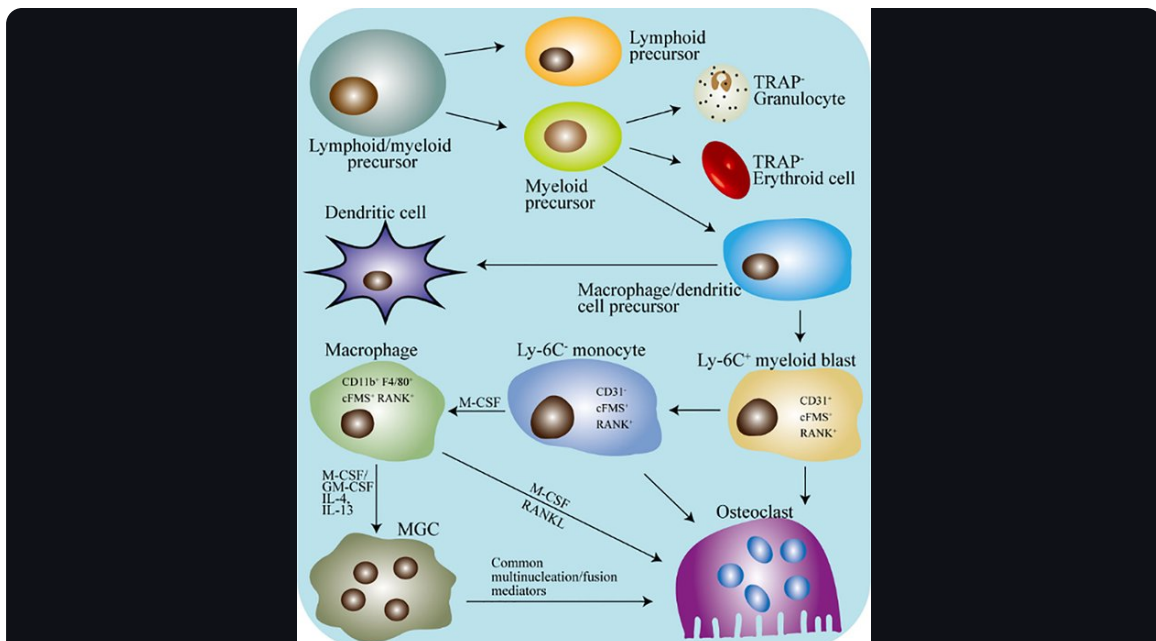


Généralités — définition et physiopathologie



Les SMD résultent d'une hématopoïèse clonale inefficace : la moelle est riche mais produit des cellules dysplasiques qui meurent en excès par apoptose intramédullaire, aboutissant à des cytopénies sanguines périphériques.

Wikimedia Commons (CC)

- Groupe hétérogène de néoplasies myéloïdes clonales caractérisées par une dysplasie d'une ou plusieurs lignées et un risque variable de transformation en LAM.
- Paradoxe physiopathologique : moelle normo- ou hypercellulaire mais cytopénies périphériques, par excès d'apoptose des précurseurs dysplasiques (hématopoïèse inefficace).
- Accumulation progressive de mutations somatiques dans les cellules souches hématopoïétiques, souvent précédée d'une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP).

#002

Épidémiologie et facteurs de risque



Les SMD touchent avant tout le sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic autour de 70-75 ans et une nette prédominance masculine.

Wikimedia Commons (CC)

- Incidence augmentant fortement avec l'âge : rare avant 50 ans, jusqu'à 30-50 cas/100 000/an après 80 ans.
- Formes secondaires (SMD post-chimiothérapie/radiothérapie) : après agents alkylants (délai 5-7 ans, souvent avec anomalies du chromosome 5/7) ou inhibiteurs de topo-isomérase II (délai plus court, translocations 11q23).
- Facteurs de risque : exposition au benzène et solvants, tabagisme, syndromes de prédisposition germinale (mutations GATA2, DDX41, syndrome de Fanconi).
- Toujours rechercher une cause carencielle ou toxique réversible (B12, folates, cuivre, alcool, médicaments) avant de retenir un SMD primitif.

