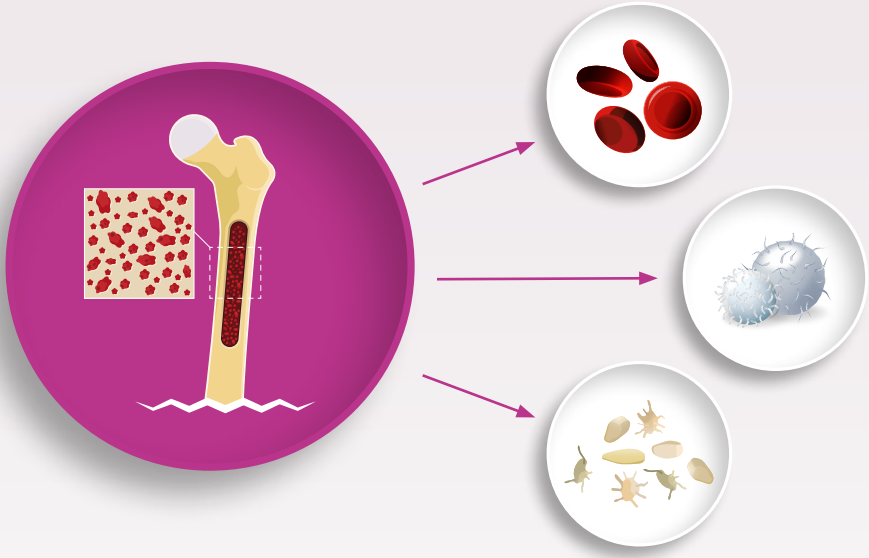
QU'EST-CE QUE LE SMD ?



Bristol Myers Squibb™

Contenu

QU'EST-CE QUE LE SMD ? ... 1
Introduction ... 3
Le SMD en quelques mots ... 4
Qu'est-ce que la moelle osseuse/ qu'est-ce que le sang ? ... 5
Les différentes cellules sanguines ... 6
Que se passe-t-il en cas de SMD ? ... 11
Les blastes, qu'est-ce que c'est ? ... 12
Quels sont les symptômes du SMD ? ... 13
Le SMD est-il une forme de cancer ? ... 14
Comment le cancer apparaît-il ? ... 15
Peut-on faire quelque chose pour empêcher un SMD ? ... 16
DIAGNOSTIC ... 17
Comment le diagnostic de SMD est-il posé ? ... 18
De quel type de SMD suis-je atteint ? ... 24
Quelle est la gravité de mon SMD ? ... 27
TRAITEMENT ... 30
Quelles sont les possibilités de traitement ? ... 31
Transfusions ... 32
Chélation du fer ... 33
Traitement d'un déficit plaquettaire ... 34
Traitements immunosuppresseurs ... 35
Facteurs de croissance ... 36
Agent de maturation érythroïde ... 37
Médicaments immunomodulateurs ... 38
Agents hypométhylants ... 39
Chimiothérapie intensive ... 40
Greffe de cellules souches ... 41
SOUTIEN ET INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES ... 42
Association de patients ... 43
Plus d'informations ? ... 44
En conclusion ... 45
LISTE DE VOCABULAIRE ... 46

Introduction

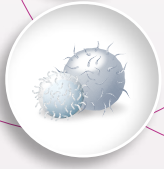
Si un médecin vous a diagnostiqué un syndrome myélodysplasique (SMD), vous devez sans doute vous poser beaucoup de questions. C'est en effet une maladie que la plupart des gens ne connaissent pas bien. Cette brochure a pour objectif de vous familiariser, vous et votre famille, aux différents aspects de la maladie.

Comme nous le verrons plus tard, la maladie entraîne des symptômes différents chez tous les patients. Elle présente également une évolution et un pronostic différents chez chacun. Les traitements mentionnés dans cette brochure ne s'appliquent donc pas à tous les patients. Il va de soi que votre hématologue traitant est le mieux placé pour discuter de ces possibilités avec vous.

Le SMD en quelques mots

SMD signifie “syndrome myélodysplasique”, également appelé “myélodysplasie”.
Le SMD est une maladie de la moelle osseuse et plus précisément des cellules souches qui produisent des cellules sanguines (les “cellules souches hématopoïétiques”).
À cause de certaines erreurs présentes **dans le matériel génétique des cellules souches**, celles-ci donnent moins de cellules sanguines mûres. Cela entraîne des carences en cellules sanguines normales (“cytopénies”).
Chez une minorité de patients, la maladie peut évoluer à un stade ultérieur vers une maladie médullaire plus agressive, à savoir une leucémie aiguë.

Qu’est-ce que la moelle osseuse/qu’est-ce que le sang ?



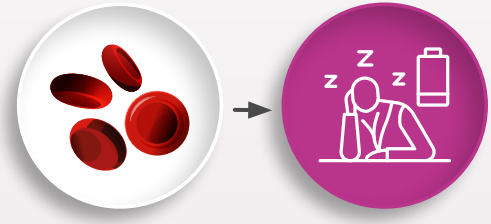
Le SMD est une maladie de la moelle osseuse. Les termes “maladie du sang” et “maladie de la moelle osseuse” conviennent tous deux en ce qui concerne le SMD. Pour que vous puissiez comprendre comment le SMD entraîne des symptômes, il convient de vous donner quelques explications sur la composition du sang et de la moelle osseuse.

