

Myélodysplasie du sang au myélogramme, Nouvelles classifications, nouveaux traitements, quels changements pour la NFS et le myélogramme?

C. Ferrero

Laboratoire d'Hématologie Hôpital Pasteur CHU de Nice

JFBM Antibes 11 octobre 2023

Définition SMD / néoplasies myélodysplasiques

Néoplasie hématologique clonale caractérisée par:

- **Cytopénie(s)** inexpliquées persistante(s)
- **Dysplasie(s)** morphologique(s)
- Capacité à évoluer vers l'insuffisance médullaire ou une **leucémie aigue myéloïde**

NB: pour la clarté de l'exposé, SMD pédiatriques non traités.

Définition SMD, CHIP, ICUS, IDUS, et CCUS

	SMD	CHIP 	ICUS	IDUS	CCUS
Cytopénie(s) Inexpliquée(s) >4 mois	+	-	+	-	+
Dysplasie(s) > 10%	+	-	-	+	-
Mutation(s) Cytogénétique conventionnelle ou FISH ou séquençage VAF ≥ 2%	+ dans 85% des cas	+	-	-	+

CHIP: clonal hematopoïesis of indetermined potential

ICUS: idiopathic **cytopenia** of unknown significance

IDUS: idiopathic **dysplasia** of unknown significance

CCUS: clonal **cytopenia** of unknown significance

Cytopénies

1. Valeurs seuils définies par l'ICC 2022 pour le diagnostic de cytopénie:

Hb < 12g/dl chez la femme et < 13g/dl chez l'homme
 Plaquettes < 150G/L
 PNN < 1,8G/L

2. Valeurs seuils définies par l'IPSS-R (valeur pronostique)

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogénétique	Très bien	—	Bon	—	Intermédiaire	Pauvre	Très médiocre
BM, %	≤ 2	—	> 2 % - < 5 %	—	5%-10%	> 10 %	—
Hémoglobine	≥ 10	—	8- < 10	< 8	—	—	—
Plaquettes	≥ 100	50-< 100	< 50	—	—	—	—
ANC	≥ 0,8	< 0,8	—	—	—	—	—

Arber DA. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228
 P. Greenberg. Blood 2012; 120(12):2454-2465.

Cytopénies inexpliquées persistantes : anémie

- Persistance > 4 mois (ICC 2022)
- Inexpliquée: éliminer une pathologie non clonale avec retentissement hématologique
- **Anémie** signe cardinal:
 - Anémie macrocytaire ou normocytaire plus rarement microcytaire, non régénérative mais formes avec pseudo réticulocytose
 - ↑ fréquence anémie après 50 ans 20% d'anémie après 85 ans
 - Risque de sous estimer ou de sur estimer le diagnostic de MDS

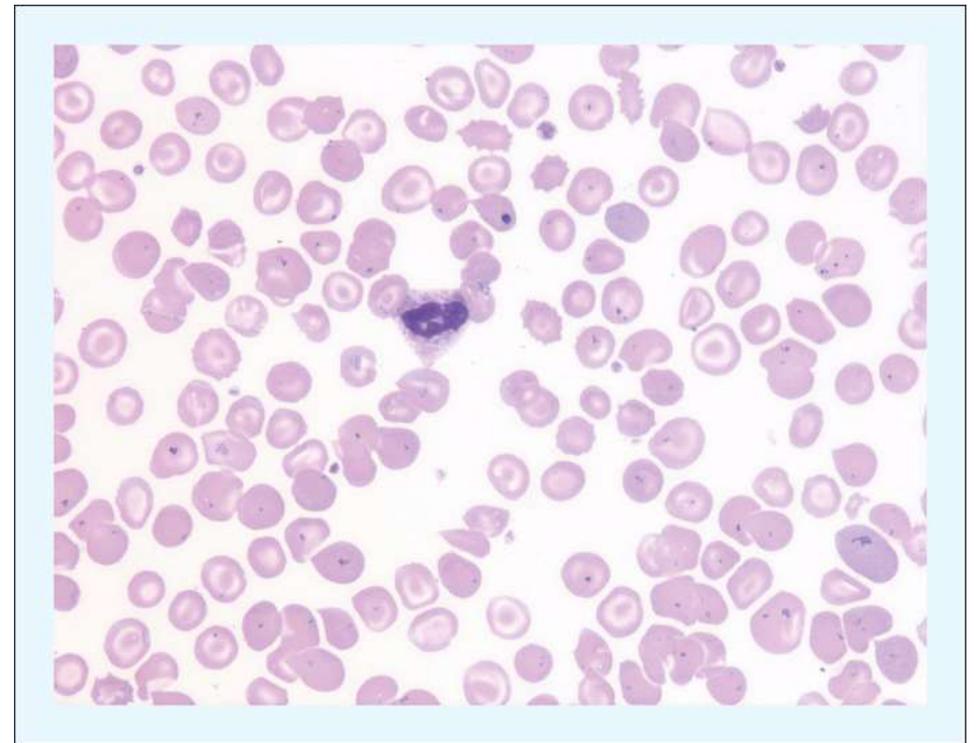
Diagnostic sur **cytopénie + dysplasie** en fonction de la **cytogénétique** et de la concertation clinico-biologique (**RCP**)