#003

Présentation clinique



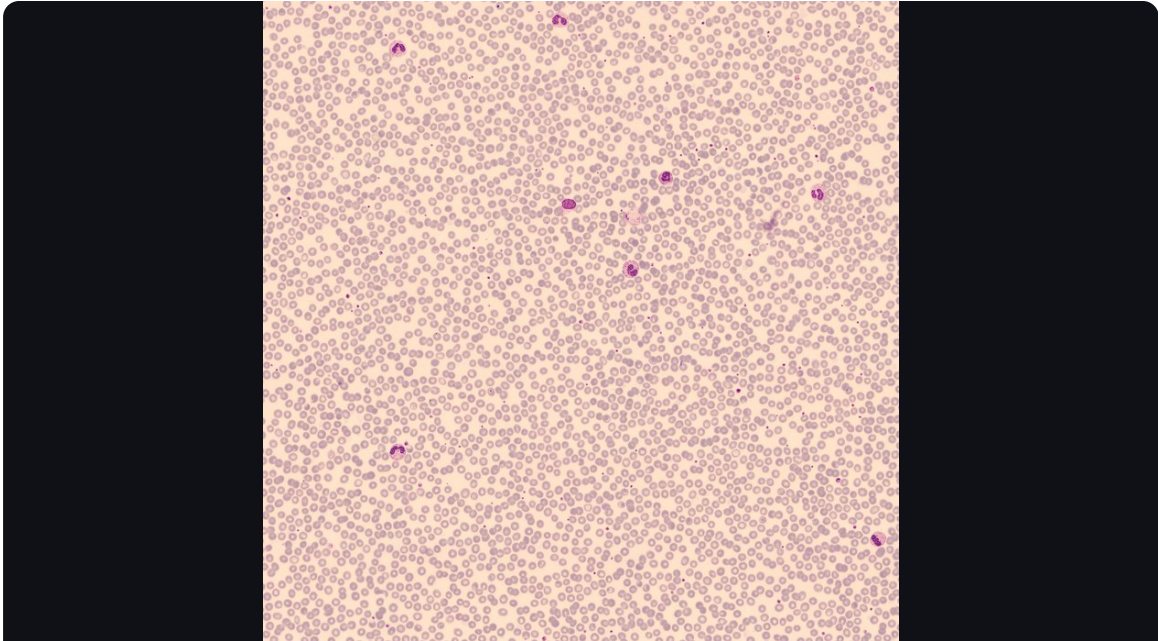
Le tableau clinique traduit directement les cytopénies : asthénie et pâleur (anémie), infections à répétition (neutropénie), ecchymoses et purpura (thrombopénie).

Wikimedia Commons (CC)

- Découverte fortuite fréquente sur un hémogramme systématique (30-50 % des cas), chez un patient parfois asymptomatique.
- Anémie macrocytaire ou normocytaire arégénérative quasi constante — motif de consultation le plus fréquent (asthénie, dyspnée d'effort).
- Manifestations auto-immunes et inflammatoires associées possibles (vascularite, polychondrite, syndrome de Sweet) — 10 à 20 % des patients.
- Splénomégalie discrète possible mais peu marquée (contrairement aux syndromes myéloprolifératifs) ; son absence n'exclut pas le diagnostic.

#004

Diagnostic biologique — hémogramme et frottis



Le frottis sanguin oriente le diagnostic : neutrophiles hyposegmentés (pseudo-Pelger-Huët), hypogranulaires, macrocytose des hématies, plaquettes géantes ou hypogranulaires.

Wikimedia Commons (CC)

- Une ou plusieurs cytopénies au diagnostic : anémie (90 %), neutropénie (50 %), thrombopénie (25-50 %) ; bicytopénie ou pancytopenie fréquentes dans les formes évoluées.
- Dysgranulopoïèse : polynucléaires hyposegmentés ou hypersegmentés, hypogranulaires, corps de Döhle.
- Dismégacaryopoïèse : plaquettes géantes, agranulaires ; micromégacaryocytes à la moelle.
- Bilan de première intention systématique avant tout diagnostic de SMD : B12, folates, ferritine, TSH, bilan hépatique, sérologies virales, EPP — pour éliminer les diagnostics différentiels.