Le sang est une solution aqueuse composée de plusieurs cellules sanguines et de plasma. Parmi ces cellules sanguines, on distingue les **globules rouges**, les **globules blancs** et les **plaquettes**. Un déficit d’une de ces cellules, ou la présence de globules blancs anormaux, sont généralement à l’origine du diagnostic de SMD.

Toutes les cellules sanguines sont produites dans la moelle osseuse à partir de **cellules souches**. La fabrication des cellules sanguines est appelée “hématopoïèse”. Les cellules souches sont des cellules très immatures qui ont la propriété de se diviser plusieurs fois et de se transformer en différents types de cellules. La moelle osseuse est une substance spongieuse qui se trouve dans certains os. Chez l’adulte, la moelle osseuse est principalement présente dans la colonne vertébrale, les côtes, le sternum et le bassin. Lorsque les cellules sanguines sont complètement matures, elles quittent la moelle osseuse et entrent dans la circulation sanguine. Les personnes en bonne santé ont suffisamment de cellules souches, et celles-ci peuvent produire suffisamment de cellules sanguines chaque jour, pendant toute la vie du patient.

Les différentes cellules sanguines

Les globules rouges



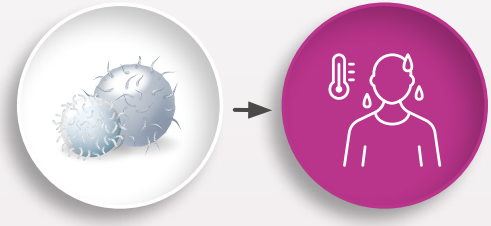
Près de la moitié du sang humain est constituée de globules rouges. Ce sont des disques plats remplis d'une protéine (l'**hémoglobine**) qui assure le transport de l'oxygène des poumons vers le reste du corps. Une carence en globules rouges est appelée **anémie**. Les médecins utilisent généralement le "taux d'hémoglobine" ou l'"hématocrite" afin de mesurer la quantité de globules rouges qu'une personne a. Plus des trois quarts des patients atteints de SMD développeront une anémie au fil du temps.

Les différentes cellules sanguines

Cette anémie peut s'accompagner de symptômes de diminution de la tolérance à l'effort, de palpitations, d'essoufflement, de maux de tête et finalement d'insuffisance cardiaque (essoufflement sévère, œdèmes aux pieds, perte de conscience). Les symptômes d'anémie sont cependant très différents d'une personne à l'autre. Certaines personnes peuvent supporter des taux d'hémoglobine étonnamment bas. Le seuil d'hémoglobine sous lequel un traitement est indiqué varie donc d'une personne à l'autre, de même que la valeur cible d'un traitement éventuel.

Les différentes cellules sanguines

Les globules blancs

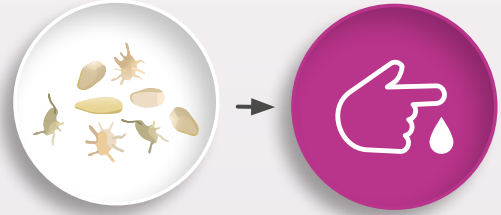


Il existe différents types de globules blancs. On distingue deux grands groupes de globules blancs: les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes (ou lymphocytes). Les lymphocytes constituent la mémoire de notre système immunitaire et sont surtout importants en cas d'infections virales ou dans le cadre de la reconnaissance de toxines. La durée de vie des lymphocytes est très longue. Les globules blancs myéloïdes jouent principalement un rôle en cas d'infections bactériennes. Leur durée de vie est plutôt courte. La plupart des globules blancs sont des granulocytes neutrophiles, aussi souvent appelés "neutrophiles". Il s'agit des globules blancs qui nous protègent le mieux contre les infections bactériennes. Une carence en neutrophiles (**neutropénie**) peut survenir longtemps avant que les premiers symptômes n'apparaissent, mais elle se traduit généralement par des infections répétées au niveau de la gorge ou de la bouche. En général, une infection sous-jacente importante s'annonce avec une forte fièvre. Les infections bactériennes peuvent généralement être combattues efficacement avec des antibiotiques.

Les différentes cellules sanguines

Dans de rares cas, des infections fongiques peuvent également survenir, nécessitant un suivi et un traitement chez un spécialiste. Un autre type de globules blancs myéloïdes est le monocyte. Chez les patients atteints de SMD, leur nombre augmente généralement (on parle alors de “monocytose”).

Les plaquettes



Les plaquettes ou “thrombocytes” constituent un maillon essentiel de la chaîne de la coagulation sanguine. En cas de déficit plaquettaire (**thrombocytopénie**), on constate davantage de saignements spontanés et d’ecchymoses chez le patient.

Les différentes cellules sanguines

À titre d'illustration, le tableau 1 reprend les valeurs normales pour les différentes cellules sanguines. Les valeurs peuvent être déterminées grâce à une prise de sang. Il est important de savoir que ces valeurs peuvent varier en fonction de l'âge et du sexe, voire d'un jour à l'autre. Les valeurs "divergentes" ne constituent en outre pas toujours une raison de s'inquiéter.

Tableau 1 : Valeurs de référence pour les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes

Valeur sanguine	Valeur normale chez l'adulte	Quand important pour l'hématologue
Hémoglobine	13.5 – 17 g/dl (homme) 12.0 – 15.6 g/dl (femme)	< 10 g/dl
Globules blancs	4.000 – 10.000/µl	en fonction du type de globules blancs qui ont augmenté
Granulocytes neutrophiles	selon l'âge, l'origine	< 500 - 1.000/µl
Plaquettes sanguines	150.000 – 450.000/µl	< 100.000/µl(< 10.000 – 20.000/µl)

Que se passe-t-il en cas de SMD ?