Cytopénies inexpliquées persistantes

- **Leucopénie et thrombopénie** souvent associées à l'anémie
- **Eosinophilie** PNEO > 0,35 G/L et basophilémie > 0,25 G/L: facteur de survie péjoratif
- **Thrombocytose** (plaquettes > 400 G/L) dans MDS, rechercher
 - Sidéroblastes en couronne: mutation **SF3B1** dans 80% des cas
 - Mégacaryocytes hypolobés et **Del5q**: délétion interstitielle isolée en 5q12-14 ou 5q31-33
 - Réarrangements en **3q**: études discordantes pour la thrombocytose

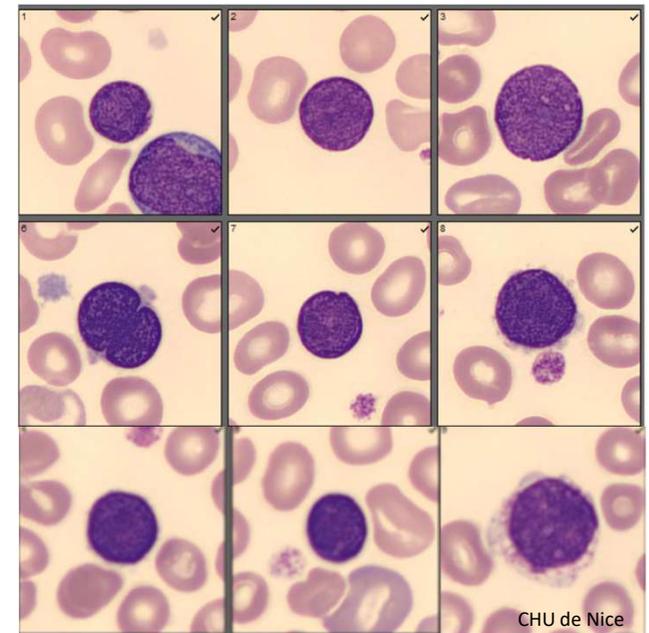
Dysplasie érythrocytaire sur frottis sanguin

- Anisocytose, dacryocytes peu spécifiques
- Macrocytose fréquente < 120fl
- Corps de Pappenheimer



Dysplasie plaquettaire sur frottis sanguin

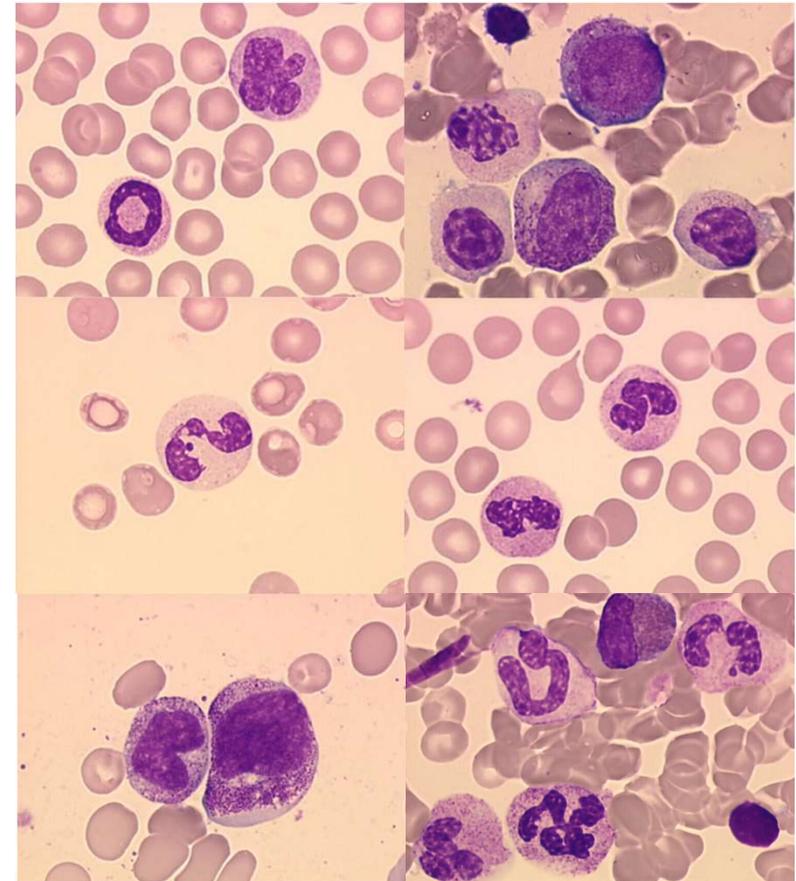
- Peu de dysplasie significative
- Possibilité de micromégacaryocytes circulants, rares dans les SMD, plus fréquents dans les formes mixtes SMD/SMP
- Ne pas oublier la correction des leucocytes lorsque le % de micromégacaryocytes modifie la valeur des GB.