#005

Myélogramme et morphologie médullaire



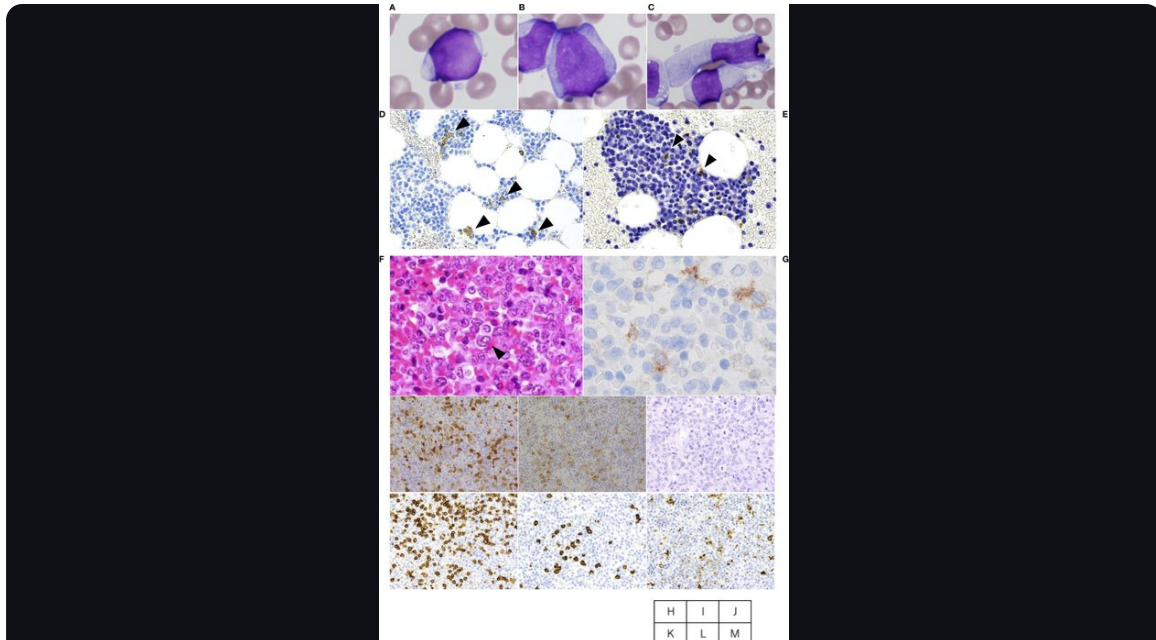
Le myélogramme est indispensable : il permet le compte des blastes, la recherche de sidéroblastes en couronne (coloration de Perls) et l'évaluation de la dysplasie sur au moins 200 cellules par lignée.

Wikimedia Commons (CC)

- Moelle habituellement riche (normo- ou hypercellulaire) contrastant avec les cytopénies périphériques ; formes hypoplasiques plus rares (diagnostic différentiel : aplasie médullaire).
- Dysplasie retenue si $\geq 10\%$ des cellules d'une lignée présentent des anomalies morphologiques significatives, évaluée sur au moins 200 cellules myéloïdes et 30 mégacaryocytes.
- Coloration de Perls systématique : sidéroblastes en couronne ($\geq 15\%$, ou $\geq 5\%$ si mutation SF3B1) définissant les formes avec sidéroblastes en couronne.
- Comptage précis du pourcentage de blastes médullaires — élément pronostique majeur et critère de classification (seuils à 5 %, 10 %, 20 %).

