

Item313-Syndromes myélodysplasiques

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une myélodysplasie.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Guide ALD Guide affection de longue durée / HAS / 2008 - Polycopié national: Dysmyélopoïèse - SFH	- Dysmorphie = dysmyélopoïèse + IM - SMD II: RCT / toxiques / SMP / T21 - Asymptomatique ++ / Sd anémique - Anémie macrocytaire arégénérative - Myélogramme: MO riche / dysplasies - Caryotype (cytogénétique) / HLA-Rh - AR: anémie / blastes < 5% / SB < 15 - ARS: c. Perls / sidéroblastes > 15% - AREB: blastes: 5-10 (1) ou 10-20 (2) - Facteurs pronostiques (6) / IPSS (3) - Transformation en LAM / iatro / IM - Tfusion CGR phénotypés / chélateurs - Curatif: allo-greffe CSH / chimioT - Prise en charge 100% / psy / palliatif	- Eliminer une anémie évidente - Blastes > 20% = LAM - CGR phénotypés iso-rhésus - RCP / PPS - Maladie professionnelle

Généralités

Définitions

- **Dysmyélopoïèse**: anomalies morphologiques des précurseurs hématopoïétiques
- **Syndrome myélodysplasique (SMD)**
 - = **hémopathie monoclonale d'un précurseur myéloïde, entraînant**:
 - un défaut quantitatif de production → insuffisance médullaire
 - un défaut qualitatif de maturation → dysmyélopoïèse
- **Remarque**
 - !! NPC syndromes myélodysplasiques et syndromes myéloprolifératifs (SMP)
 - **pas** de prolifération monoclonale dans SMD: anomalies cytologiques seules

Epidémiologie

- SMD = hémopathie du sujet âgé: âge moyen = 70ans. Sex ratio: H > F = 1.5
- SMD **primitifs** (idiopathiques) +++ / SMD secondaires dans 15-20% des cas
- **Etiologies des SMD secondaires = ceux de LAM secondaire (cf Leucémies aiguës)**
 - **Iatrogénique**: RCT (anthracyclines / alkylants) / Tt IS (Imurel®) / cyclophosphamide
 - **Toxiques**: benzène, solvants, pesticides, tabac
 - **Hémopathies**: SMP (LMC ++ / Vaquez) / HPN (**Anémie chez l'adulte et l'enfant**)
 - **Maladies génétiques**: trisomie 21 / maladie de Fanconi (NTI)

Diagnostic

Examen clinique

- Interrogatoire
 - Terrain
 - Sujet **âgé** / homme > femme / !! rechercher une cause de SMD II:
 - → atcd de radio-chimiothérapie / exposition professionnelle
 - Signes fonctionnels
 - **Asymptomatique** le plus souvent (50% de découvertes fortuites)
 - **Syndrome d'insuffisance médullaire**
 - Syndrome anémique: pâleur / asthénie / dyspnée d'effort
 - Syndrome infectieux (possible même si PNNN normaux): fièvre / infection persistante ou récurrente
 - Syndrome hémorragique: gingivorragies, rectorragies.. (modéré)
- Examen physique
 - **Syndrome tumoral = rare**
 - En général **pas** de SMG / adénopathie / hépatomégalie
 - (sauf si borderline avec syndrome myéloprolifératif: LMMC ++)