SMD EB II en 2020 : Del 20q, +8, sous Vidaza depuis 2020

Dysplasie leucocytaire sur frottis sanguin

- Défaut de segmentation: pseudo Pelger-Huets ou noyaux en bissacs
- Condensation anormale de la chromatine
- Dégranulation ou hypogranularité
- Anomalies de répartition des grains, persistance de la basophilie
- En dehors de la dysplasie
 - Quantifier la monocytose
 - Quantifier la blastose

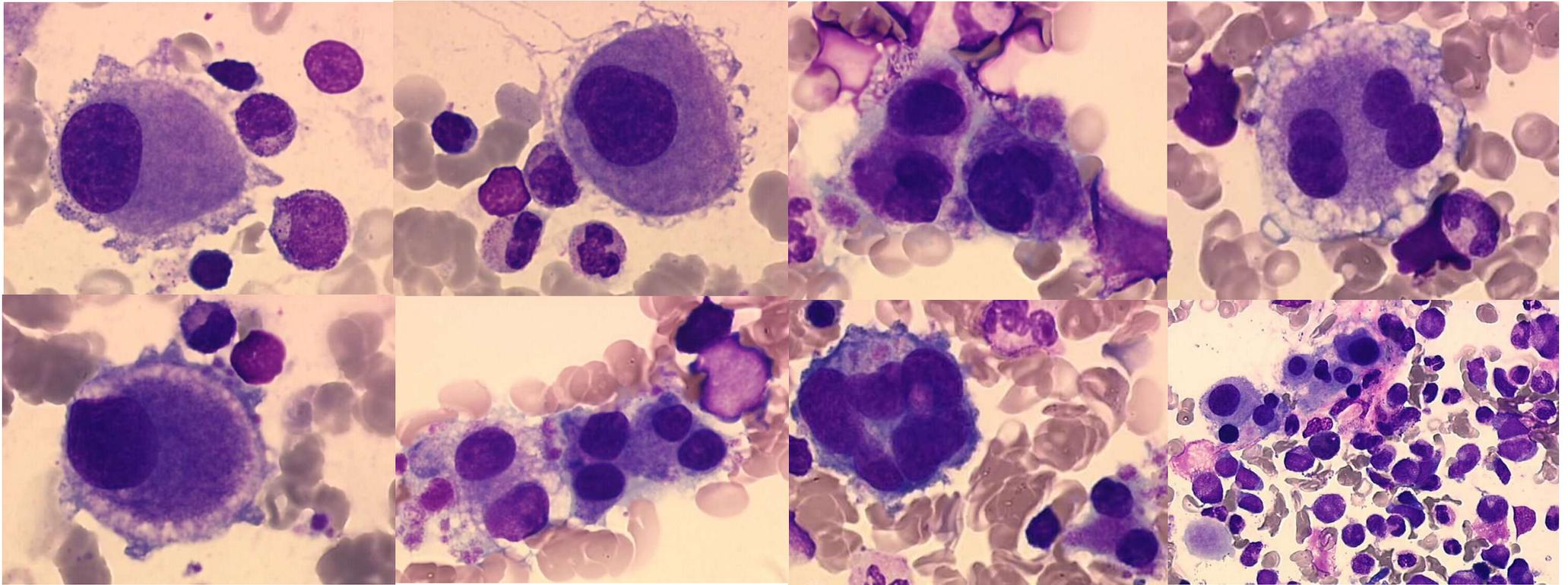


Dysplasie Médullaire

- SMD : moelle riche périphérie pauvre
- Dysplasie > 10% sur 1, 2, 3 lignées
 - Seuil à 10% pour les 3 lignées malgré une représentation très différente (nombre de mégacaryocytes > 30 pour quantifier la dysplasie)
 - Seuil à 10% sans tenir compte du caractère +/- évident et significatif des anomalies
 - Dysplasie hors SMD
 - Parvovirus B19 → érythroblastopénie avec proérythroblastes géants dystrophique
(Eur J Haematol 2000 Oct;65(4):276-8)
 - VIH → forme plus hypoplasique avec éosinophile et plasmocytose chez le VIH et sans excès de blastes (Haemophilia 2001 Jan;7(1):47-52)
 - Médicaments → immunosuppresseurs en rhumatologie, médecine interne