#006

Classification OMS 2022

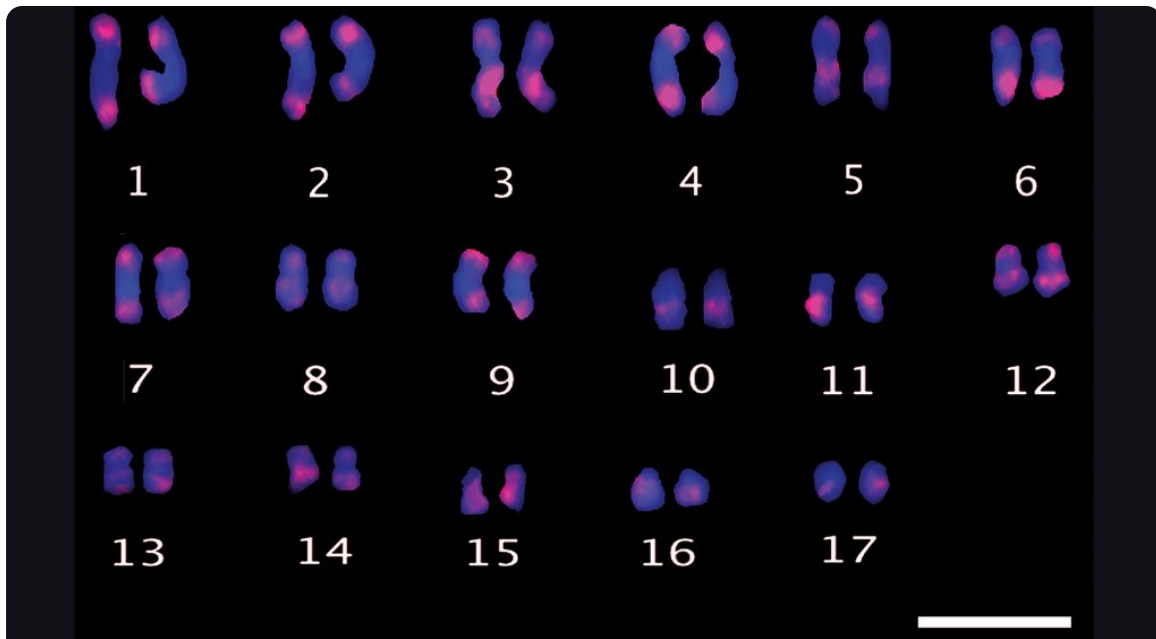


La classification OMS 2022 distingue les SMD définis par leur génétique (délétion 5q isolée, mutation SF3B1) des formes définies morphologiquement, et sépare les formes à blastes faibles des formes à excès de blastes.

Wikimedia Commons (CC)

- MDS-5q : délétion 5q isolée ($\pm$ une anomalie additionnelle hors monosomie 7/del7q), pronostic favorable, réponse spécifique au lénalidomide.
- MDS-SF3B1 : mutation SF3B1 sans excès de blastes ni del(5q)/monosomie 7, associée aux sidéroblastes en couronne, pronostic généralement favorable.
- MDS-LB (low blasts) : blastose médullaire $< 5 \%$ et sanguine $< 2 \%$, regroupant les anciennes formes avec dysplasie uni/multilignée.
- MDS-IB1/IB2 (increased blasts) : blastes médullaires 5-9 % (IB1) ou 10-19 % (IB2) — continuum pronostique se rapprochant de la LAM au-delà de 20 %.