Les personnes atteintes de SMD ont des cellules souches malades ou anormales dans la moelle osseuse. Ces cellules souches défectueuses entraînent plusieurs problèmes :

- Les cellules sanguines formées présentent un aspect **anormal** (“dysplasique”). Elles ne fonctionnent plus normalement, même s’il est possible qu’elles soient produites en quantités normales.
- Les cellules sanguines ne sont pas suffisamment matures (“défaut de maturation”), ce qui peut entraîner un déficit de cellules sanguines de différents types (**cytopénies**).
- Parfois, les cellules sanguines immatures (“**blastes**”) peuvent aussi envahir le reste de la moelle osseuse. On parle alors de leucémie aiguë. Les maladies à division rapide sont également appelées maladies “proliférative”.

Les blastes, qu'est-ce que c'est ?

Les blastes sont des cellules sanguines jeunes et immatures. Contrairement aux cellules sanguines matures, les blastes peuvent encore se diviser/se multiplier. Un nombre élevé de blastes peut entraîner 2 problèmes. D'une part, un nombre très élevé de globules blancs peut entraîner des "symptômes d'hyperviscosité". Dans ce cas, les petits vaisseaux sanguins sont obstrués, ce qui peut entraîner de graves symptômes. D'autre part, ces blastes peuvent envahir la moelle osseuse, qui produira des cellules sanguines encore moins matures. L'anémie et le déficit plaquettaire peuvent ainsi s'aggraver.

Les patients qui souffrent d'un SMD peuvent avoir trop de blastes. Le nombre de blastes dans la moelle osseuse donne des informations importantes sur le pronostic :

- S'il y a moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse (nombre normal), le pronostic est généralement meilleur (le risque est moindre).
- Avec 5 à 19 % de blastes dans le sang/la moelle osseuse, le risque est plus élevé.
- Lorsque plus de 20 % des cellules présentes dans le sang ou la moelle osseuse sont blastiques, la maladie a évolué vers une leucémie myéloïde aigüe. Environ 1 personne sur 3 souffrant de SMD verra un jour sa maladie évoluer vers une leucémie aigüe.

Quels sont les symptômes du SMD ?

Les symptômes sont **différents d'une personne à l'autre**, et dépendent du type de cellules sanguines déficitaires et de l'importance du déficit. Les symptômes sont résumés dans le tableau 2. Certaines personnes ont également des symptômes généraux tels que la perte de poids ou la fièvre.

Tableau 2 : Symptômes possibles du SMD*

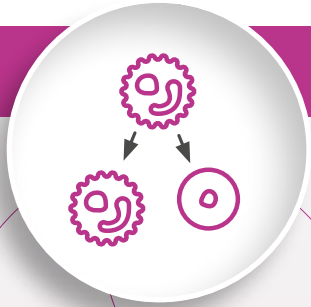
Déficit en globules rouges	Déficit en globules blancs	Carence en plaquettes
Réduction de la tolérance à l'effort	Sensibilité aux infections	Ecchymoses plus rapides au moindre coup
Troubles de la concentration	Immunité réduite	Saignements de nez
Perte de poids	Ulcères (aphtes) dans la bouche/ la gorge	Petits points rouges/noirs sur la peau, principalement au niveau du bas des jambes
Peau pâle	Sinusite	Saignements au niveau des gencives
Essoufflement	Infections pulmonaires	
Rythme cardiaque rapide	Infections persistantes	
Douleur thoracique		
Céphalées		

*Basé sur la pratique clinique

Le SMD est-il une forme de cancer ?

Oui. Le SMD est considéré par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une forme de cancer. Contrairement à la plupart des autres formes de cancer – qui s'accompagnent d'un excès de cellules (tumeurs) – les SMD présentent généralement un **déficit en cellules sanguines**. Cela s'explique par le fait que les cellules sanguines produites en cas de SMD sont de mauvaise qualité et sont déjà détruites dans la moelle osseuse (ce processus est appelé "apoptose"). Outre une carence quantitative en cellules sanguines, les cellules formées ont souvent aussi une **fonction réduite**. Finalement, un tiers des patients atteints de SMD verront leur maladie évoluer vers une **leucémie myéloïde aigüe**.

Comment le cancer apparaît-il ?



Notre corps est constitué de milliards de cellules contenant toutes le même matériel génétique. Le matériel héréditaire ou **ADN** est en fait un très long code-barres enroulé dans des câbles plus grands (chromosomes). Une cellule normale contient 23 paires de chromosomes (22 paires de chromosomes homologues (“autosomes”) et 1 paire de chromosomes sexuels (“hétérochromosomes”). La moitié des chromosomes proviennent de la mère, l’autre moitié du père. Lors de chaque division cellulaire, l’ADN qui se trouve sur les chromosomes doit être copié sans faille et réparti de manière identique sur les deux cellules “filles”. Bien qu’il existe de nombreux mécanismes pour détecter et corriger les erreurs mineures, des erreurs peuvent apparaître dans l’ADN, et rester de façon permanente. Si ces erreurs permettent aux cellules de se diviser plus rapidement que les autres cellules (car elles ont un avantage de croissance), un cancer peut apparaître. En général, il doit y avoir plusieurs erreurs dans une même cellule avant que le cancer ne se développe réellement.