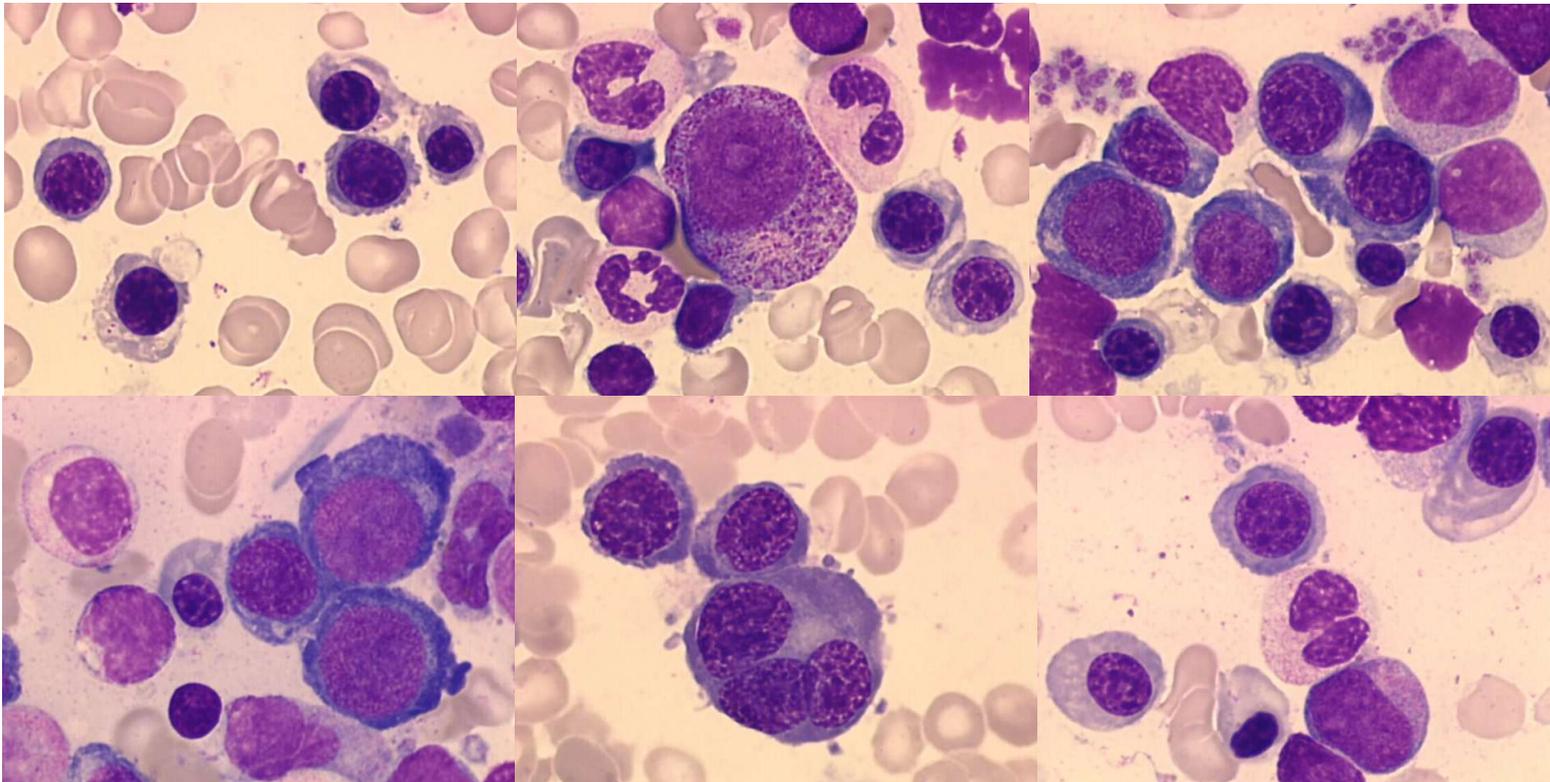
Dysmégacaryocytopoïèse

- Mégacaryocytes Hypolobés
- Micromégacaryocytes
- Mégacaryocytes aux noyaux séparés (bi-tri ou multi-nucléés)