Cytogénétique et biologie moléculaire



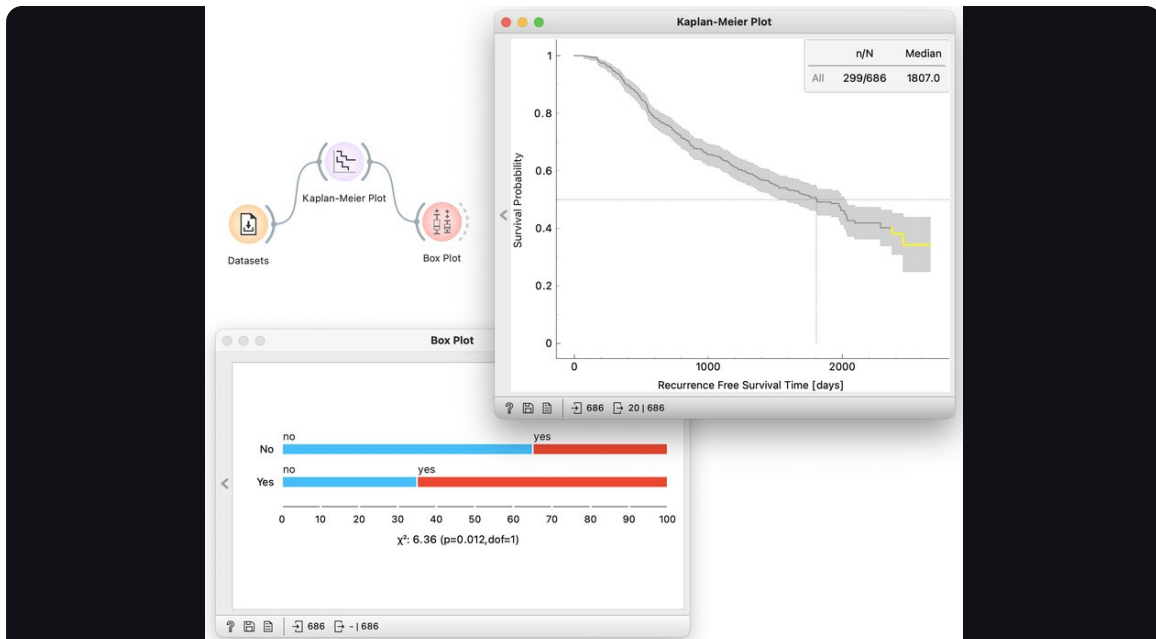
Le caryotype médullaire et le séquençage haut débit (NGS) d'un panel de gènes myéloïdes sont systématiques : ils affinent le diagnostic, orientent le pronostic et guident certains choix thérapeutiques.

Wikimedia Commons (CC)

- Anomalies cytogénétiques retrouvées chez 40-50 % des patients ; del(5q), trisomie 8, del(20q), -Y de pronostic favorable ; monosomie 7/del(7q), caryotype complexe (≥ 3 anomalies) de pronostic défavorable.
- Mutations les plus fréquentes : SF3B1, TET2, ASXL1, SRSF2, DNMT3A, RUNX1, TP53 — plus de 80 % des SMD portent au moins une mutation somatique détectable.
- TP53 muté (surtout multi-hit) = facteur de très mauvais pronostic indépendant, associé à la chimiorésistance et à un caryotype complexe.
- Le NGS aide aussi à distinguer une hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) d'un authentique SMD lorsque la cytopénie ou la dysplasie sont limites.

#008

Score pronostique IPSS-R / IPSS-M



L'IPSS-R combine cytogénétique, pourcentage de blastes et sévérité des cytopénies en 5 groupes de risque ; l'IPSS-M y intègre les données moléculaires pour affiner encore la prédiction.

Wikimedia Commons (CC)

- IPSS-R : 5 catégories cytogénétiques + % blastes médullaires + Hb, plaquettes, PNN → 5 groupes (très bas à très haut risque), survie médiane de 8,8 ans à 0,8 an.
- IPSS-M (2022) : ajoute jusqu'à 31 gènes mutés au calcul, reclassant environ la moitié des patients par rapport à l'IPSS-R — devenu la référence pour les essais cliniques.
- Score utilisé pour dichotomiser la prise en charge : bas risque (surveillance, traitement des cytopénies) versus haut risque (traitement intensif, allogreffe).

#009

Diagnostics différentiels



De nombreuses causes réactionnelles miment une dysplasie médullaire : carences vitaminiques, toxiques, infections virales, médicaments — à éliminer systématiquement avant de conclure à un SMD.

Wikimedia Commons (CC)

- Carences vitaminiques (B12, folates, cuivre) et intoxication éthylique chronique : dysplasie réversible après correction, ne pas biopsier trop tôt.
- Causes médicamenteuses : chimiothérapies récentes, mycophénolate, certains antirétroviraux — dysplasie toxique transitoire.
- Infections virales (VIH, parvovirus B19, CMV) et hémopathies associées (LMMC, aplasie médullaire, HPN) à distinguer par le contexte clinique et l'immunophénotypage.
- La leucémie myélomonoocytaire chronique (LMMC) est classée à part (syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif) : monocytose sanguine > 0,5 G/L associée persistant $\geq$ 3 mois.