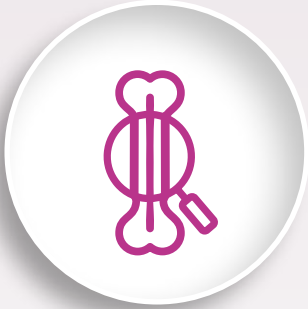
Peut-on faire quelque chose pour empêcher un SDM ?

Non. Dans la **grande majorité des cas, il n'y a pas de cause claire** qui explique la raison pour laquelle cette maladie s'est développée. Il s'agit généralement d'une maladie qui survient avec le vieillissement. En effet, avec l'âge, l'ADN contient de plus en plus d'erreurs, ce qui peut finalement conduire au développement d'un SMD ou d'autres cancers. Les substances nocives libérées lorsqu'on fume, ou qui sont parfois présentes sur le lieu de travail (benzène par exemple) sont pointées du doigt comme cause du SMD. Le SMD n'est donc pas contagieux. Cette maladie n'est pas non plus héréditaire. Il existe des maladies prédisposant au développement du SMD, mais elles sont très rares. Les personnes diagnostiquées avec un SMD sont généralement plus âgées, l'âge moyen des patients est de 71 ans. Les hommes sont aussi plus souvent touchés que les femmes.

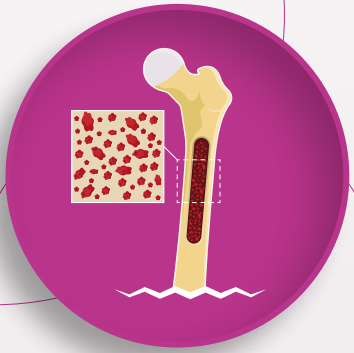
Une minorité de patients développent un SMD à la suite d'un traitement anticancéreux antérieur. Cela peut être dû à certains agents chimiothérapeutiques, ainsi qu'à l'irradiation. Bien entendu, on ne pouvait prévoir ces conséquences au moment du traitement, et elles n'auraient pas pu être évitées. Il s'agit cependant d'un des effets secondaires tardifs redoutés des traitements contre le cancer.

Est-ce que cela veut dire que le mode de vie du patient ne joue aucun rôle ? Non, les personnes qui ont un mode de vie sain ont généralement une fonction organique préservée et une bonne condition physique. Ces aspects jouent bien un rôle dans le choix du traitement.

DIAGNOSTIC



Comment le diagnostic de SMD est-il posé ?



Le SMD est une maladie de la moelle osseuse. Par conséquent, un **examen de la moelle osseuse est toujours nécessaire** pour poser un diagnostic correct de SMD. Il existe différentes affections ou situations qui ressemblent à un SMD, sans pour autant être un SMD (ex. abus d'alcool sévère ou infections par le VIH). Pour pouvoir poser le bon diagnostic et évaluer correctement le pronostic, le patient doit se soumettre à différents examens (analyse sanguine, examen médullaire, analyse génétique). Pour effectuer un examen de la moelle osseuse chez un patient adulte, le médecin pique le sternum ou le bassin – après une anesthésie locale bien sûr. Il existe plusieurs examens de moelle osseuse, qui peuvent heureusement avoir lieu au cours d'une seule et même procédure.

Comment le diagnostic de SMD est-il posé ?

Examen cytomorphologique

Il s'agit de l'examen au microscope de cellules médullaires individuelles. Pour ce faire, un échantillon de moelle osseuse fraîchement prélevé (aspirat) est immédiatement étendu sur des lames. Après des colorations spécifiques, le biologiste clinicien examine différents éléments pour toutes les cellules : leur nombre (combien de chaque type ? présence de blastes ?) et leur aspect (normal ? ou anormal = dysplasique ?). Cet examen est l'examen standard que les médecins effectuent pour poser le diagnostic et assurer un suivi. Pour effectuer une aspiration médullaire, le médecin peut piquer le sternum et le bassin.

Comment le diagnostic de SMD est-il posé ?

Cytométrie en flux

Les cellules du corps sont des ballons remplis de liquide et d'organes. Bien qu'elles puissent à première vue avoir la même apparence, les cellules peuvent être distinguées en fonction des molécules que l'on retrouve à leur surface. Une cytométrie en flux permet de "caractériser" très rapidement les cellules (on parle de "phénotypage immunitaire"). Effectuée par un expert, la cytométrie en flux peut aider à poser le diagnostic de SMD à partir d'un échantillon de moelle osseuse. Étant donné la maturation anormale des cellules, l'examen permet de déterminer si certains marqueurs de surface sont présents ou absents sur certaines cellules. L'examen permet également de constater des carences de certains types de cellules (par exemple les cellules B), la présence de monocytes anormaux ou de blastes plus nombreux. Tous les centres ne disposent pas de l'expérience nécessaire pour effectuer cet examen, et il est surtout utile en cas de doute sur le diagnostic, en complément des autres examens.

Comment le diagnostic de SMD est-il posé ?