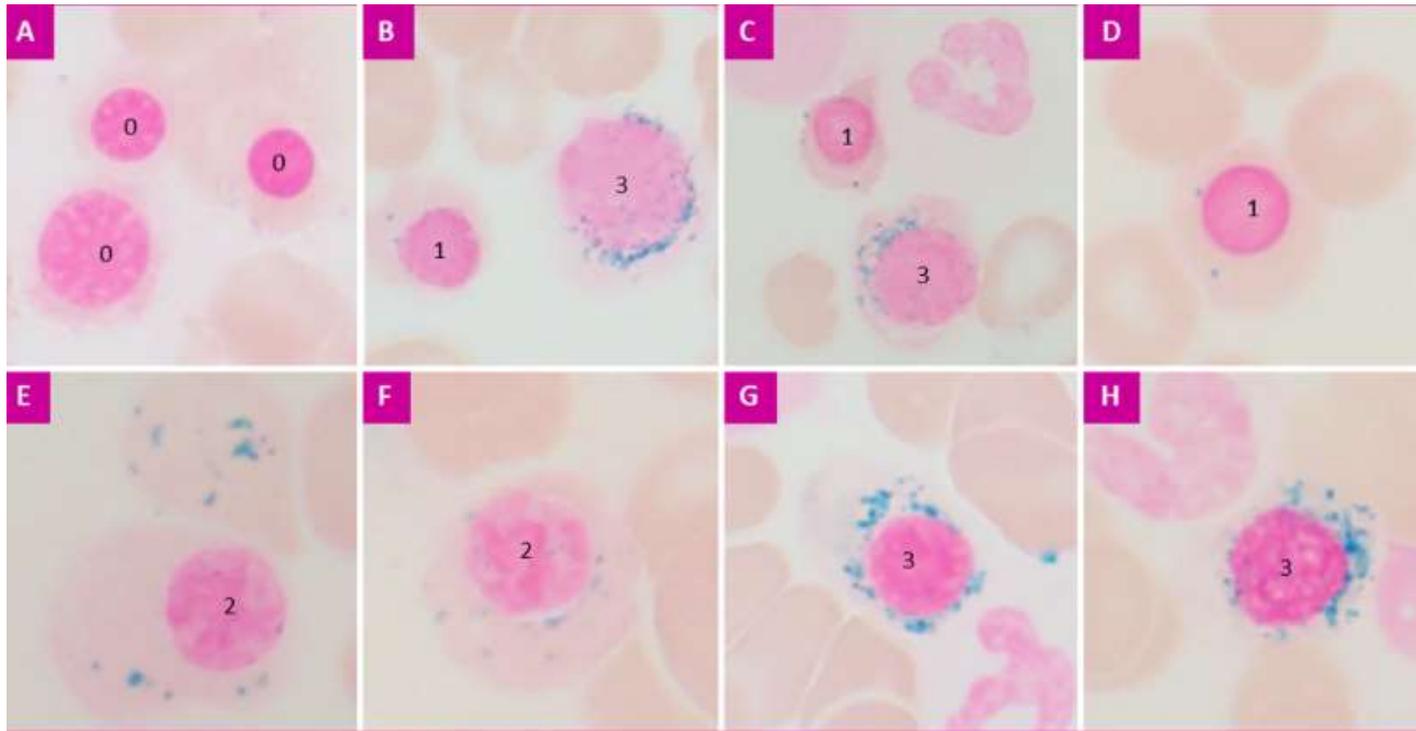


Dysérythropoïèse

- Anomalies nucléaires (irrégularités, multinucléarité, gigantisme, aspect mégaloblastoïde)
- Anomalies cytoplasmiques (défaut d'hémogloblinisation)



Dysplasie érythroblastique: perls



Type 0: absence de granules
Type 1: <5 granules
Type 2: ≥5 ou+ granules non périnucléaires
Type 3: ≥5 granules en périnucléaires
et entourant au moins 1/3 du noyau

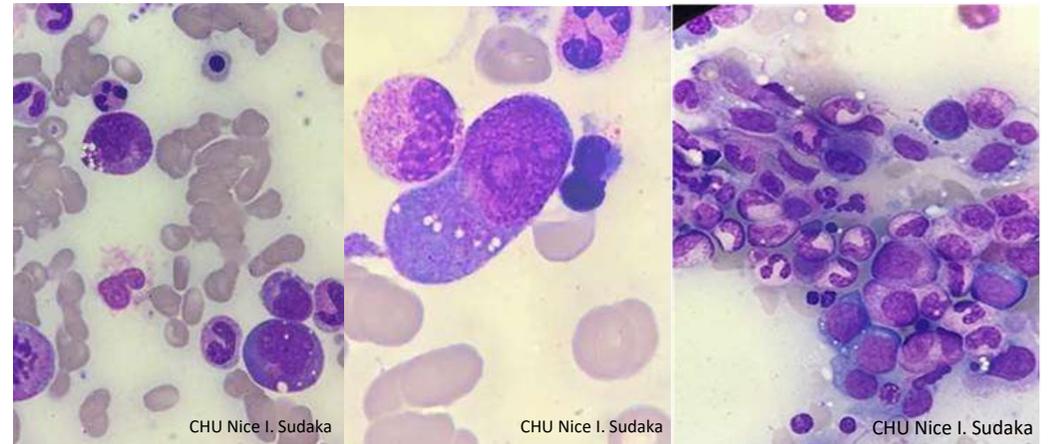
Décompte sur 100 EB minimum
Sur 200 pour les valeurs seuils de 5 et 15%

Figure 1. The different types of sideroblasts: (A): Three type 0 sideroblasts, (B,C): One type 1 and one Ring Sideroblast (or type 3), (D): One type 1 sideroblast, (E,F): One type 2 sideroblast, (G,H): One Ring Sideroblast.