#010

Prise en charge des formes de bas risque



Dans les formes de bas risque, l'objectif est de traiter les cytopénies symptomatiques : agents stimulant l'érythropoïèse en première ligne de l'anémie, transfusions itératives si échec.

Wikimedia Commons (CC)

- Abstention thérapeutique avec surveillance simple si cytopénies asymptomatiques et peu profondes — pas de traitement « pour traiter le chiffre ».
- Anémie symptomatique : agents stimulant l'érythropoïèse (EPO, darbépoétine) en 1ère ligne si EPO endogène basse et besoins transfusionnels limités.
- Lénalidomide : traitement de référence du MDS-5q transfusion-dépendant, taux d'indépendance transfusionnelle élevé (60-70 %).
- Luspatercept : agent piègeur de ligands TGF- β , indiqué dans l'anémie des MDS-SF3B1 en échec des ESA, alternative avant recours transfusionnel chronique.

#011

Prise en charge des formes de haut risque



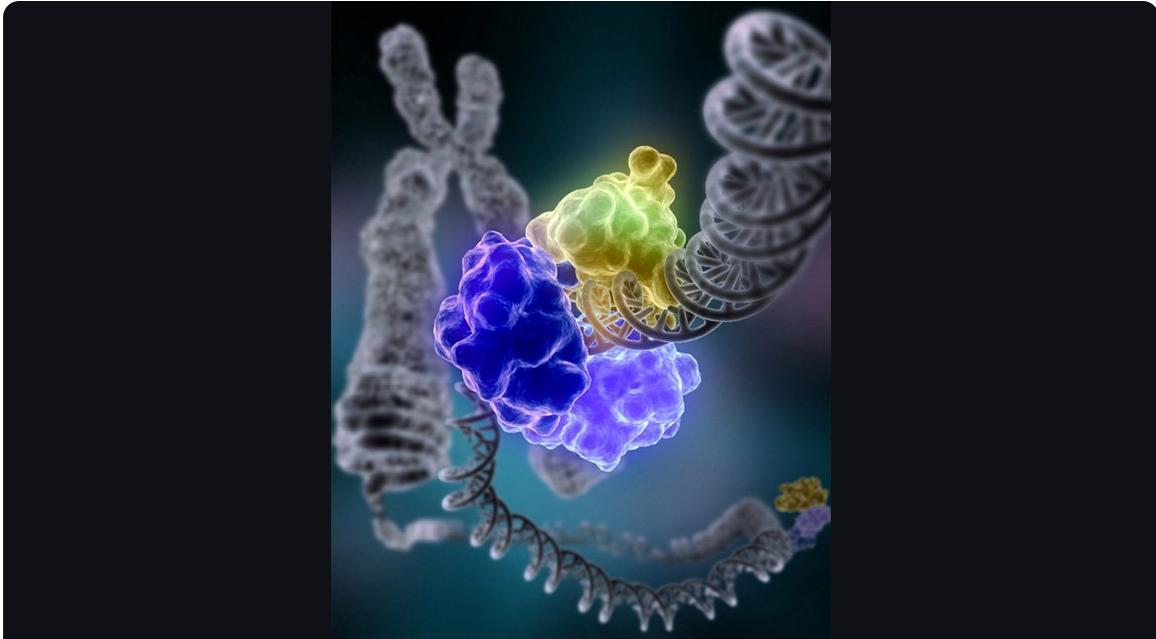
Les formes de haut risque nécessitent une prise en charge active visant à retarder la transformation en LAM : agents hypométhylants, chimiothérapie intensive ou allogreffe selon l'âge et le terrain.