Examen cytogénétique

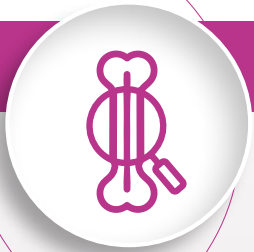
Les anomalies génétiques présentes dans les cellules souches, qui sont finalement responsables de l'apparition d'un SMD, peuvent être détectées par des techniques spécifiques. Par examen "cytogénétique", on entend la détection de chromosomes anormaux (trop, trop peu, longueur anormale) dans les cellules souches. Environ la moitié des patients atteints d'un SMD ont un profil chromosomique anormal et toutes les anomalies vont avoir un impact sur le pronostic. Cet examen demande un travail très minutieux, il faut donc parfois des semaines avant que le résultat ne soit connu. Parfois, les échantillons sont de mauvaise qualité (par exemple lorsqu'il y a peu de cellules souches dans l'échantillon). Il arrive alors que l'on n'obtienne aucun résultat. Une aspiration médullaire est nécessaire pour permettre un examen cytogénétique.

Comment le diagnostic de SMD est-il posé ?

Analyse moléculaire

On observe de plus en plus souvent de très petites erreurs au niveau des gènes individuels chez les patients atteints de SMD. D'autres techniques sont nécessaires pour les détecter (comme le "séquencage de nouvelle génération"). Ce champ de recherche est en plein développement. Dans certains cas, ces examens sont recommandés par les directives (par exemple en cas de découverte de sidéroblastes en couronne, en cas de suspicion de Leucémie Myelomonocytaire Chronique (LMMC) ou chez les patients éligibles à la transplantation afin d'avoir une meilleure vision de leur pronostic), mais ils ne sont pas encore totalement établis et financés par les pouvoirs publics. Ces découvertes devraient cependant déboucher sur des traitements plus cibles dans un avenir proche. Les résultats de ces tests moléculaires influenceront peut-être la mise en place d'un traitement.

Comment le diagnostic de SMD est-il posé ?



Biopsie osseuse

Contrairement à l'aspiration médullaire (qui consiste à prélever de la moelle osseuse liquide), un petit cylindre est percé et prélevé du bassin en cas de biopsie de la moelle osseuse. Le pathologiste obtient ainsi une image globale de la moelle osseuse : trop, trop peu, présence de fibrose (tissu cicatriciel). Cet examen est complémentaire à l'aspiration médullaire et est souvent réalisé au début des analyses pour exclure d'autres maladies sous-jacentes. La biopsie osseuse est réalisée uniquement au niveau du bassin. Cela entraîne davantage de désagréments dans les jours qui suivent la ponction. Mais le bassin se rétablit spontanément.

De quel type de SMD suis-je atteint ?

Les SMD constituent un groupe très hétérogène de maladies. Il existe différents systèmes qui permettent de classifier ces différentes maladies (classification FAB, classification de l'OMS). Ceux-ci sont régulièrement renouvelés. Les tableaux 3 et 4 présentent les systèmes de classification les plus utilisés. Cette subdivision est particulièrement importante pour les critères actuels de remboursement de certains traitements. La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) est une entité distincte. Cette maladie combine des caractéristiques "dysplasiques" (les cellules de la moelle osseuse semblent anormales/dysplasiques, les patients souffrent de cytopénies) avec des caractéristiques "proliférative" (trop de globules blancs, parfois hypertrophie de la rate). Historiquement, la LMMC était considérée comme un SMD, mais maintenant, on la considère comme une entité distincte. Certains médicaments sont néanmoins remboursés pour ce qu'on appelle le "variant dysplasique" d'une LMMC. Il s'agit d'une LMMC avec moins de 13 000/µl de globules blancs.

Tableau 3 : Classification FAB (*1984)
Anémie réfractaire
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
Leucémie myélomonocytaire chronique

Bennett J, Catovsky D, Daniel M. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1982;51:189–99.

Tableau 4 : Classification OMS 2016
SMD avec dysplasie unilignée (SMD-SLD)
SMD avec dysplasie multilignée (SMD-MLD)
SMD avec sidéroblastes en couronne (SMD-RS) - SMD-RS avec dysplasie monolignée (SMD-RS-SLD) - SMD-RS avec dysplasie multilignée (SMD-RS-MLD)
SMD avec délétion 5q isolée
SMD avec excès de blastes (SMD-EB) - SMD-EB-1 - SMD-EB-2
SMD – inclassable (SMD-U) - avec 1 % de blastes périphériques - avec dysplasie unilignée et pancytopénie - basée sur une anomalie cytogénétique définie

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127:2391-2405.

Quelle est la gravité de mon SMD ?

Outre les classifications FAB et OMS, il existe également des systèmes de cotation pour “calculer” le risque de décès ou d’évolution de la maladie vers une leucémie aiguë (le score IPSS, et sa version récemment révisée, le score IPSS-R). Un hémogramme, une ponction médullaire et un examen cytogénétique sont indispensables pour évaluer le risque. Les experts travaillent sur un système de cotation qui intègre également les différentes anomalies moléculaires.
Outre le risque de la maladie elle-même, l’état de santé général du patient détermine en grande partie le pronostic. En effet, un patient âgé de 70 ans n’est pas l’autre. Compte tenu de tout cela, le pronostic reste donc une estimation très grossière. La durée de vie estimée est également une moyenne basée sur des données plus anciennes chez les patients non traités. En général, on parle de SMD de “risque inférieur” (IPSS faible et intermédiaire 1) et de SMD de “risque supérieur” (IPSS intermédiaire 2 et élevé). En Belgique, certains médicaments sont remboursés ou non en fonction du score de risque IPSS. Les médicaments plus récents sont basés sur la classification IPSS-R.