Dysplasie médullaire : syndrome VEXAS

Déf: VEXAS Syndrome

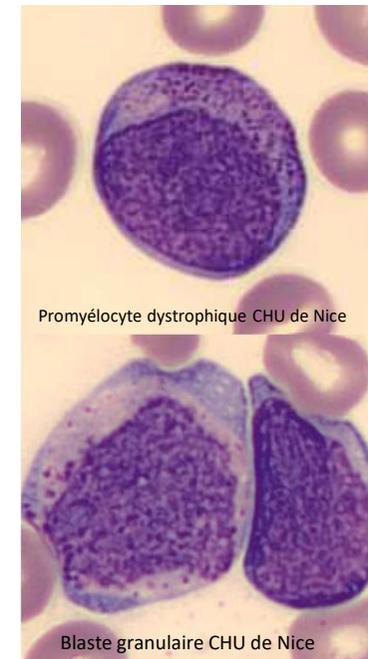
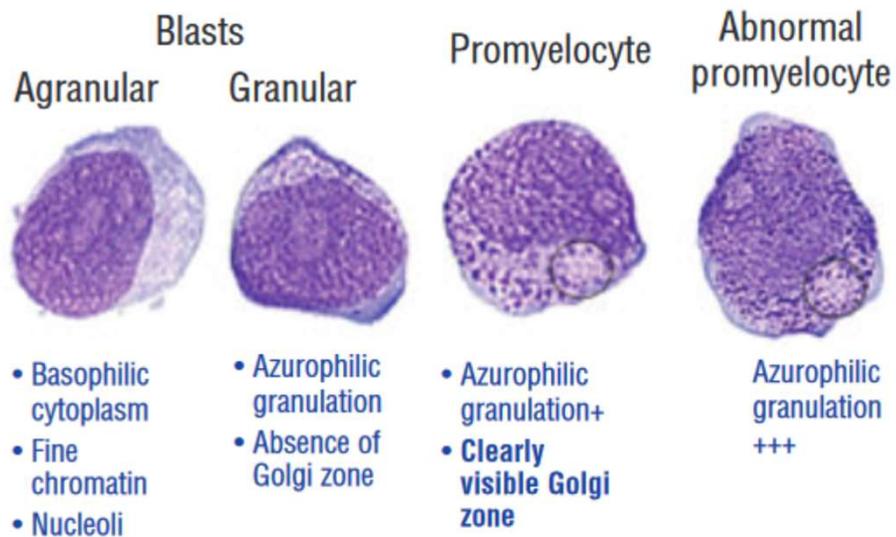
- **V**acuoles: dans progéniteurs myéloïde et EB
- **E1** enzyme: enzyme ubiquitylation
- **X** linked: mutation UBA1 codant pour enzyme1
- **A**uto-inflammatoire: + atteinte hématologique
- **S**omatic: mutations acquises



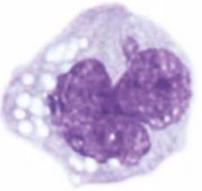
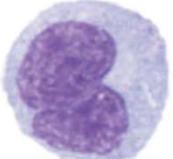
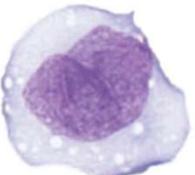
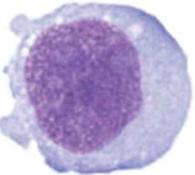
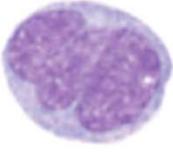
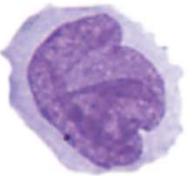
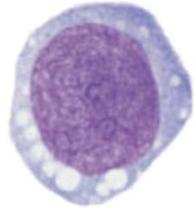
Quantification de la blastose

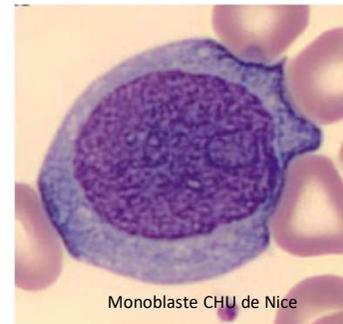
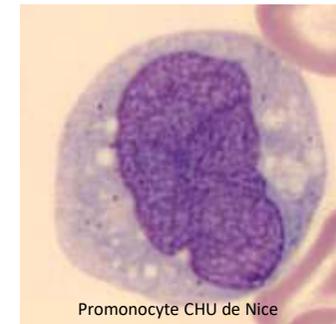
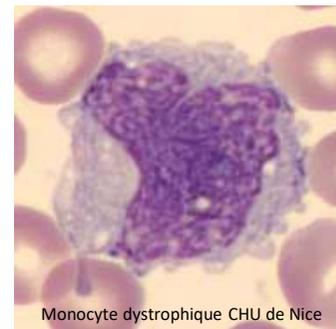
- 1. Identifier** correctement la blastose
 - Différencier les blastes des promyélocytes
 - Différencier les blastes des monocytes
- 2. Répartition** de la blastose
 - Décompte sur minimum 200 cellules
 - Appliquer les incertitudes de mesure
- 3. Interprétation** de la blastose selon les classifications
 - OMS 2022
 - ICC 2022

Quantification de la blastose: blaste ou promyélocyte?