Wikimedia Commons (CC)

- Objectif thérapeutique : retarder la progression vers la LAM et prolonger la survie — l'allogreffe reste le seul traitement potentiellement curatif.
- Agents hypométhylants (azacitidine, décitabine) en traitement de référence chez les patients non éligibles à l'allogreffe immédiate, en cures répétées jusqu'à progression.
- Chimiothérapie intensive de type LAM envisagée chez le sujet jeune en bon état général, notamment en pont vers l'allogreffe.
- Discussion systématique en RCP hématologique de l'indication d'allogreffe dès le haut risque confirmé, sans attendre la transformation leucémique.

#012

Agents hypométhylants et traitements ciblés



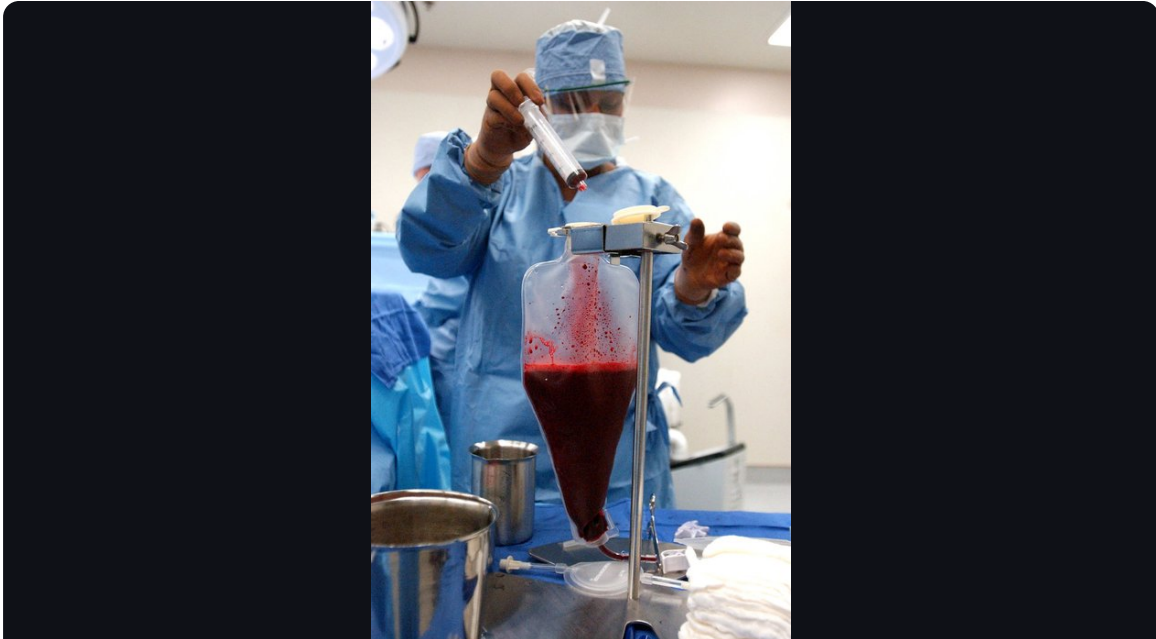
Les agents hypométhylants agissent en réactivant l'expression de gènes suppresseurs de tumeur silencés par hyperméthylation, tandis que les thérapies ciblées visent des anomalies moléculaires spécifiques (IDH1/2, FLT3).

Wikimedia Commons (CC)

- Azacitidine et décitabine : réponse hématologique dans 40-60 % des cas, délai de réponse pouvant nécessiter 4 à 6 cycles avant d'évaluer l'efficacité.
- Inhibiteurs d'IDH1/IDH2 (ivosidénib, énasidénib) disponibles en option ciblée chez les patients porteurs de la mutation correspondante, en rechute ou en association.
- Essais cliniques en cours associant hypométhylants et agents ciblés (venetoclax, magrolimab) pour améliorer les taux de réponse dans les formes à haut risque.
- Surveillance biologique rapprochée sous hypométhylants : NFS toutes les 1-2 semaines en début de traitement, risque de cytopénies transitoires majorées.