Tableau 5 : International Prognostic Scoring System (IPSS)					
Score	0	0.5	1	1.5	2
Paramètre					
Blastes dans la moelle osseuse (%)	<5	5 – 10	-	11 – 20	21 – 30
Caryotype	Bon	Intermédiaire	Mauvais	-	-
Nombre de cytopénies	0 / 1	> 2	-	-	-

Catégorie de risque	Score
Faible	0
Intermédiaire - 1	0,5 – 1
Intermédiaire - 2	1,5 – 2
Élevé	≥ 2.5

Greenberg P, Cox C, Le Beau M. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079–88.

Tableau 6 : Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R)							
Score	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Paramètre							
Cytogénétique	Très bien	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes dans la moelle osseuse (%)	≤2	-	>2 - <5	-	5 - 10	>10	-
Hémoglobine (g/dl)	≥10	-	>8 - <10	<8	-	-	-
Plaquettes (x10^9/l)	≥100	≥50 – <100	<50	-	-	-	-
Neutrophiles (x10^9/l)	≥0.8	<0.8	-	-	-	-	-

Catégorie de risque	Score
Très faible	≤ 1.5
Faible	> 1,5 – 3
Intermédiaire	> 3 – 4,5
Élevé	> 4,5 – 6
Très élevé	> 6

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120:2454–65.

TRAITEMENT

Quelles sont les possibilités de traitement ?

Il n'existe pas de traitement standard pour les SMD. Certaines personnes restent d'ailleurs asymptomatiques pendant des années et n'ont pas besoin de traitement. Le traitement est toujours créé sur mesure, d'une part sur la base des symptômes et des attentes du patient, et d'autre part, sur la base du profil de risque de la maladie elle-même. Un élément non négligeable concernant le traitement est le fait que plusieurs médicaments ne sont remboursés que dans des conditions très spécifiques.

On parle souvent de "traitements de support", et de médicaments qui permettent de "combattre la maladie". Ces derniers pourraient modifier l'évolution naturelle de la maladie. Les traitements de support ne sont par ailleurs en aucun cas synonymes de "ne rien faire". Les transfusions et antibiotiques font partie intégrante d'un bon traitement.

Un plan de traitement est établi en fonction des attentes du patient, de son âge et des éventuelles affections sous-jacentes, des caractéristiques de la maladie elle-même et du but final du traitement (Guérir le patient ? Prolonger la vie du patient ? Améliorer les symptômes du patient ?). Tout au long du traitement, le bien-être et la qualité de vie du patient doivent être au centre des préoccupations. Le patient a bien entendu son mot à dire tout au long du processus. Il est donc crucial de développer un lien de confiance avec l'hématologue, le médecin généraliste et les infirmiers de l'hôpital (de jour).

Transfusions

La grande majorité des patients présenteront une ou des anémie(s) au cours de leur maladie et recevront donc des transfusions sanguines. Les globules rouges sont purifiés à partir de sang provenant de donneurs volontaires et conditionnés en sachets (unités uniformes ou “concentrés de globules rouges”). Avant l’administration d’une unité au patient, celle-ci est d’abord croisée avec un échantillon du patient en dehors du corps du patient (test dit “croisé”). Ce test sert à détecter une éventuelle réaction (“réaction transfusionnelle”, anticorps produits par le patient contre du sang étranger) entre le sang du receveur et l’unité de sang. Ce test croisé prend un certain temps. Certains patients créent des anticorps contre différents types de sang, ce qui explique que le processus puisse durer plusieurs heures.

L’administration d’une unité de sang dure en moyenne 2 heures. Un patient peut bénéficier plus ou moins longtemps d’une transfusion, en fonction de son poids et de la quantité de globules rouges qu’il produit lui-même.

“Dépendre ou non des transfusions” : cela fait une grande différence. Notamment parce que les patients qui dépendent des transfusions doivent régulièrement se rendre à l’hôpital et y rester une (demi-)journée. Heureusement, les experts cherchent constamment des traitements qui seraient capables de réduire le besoin de transfusion.

Chélation du fer

Les globules rouges contiennent du fer. L'une des conséquences des transfusions fréquentes de globules rouges est donc une accumulation de fer. Il n'existe en effet aucun mécanisme naturel de séparation du fer. Un excès de fer a des conséquences néfastes à long terme, principalement pour le cœur et le foie. Les chélateurs de fer sont des médicaments qui se lient au fer, ce qui permet de l'éliminer plus facilement. Certains chélateurs de fer sont administrés par voie intraveineuse, et d'autres le sont par voie orale.

En général, ces produits sont indiqués chez les patients atteints d'un SMD de risque inférieur, qui reçoivent des transfusions chroniques.

Traitement d'un déficit plaquettaire

Si un patient n'a pas suffisamment de plaquettes dans le sang, il peut décider avec son médecin de procéder à une transfusion de plaquettes. Le seuil de transfusion se situe généralement à 10 000 plaquettes/µl de sang. La durée de vie des plaquettes est très courte (moins de 1 semaine), c'est pourquoi il est nécessaire d'effectuer des transfusions régulières en cas de déficit plaquettaire. Le nombre de transfusions nécessaires peut toutefois varier considérablement d'une personne à l'autre. Le risque de réactions (fièvre, éruption cutanée avec démangeaisons) est également plus élevé que lors d'une transfusion de globules rouges. Au fil du temps, il se peut que le rendement (= augmentation du nombre de plaquettes après une transfusion) diminue.