Quantification de la blastose blaste ou monocyte?

Monocyte	Immature	Promonocyte	Monoblast
			
			



Nb: Promonocytes et monoblastes inclus dans la blastose

Quantification de la blastose: IM

Répartition de la blastose:

- Comptage ≥ 200 cellules au minimum, pour les valeurs seuils (5%, 10%, 20%) un décompte sur 500 éléments minimum est nécessaire
- Quantifier la blastose sur le frottis le plus riche et la zone la plus riche:

Valeur de la **borne supérieure** de l'IC95% du % de cellules anormales rendu
en fonction du nombre total de cellules comptées et du % de cellules anormales

% cellules	Nb de cellules n=200	Nb de cellules n=500
5%	8,02 %	6,91 %
10%	14,16 %	12,63%
20	25,54 %	23,51 %

Valeur de la **borne inférieure** de l'IC95% du % de cellules anormales rendu
en fonction du nombre total de cellules comptées et du % de cellules anormales

% cellules	Nb de cellules n=200	Nb de cellules n=500
5%	1,98 %	3,09%
10%	5,84%	7,37%
20	14,46	16,49%

Valeurs seuils blastose OMS 2022

Table 3. Classification and defining features of myelodysplastic neoplasms (MDS).

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
<u>MDS with defining genetic abnormalities</u>			
MDS with low blasts and isolated <u>5q</u> deletion (MDS-5q)	<5% BM and <2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and <u>SF3B1</u> mutation ^a (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	<i>SF3B1</i>
MDS with biallelic <u>TP53</u> inactivation (MDS-biTP53)	<20% BM and PB	Usually complex	Two or more <i>TP53</i> mutations, or 1 mutation with evidence of <i>TP53</i> copy number loss or cnLOH
<u>MDS, morphologically defined</u>			
MDS with <u>low blasts</u> (MDS-LB)	<5% BM and <2% PB		
MDS, <u>hypoplastic</u> ^b (MDS-h)			
MDS with <u>increased blasts</u> (MDS-IB)			
MDS-IB1	5–9% BM or 2–4% PB		
MDS-IB2	10–19% BM or 5–19% PB or Auer rods		
MDS with <u>fibrosis</u> (MDS-f)	5–19% BM; 2–19% PB		

^aDetection of ≥15% ring sideroblasts may substitute for *SF3B1* mutation. Acceptable related terminology: MDS with low blasts and ring sideroblasts.

^bBy definition, ≤25% bone marrow cellularity, age adjusted.

BM bone marrow, PB peripheral blood, cnLOH copy neutral loss of heterozygosity.

Valeurs seuils blastose ICC 2022

Table 20. Myelodysplastic syndromes (MDS) and myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia (MDS/AML)

	Dysplastic lineages	Cytopenias	Cytoses*	BM and PB Blasts	Cytogenetics†	Mutations
MDS with mutated SF3B1 (MDS-SF3B1)	Typically ≥1‡	≥1	0	<5% BM <2% PB	Any, except isolated del(5q), -7/del(7q), abn3q26.2, or complex	SF3B1 (≥ 10% VAF), without multi-hit TP53, or RUNX1
MDS with del(5q) [MDS-del(5q)]	Typically ≥1‡	≥1	Thrombocytosis allowed	<5% BM <2% PB§	del(5q), with up to 1 additional, except -7/del(7q)	Any, except multi-hit TP53
MDS, NOS without dysplasia	0	≥1	0	<5% BM <2% PB§	-7/del(7q) or complex	Any, except multi-hit TP53 or SF3B1 (≥ 10% VAF)
MDS, NOS with single lineage dysplasia	1	≥1	0	<5% BM <2% PB§	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit TP53; not meeting criteria for MDS-SF3B1
MDS, NOS with multilineage dysplasia	≥2	≥1	0	<5% BM <2% PB§	Any, except not meeting criteria for MDS-del(5q)	Any, except multi-hit TP53; not meeting criteria for MDS-SF3B1
MDS with excess blasts (MDS-EB)	Typically ≥1‡	≥1	0	5-9% BM, 2-9% PB§	Any	Any, except multi-hit TP53
MDS/AML	Typically ≥1‡	≥1	0	10-19% BM or PB	Any, except AML-defining¶	Any, except NPM1, bZIP CEBPA or TP53

*Cytoses: Sustained white blood count $\geq 13 \times 10^9/L$, monocytosis ($\geq 0.5 \times 10^9/L$ and $\geq 10\%$ of leukocytes) or platelets $\geq 450 \times 10^9/L$; thrombocytosis is allowed in MDS-del(5q) or in any MDS case with inv(3) or t(3;3) cytogenetic abnormality.