Examens complémentaires

- Pour diagnostic positif
 - **Hémogramme avec frottis**
 - **NFS-Plaquettes et Réticulocytes :syndrome d'insuffisance médullaire**
 - Anémie fréquente: **arégénérative** / macrocytaire ++
 - Neutropénie et thrombopénie modérées et inconstantes
 - Thrombocytose: penser au syndrome 5q-
 - **Frottis: anomalies morphologiques non spécifiques**
 - Dégranulation, anisocytose, poïkilocytose, etc
 - **Ponction médullaire pour myélograme +++**
 - Moelle **riche** (ou normale) avec prédominance des lignées myéloïdes
 - Excès de blastes médullaires: > 5% (!! mais < **20%** sinon c'est une LAM)
 - **Anomalies morphologiques = dysmyélopoïèse**
 - **Dysérythropoïèse**: asynchronisme, sidéroblastes (**coloration de Perls**)
 - **Dysgranulopoïèse**: anomalies de segmentation, hypogranulation, etc.
 - **Dysmégacaryopoïèse**: micromégacaryocytes, hypo ou unilobés, etc.
 - **!! Remarque (A savoir !, cf Anémie chez l'adulte et l'enfant)**
 - Devant toute anémie normo-macrocytaire arégénérative, en 1ère intention:
 - → TSH / créatinine / hématoците / GGT-alcool / VS-CRP (« causes évidentes »)
- Pour bilan pré-thérapeutique
 - **Caryotype pour cytogénétique +++**
 - Facteur pronostique majeur +++ / anomalies fréquentes: 50% des cas
 - Pronostic: monosomie 7 (mauvais); trisomie 8 (moyen); délétion 5q (bon)
 - **Typage HLA / phénotypage érythrocytaire**
 - Typage HLA si allogreffe ou chimiothérapie intensive envisagées (+ fratrie)
 - Phénotypage érythrocytaire systématique (cf transfusions)
- **!! Examens non recommandés (HAS)**
 - Biopsie ostéo-médullaire (sauf moelle pauvre pour diagnostics ≠)
 - Immunophénotypage par cytométrie de flux (≠ LLC)

Diagnostics différentiels

- **Autres étiologies de cytopénies sans blastes (sinon LA)**
 - Anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ou Folates (B9) ++
 - Aplasie médullaire ou myélofibrose: si moelle pauvre → BOM
 - Iatrogène: chimiothérapie ++ / toxique: alcool, plomb
- **Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)**
 - Cas particulier frontière entre syndrome myélodysplasique et myéloprolifératif
 - Clinique = syndrome tumoral important: splénomégalie ++ (≠ des SMD)
 - Mais pas de chromosome philadelphia → ≠ LMC (cf **Syndromes myélodysplasiques**)

Classifications

Classification OMS

	NFS	Myélogramme
--	-----	-------------

Type de SMD	Cytopénie	Nombre de lignées dysplasiques	Blastes / sidéroblastes	
Anémie réfractaire (AR)	anémie	≥ 1	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes < 5% • Sidéroblastes < 15% 	
AR sidéroblastique (ARS)	anémie	≥ 1	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes < 5% • Sidéroblastes > 15% 	
AR avec excès de blastes	AREB-1	≥ anémie	≥ 1	• Blastes = 5-10%
	AREB-2	≥ anémie	≥ 1	• Blastes = 10-20%
Cytopénie réfractaire (CR)	cytopénie	≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes < 5% • Sidéroblastes < 15% 	
SMD avec délétion 5q	anémie	≥ 1	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes < 5% • Sidéroblastes < 15% 	
SMD non classable	cytopénie	1	• Moelle pauvre	

!! Remarque

- « cytopénie » à la NFS définie comme:
 - Hb < 10 g/dL ; P < 100 000/mm³ ; PNN < 1800/mm³
- Principales différences avec la classification FAB
 - L'AREB-t (en transformation: blastes = 20-30%) est devenu une LAM
 - La LMMC est devenue un syndrome myéloprolifératif
 - 2 nouveaux groupes: SMD5q et SMD non classable

Evolution

Complications

- Aggravation de l'insuffisance médullaire
 - Anémie = AEG / décompensation de tares / transfusion répétées..
 - Neutropénie = infections à répétition et grave +/- sepsis / infections fongiques...
 - Thrombopénie = hémorragies à répétition..
- Transformation en leucémie aiguë myéloblastique +++ (cf Leucémies aiguës)
 - Définition: taux de blastes au myélogramme > 20% (30% dans FAB) (A savoir !)
 - L'évolution naturelle d'un SMD est la leucémie aigue myéloïde
 - SMD = état pré-leucémique le plus fréquent de l'adulte !
 - Le risque dépend du type de SMD: AREB > AR > ARS > 5q
- Complications iatrogènes
 - C° des transfusions +++ : hémochromatose secondaire, allo-immunisation, etc.
 - → d'où phénotypage rhésus complet et CGR phénotypés (cf Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance.) (A savoir !)
- ...Décès: cf SMD non curables: rémission possible mais rechute toujours..