Traitements immunosuppresseurs

Dans certains cas de SMD, la production de cellules sanguines dans la moelle osseuse est également inhibée par un type d'inflammation. Chez les patients concernés, le système immunitaire propre s'est défendu contre les cellules souches anormales ("réaction auto-immune"). Malheureusement, les cellules souches normales restantes sont également détruites. Dans de rares cas, un traitement à base de médicaments immunosuppresseurs (également appeles "immunosuppresseurs") peut entrainer une amélioration des taux sanguins, qui peut parfois durer longtemps.

Facteurs de croissance

La production de cellules sanguines dans la moelle osseuse est contrôlée par certaines substances appelées facteurs de croissance (“facteurs de croissance hématopoïétiques”). L’érythropoïétine (EPO) régule la production de globules rouges, la thrombopoïétine (TPO) la production de plaquettes et le G-CSF la production de granulocytes neutrophiles.

ASE (agents stimulant l’érythropoïèse)

Des agents stimulant l’érythropoïèse (également appelée plus simplement “EPO”) sont utilisés pour traiter l’anémie. Ceux-ci peuvent stimuler la production de globules rouges et ainsi limiter le besoin de transfusions. Il s’agit de seringues prêtes à l’emploi qui doivent être conservées au frigo et sont distribuées uniquement via la pharmacie hospitalière. Après quelques mois, les médecins peuvent évaluer si le traitement est utile ou non. Si le traitement favorise la production de globules rouges, on peut constater une amélioration de l’anémie pendant des années. Mais après un certain temps, l’ASE perd de son efficacité.

Agent de maturation érythroïde

L'anémie est le problème le plus important chez les patients atteints de SMD. La production inefficace de globules rouges est causée par différents facteurs. L'un d'entre eux est lié à la présence de substances inflammatoires dans l'organisme, qui empêchent le fonctionnement normal de la moelle osseuse. En se liant à certaines de ces substances inflammatoires, les médicaments de cette classe peuvent empêcher leur action suppressive sur la moelle osseuse. Pour un groupe restreint de patients, les médicaments de cette classe peuvent ainsi améliorer l'anémie. Ces médicaments sont administrés toutes les 3 semaines par voie sous-cutanée. Le médicament est préparé par le pharmacien hospitalier en fonction du poids et de l'hémogramme du patient.

Médicaments immunomodulateurs

Un groupe très spécifique de patients peut être traité avec des médicaments de cette classe. Ils sont extrêmement efficaces en cas de SMD avec une anomalie chromosomique particulière : une perte (“délétion”) d’un morceau du bras long du chromosome 5. Chez les patients qui ont besoin de transfusions de globules rouges, ce médicament peut améliorer la production de globules rouges. Ces médicaments se présentent sous la forme de comprimés, qui doivent être ingérés pendant 3 semaines consécutives chaque mois. Ils sont uniquement disponibles via la pharmacie hospitalière sous la surveillance d’un hématologue.

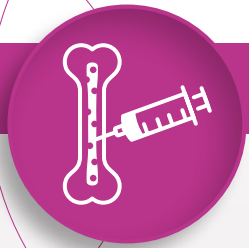
Agents hypométhylants

Le cancer résulte d'une croissance cellulaire incontrôlée. Les erreurs irréversibles dans l'ADN (comme les mutations) ne sont pas les seules à en être responsables. Ces dernières années, les chercheurs ont démontré qu'il existait également d'autres mécanismes pour "activer" et "désactiver" les gènes spécifiques. Ces "mécanismes épigénétiques" sont réversibles sous l'influence de certains médicaments appelés "hypométhylants". Ces médicaments sont administrés par voie sous-cutanée ou intraveineuse pendant 7 jours consécutifs chaque mois. Les troubles gastro-intestinaux et les réactions cutanées sont fréquents lorsqu'un patient suit ce traitement. Une amélioration de la numération sanguine peut parfois prendre plusieurs mois. Le traitement est administré aussi longtemps que le patient en bénéficie. Cela peut durer des mois, voire des années. Ces médicaments sont uniquement remboursés pour les patients présentant un SMD de risque supérieur ou les patients atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Chimiothérapie intensive

Les patients atteints d'un SMD de risque supérieur sont parfois traités par chimiothérapie intensive. Il s'agit en fait de la chimiothérapie classique utilisée pour traiter une leucémie myéloïde aiguë (LMA). Ce traitement est administré dans des hôpitaux spécialisés, dans des unités dites stériles. Une cure de chimiothérapie implique souvent une hospitalisation d'au moins 4 semaines. Ce traitement radical est indiqué chez les patients plus jeunes qui présentent un bon état de santé général. En règle générale, ce type de traitement peut entraîner des rémissions prolongées (c'est-à-dire une normalisation des taux sanguins), mais dans le cas d'un SMD, il ne permet pas de guérir la maladie. Presque tous les patients finissent par rechuter à un moment. Souvent, ce traitement n'est administré qu'en vue d'une greffe ultérieure de cellules souches.

Greffe de cellules souches



Le seul traitement capable de guérir le SMD est une greffe de cellules souches provenant d'un donneur approprié (on parle de greffe "allogénique"). Grâce à ce traitement, la moelle osseuse malade du patient est remplacée par une moelle osseuse saine. En outre, les cellules immunitaires du donneur doivent permettre d'empêcher une rechute imminente par la suite.