#013

Allogreffe de CSH dans les SMD



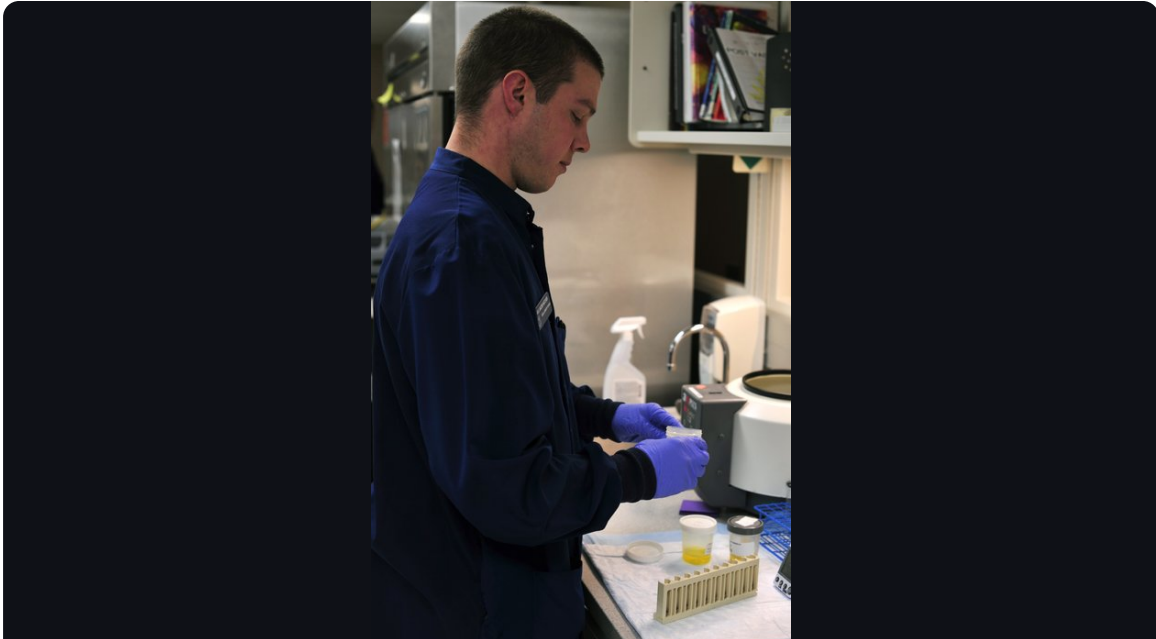
L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement à visée curative des SMD, réservée aux formes de haut risque et aux patients en état de la supporter.

Wikimedia Commons (CC)

- Indication portée par le score pronostique (IPSS-R/M haut risque), l'âge physiologique, les comorbidités (score HCT-CI) et la disponibilité d'un donneur compatible.
- Conditionnement atténué (RIC) privilégié après 60-65 ans pour réduire la toxicité, au prix d'un risque de rechute légèrement supérieur au conditionnement myéloablatif.
- Réduction de la charge blastique par hypométhylants ou chimiothérapie avant greffe si excès de blastes, pour optimiser les chances de succès.
- Complications principales à surveiller : maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë et chronique, rechute, infections opportunistes en période d'immunosuppression.

#014

Suivi et transformation en LAM



La transformation en leucémie aiguë myéloblastique, définie par un taux de blastes ≥ 20 %, est le principal événement à surveiller au cours du suivi et conditionne souvent un changement de stratégie thérapeutique.

Wikimedia Commons (CC)

- NFS régulière (fréquence adaptée au risque et au traitement) pour détecter précocement une aggravation des cytopénies ou une hyperleucocytose.
- Myélogramme de contrôle en cas de modification clinique ou biologique évocatrice de progression, pour réévaluer le pourcentage de blastes et le caryotype.
- Risque de transformation variable selon le score pronostique : de moins de 5 % à 10 ans dans les formes très bas risque à plus de 50 % à 2 ans dans les formes très haut risque.
- Éducation du patient sur les signes d'alerte (fièvre, saignements, asthénie majorée) et prise en charge multidisciplinaire (hématologue, gériatre, médecin traitant).