Facteurs de mauvais pronostic

- Terrain: âge élevé / tares / sexe masculin
- SMD secondaire (radio-chimiothérapie ++)
- Score pronostique = IPSS + + +, il définit la durée pour la transformation en LAM
 - Pourcentage de blastes au myélogramme
 - Nombre de lignées cytopéniques à l'hémogramme
 - Anomalies cytogénétiques (bon: 5q- / mauvais: caryotype complexe)
 - Bas risque = IPSS bas ou intermédiaire I
 - Haut risque = IPSS intermédiaire II ou élevé

Traitement

Prise en charge

- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP / PPS)
- Bilan du terrain (patient âgé..) / Bilan pré-thérapeutique
- Traitement agressifs des IPSS haut risque ++

- Bas risque : simple surveillance ou symptomatique

Tt symptomatique +++

- **Tt de l'anémie** (cf [Transfusion sanguine et produits dérivés du sang : indications, complications. Hémovigilance.](#))
 - Transfusions de CGR **itératives**: débiter selon terrain et taux d'Hb
 - En pratique: dès que patient symptomatique / !! CGR **phénotypés** (**A savoir !**)
 - +/- EPO si taux physiologique bas (à doser systématiquement)
 - **!! Mesures associées: prévention de l'hémochromatose II**
 - **Chélateur** du fer : Desferal® (desforoxamine, SC) ou Exjade® (PO)
- **Tt de la thrombopénie**
 - Transfusion de plaquettes (en général plus tardif que anémie)
- **Tt de la neutropénie**
 - Prévention: hygiène, isolement, vaccination grippe et pneumocoque, etc.
 - bi-ABT en urgence devant toute fièvre chez un neutropénique (cf [Fièvre chez un patient immunodéprimé](#))

Tt curatif (Haut risque++)

- **Allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques**
 - Pour sujet jeune (< 60ans) / SDM sévère / donneur HLA compatible
 - après rémission ou contrôle de la maladie par Chimiothérapie ou azacytidine
 - Conditionnement par chimio lourde / 50% de rémission mais toxicité +++
- **Agents déméthylants (Azacytidine) :**
 - **Peu toxiques et augmente significativement la survie et la qualité de vie**
 - **Réalisé en ambulatoire (injections sous cutanée)**
 - **Permettent des rémissions mais pas des guérisons**
- **Chimiothérapie intensive (type LAM)**
 - Pour SMD avec excès de blaste +/- cytogénétique favorable
 - Résultats décevants: rémission de 50% et ↑ survie < 10%..
 - doit si possible être suivie d'une allogreffe

Mesures associées

- Prise en charge à **100%** (ALD)
- Soutien psychologique / social
- Tt palliatifs: antalgique, etc.

Surveillance

- **Clinique**: insuffisance médullaire / syndrome tumoral (LAM)
- **Paraclinique**: NFS-P avec frottis / myélogramme
- **!! Remarque: surveillance paraclinique de transfusions itératives**
 - NFS-Plaquettes: 1x/semaine
 - RAI (pour allo-immunisation)
 - Ferritine (hémochromatose II)
 - Sérologies VIH-VHC-VHB (mais plus indispensables)

Synthèse pour questions fermées

Quel est l'examen qui permet de poser le diagnostic de syndrome myélodysplasique ?

- Ponction médullaire pour myélogramme avec étude en cytologie et cytogénétique (caryotype)

Quels sont les 3 critères composant le score IPSS (facteur pronostique majeur) ?

- Pourcentage de blastes au myélogramme
 - Nombre de cytopénies à la NFS
 - Anomalies cytogénétiques (caryotype complexe de mauvais pronostic)

Quelle est la principale complication évolutive à redouter devant un SMD ?

- Acutisation en leucémie aiguë myéloblastique

1 syndrome myélodysplasique associé à une thrombocytose ?

- Syndrome 5q-