Bien que ce principe semble simple à première vue, seule une minorité de personnes atteintes de SMD sont éligibles pour ce type de traitement. Il existe en effet un risque important de décès lié à la greffe de cellules souches, par infection ou par rejet ("Maladie du greffon contre l'hôte"). Tout le monde ne trouve en outre pas de donneur approprié. Dans l'ensemble, on peut affirmer qu'environ 30 à 40 % des personnes qui subissent une greffe de cellules souches guérissent du SMD. Le risque que représente la maladie elle-même doit toujours être évalué par rapport aux risques de la procédure de greffe. Votre hématologue traitant est le mieux placé pour déterminer si vous êtes éligible ou non à la greffe de cellules souches.

SOUTIEN ET INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Association de patients

Le groupe de contact des patients SMD a été créé afin de réunir les personnes étant atteintes du SMD. Il s'agit d'un groupe de contact pour les personnes atteintes de maladies hématologiques et médullaires.

Le groupe de contact des patients SMD est soutenu par la VLK, la ligue flamande de la lutte contre le cancer.

Vous trouverez le site web du groupe de contact sur **www.mdscontactgroep.be**

Vous pouvez également contacter le groupe par e-mail : **info@mdscontactgroep.be**

Vous trouverez également des informations sur :

- Fondation contre le Cancer : tél : 0800/15 801, **www.cancer.be**
- Le Groupe Francophone des Myélodysplasies : **www.gfmgroup.org**
- La fondation MDS **www.mds-foundation.org**, le site officiel de l'association internationale des patients atteints d'un SMD.

Plus d'informations ?

Internet est une source d'information inestimable. Toutefois, les informations que vous y trouverez sont parfois trop nombreuses, et ne s'appliquent donc pas toujours à votre cas en particulier. Votre hématologue traitant sera donc votre meilleur allié pour vous informer. Certains sites ont été développés et mis à jour par des hématologues.

www.bhs.be Le site officiel de la Société Belge d'Hématologie. Vous trouverez sur ce site des informations complémentaires, notamment une liste des études cliniques en cours.

En conclusion

Recevoir un diagnostic de SMD est un événement majeur, aussi bien pour vous en tant que patient, que pour les personnes qui vous entourent. Les nombreuses visites à l'hôpital, l'incertitude quant à l'avenir et les symptômes généraux qui peuvent aller de pair avec la maladie et le traitement ont un véritable impact. Via cette brochure, nous avons essayé de vous expliquer au mieux en quoi consiste le SMD et de vous présenter les différentes possibilités de traitement. Cette brochure ne peut toutefois pas remplacer un entretien avec votre hématologue et votre médecin traitant. Vous pouvez vous adresser à eux pour toutes vos questions et incertitudes. En effet, les connaissances sur la maladie et - heureusement - sur les traitements possibles évoluent toujours. Il y a bien entendu beaucoup d'espoir que cette recherche vous offre de nouvelles perspectives. Les chercheurs collaborent et travaillent activement dans différents centres en Belgique et au Luxembourg, afin de faire avancer la recherche scientifique fondamentale et clinique. N'hésitez pas à poser vos questions à ce sujet à vos médecins traitants. C'est en effet grâce à la participation volontaire de patients que la recherche sur le cancer peut progresser.

LISTE DE VOCABULAIRE

Glossaire explicatif

ADN	Très longue molécule (une sorte de code-barres) contenant les informations héréditaires
Anémie	Carence en globules rouges
ASE	Médicament ayant le même effet que l'EPO
Blaste	Cellule sanguine immature
Cellule souche	Cellule de moelle osseuse très immature qui peut former toutes les cellules sanguines
Chélateur de fer	Médicament qui permet d'extraire le fer de l'organisme
Chromosome	Structure autour de laquelle l'ADN est enroulé; ils se trouvent dans le noyau cellulaire
Cytogénétique	Examen des chromosomes
Cytopénie	Déficit en cellules sanguines
Dysplasie	Schéma anormal de croissance et de maturation
EPO	Erythropoïétine = hormone qui régule la production de globules rouges
Génétique	Héréditaire
Globules rouges	Utilisés pour la transfusion
Hématocrite	Quantité de globules rouges par rapport au volume sanguin total
Hématologue	Médecin interniste ayant des connaissances spécifiques du traitement des maladies sanguines
Hématopoïèse	Processus de production du sang
Hémoglobine	Protéine qui se trouve dans le globule rouge et qui assure le transport de l'oxygène
Leucémie	Affection maligne caractérisée par un excès de globules blancs
LMA	Leucémie myéloïde aigüe
LMMC	Leucémie Myélomonocytaire Chronique
Médiane	Moyenne
Monocyte	Type de globule blanc; appartient au groupe myéloïde
Mutation	Changement/erreur dans l'ADN
Myéloïde	Terme utilisé pour certains types de cellules sanguines (myéloïde versus lymphoïde)
Neutropénie	Déficit en granulocytes neutrophiles
Plaquette sanguine	Petite particule cellulaire qui joue un rôle central dans la coagulation sanguine
SMD	Myélodysplasie/syndrome myélodysplasique
Symptôme	Phénomène physique ou mental causé par une maladie
Thérapie	Traitement
Thrombocytopénie	Carence plaquettaire
Traitement de support	Aussi appelé "soins de support"

BHS
Belgian Hematology Society

Bristol Myers Squibb™

Décembre 2021 Stef Meers, MD, PhD AZ KLINA – UZA

HE-BE-2200076 May 2022