†BCR-ABL1 rearrangement or any of the rearrangements associated with myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions exclude a diagnosis of MDS, even in the context of cytopenia.

‡Although dysplasia is typically present in these entities, it is not required.

§Although 2% PB blasts mandates classification of an MDS case as MDS-EB, the presence of 1% PB blasts confirmed on 2 separate occasions also qualifies for MDS-EB.

||For pediatric patients (<18 y), the blast thresholds for MDS-EB are 5% to 19% in BM and 2% to 19% in PB, and the entity MDS/AML does not apply.

¶AML-defining cytogenetics are listed in the AML section.

Comparaison OMS et ICC

<p>OMS 2022:MDS –LB (MDS with low blasts)</p> <p><Blastes Mo 5% < 2% Blastés sang</p>	<p>OMS 2022: MDS –IB1 (MDS with increased blasts)</p> <p>5-9% Blastés Mo 2% -4% Blastés sang</p>	<p>OMS 2022: MDS –IB2</p> <p>10-19% Blastés Mo ou 5-19% Blastés sang ou corps d'Auer Sauf si anomalies génétiques définissant une LAM à 10% de blastés</p>
<p>ICC 2022:MDS sans excès de blastés</p> <p><Blastés Mo 5% < 2% Blastés sang</p>	<p>ICC 2022: MDS –EB (MDS with excess blasts)</p> <p>5-9% Blastés Mo 2% -9% Blastés sang</p>	<p>ICC 2022: MDS/LAM</p> <p>10-19% Blastés Mo ou sang Sauf si anomalies génétiques définissant une LAM à 10% de blastés</p>

Protocoles disponibles au CHU de Nice pour les MDS

SMD	Faible risque	<i>1^{ère} ligne</i>	KER050-MD-201 : Nouvel inhibiteur du TGF-beta pour les SMD RS+ transfusion dépendant
		<i>2^{ème} ligne</i>	COMBOLA : Luspatercept + EPO pour les SMD RS- EPO R/R KER050-MD-201 : Nouvel inhibiteur du TGF-beta pour les SMD RS+ et RS- ET LMMC EPO R/R transfusion dépendant FORTITUDE : Etavopivat dans les SMD en échec d'EPO
	Haut risque	<i>1^{ère} ligne</i>	SELECT-MDS-SY-1425-301 : AZA + TAMIBAROTENE pour les SMD de haut risque RARA +
		<i>2^{ème} ligne</i>	VENTOGRAFT : AZA + VEN + DLI pour les SMD en rechute après HSCT IMPRESS : Imetelstat chez les SMD haut risques en échec ou réfractaires à un traitement par agents hypométhylants

Modifications des réponses avec les nouvelles thérapeutiques

- **CR** (rémission complète): 0 blastes sang, Blastos MO<5%, 0 corps d'Auer, 0 infiltrat blastique extra médullaire, PNN>1G/L, Plaquettes> 100G/L, indépendance transfusionnelle
- Obtention de la CR pour les nouveaux trt pas nécessaire pour efficacité et délai pour évaluer efficacité plus long
- **Cri**: complete remission with incomplete blood recovery
- **CRp**: complete remission with incomplete platelet recovery
- **MLFS**: morphologic leukemia-free state (CR mais ou PNN< 1G/l ou PLT< 100G/L)
- **PR** Partial response (↓50% de la blastose et blastose > 5%)
- **SD**: stable disease (pas de progression ≥8 sem)
- **HI**: hematologic improvement (absence de cytopénies)
- Overall response rate: CR/Cri/CRp/PR/MLFS

Nouvelles thérapeutiques: syndrome de différenciation

- Délai de survenue: sous Ivosidénib moyenne 29 jours (de 5 à 59j) sous Enosidenib moyenne 48 jours (de 10 à 340 jours)
- Fréquence de survenue 12% , plus fréquent si blastose > 20%
- Signes cliniques: dyspnée avec hypoxie, fièvre inexplicquée, prise de poids,
- Hyperleucocytose dans 40% des cas
- Risque vital, efficacité des corticoïdes si mise en place précoce jusqu'à la disparition des symptômes.

Conclusion

- Cytopénie(s) NFS + dysplasie myélogramme : diagnostic de MDS/ CHIP-ICUS, IDUS, CCUS
- Pour la NFS, se méfier des pseudo réticulocytoses et ne pas oublier les MDS avec thrombocytose
- Dysgranulopoïèse sang+ moelle, dysérythropoïèse et dysmégacaryocytopoïèse surtout médullaires (penser au VEXAS)
- Quantification des blastes médullaires: bien identifier les promyélocytes, distinguer des blastes monocytaires des monocytes, appliquer IM
- Classification OMS et ICC: nouvelle entité SMD/LAM, LAM si blastes > 10% avec anomalies génétiques spécifiques
- Nouvelles thérapeutiques: quantifier la blastose, penser au Syndrome de différenciation