

ITEM 316 : SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE

Syndrome myélodysplasique = hémopathie clonale fréquente chez l'adulte > 60 ans

- Découverte devant un tableau d'anémie ou fortuitement devant une ou plusieurs cytopénies sanguines
- **Anomalie de production médullaire des cellules sanguines : quantitative** (anémie, thrombopénie, neutropénie) et **qualitative** (anomalies fonctionnelles des cellules sanguines)
- **Atteinte clonale acquise de la CSH médullaire** (portant notamment sur des gènes impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage) entraînant une **apoptose** excessive responsable d'un **défait de production de cellules matures** → une ou plusieurs **cytopénies périphériques** (hématopoïèse inefficace par avortement intramédullaire)
- Incidence globale (4 cas/ 100 000hab/ an) augmente avec l'**âge** (70 cas/100 000 hab/an de 70 à 80 ans)
- Médiane d'âge au diagnostic : **65-70 ans**
- **Evolution prolongée et relativement indolente** dans 70% des cas : aggravation progressive des cytopénies
- **Evolution plus rapide et plus agressive** vers une **leucémie aiguë myéloïde** dans 30% des cas

Facteurs étiologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Primitive dans 85% des cas - Chimiothérapie : agents alkylants, analogue de purine, conditionnement d'autogreffe, ou exceptionnellement pipobroman ou azathioprine : syndrome myélodysplasique 4 à 10 ans après exposition, le plus souvent par anomalies cytogénétiques caractéristiques des chromosomes 5 et 7, souvent complexes → Inhibiteurs de topoisomérase II (anthracycline, VP16) : le plus souvent LAM non précédées d'une myélodysplasie - Toxique : benzène, tabagisme (hydrocarbures benzéniques) - Irradiation ionisante (exposition professionnelle aux radiations ionisantes, au benzène, à certains toxiques industriels et aux essais nucléaires effectués par la France de 1960 à 1995 = maladie professionnelle) - Maladie hématologique acquise : SMP, aplasie médullaire, hémoglobinurie paroxystique nocturne - Maladie constitutionnelle (1/3 des SMD de l'enfant) : trisomie 21, anémie de Fanconi, neutropénie de Kostmann, neurofibromatose 		
	Cytopénie réfractaire	<ul style="list-style-type: none"> - Simple (uni-lignée) : anémie réfractaire, thrombopénie réfractaire ou neutropénie réfractaire - Dysplasie multi-lignée 	
	Anémie réfractaire sidéroblastique	<ul style="list-style-type: none"> = 5% des SMD, médiane de survie élevée - Anémie isolée, sans blastes sanguins ni médullaires - Myélogramme : > 15% de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls, ou 5-15% avec mutation SF3B1 	
	Syndrome 5q	<ul style="list-style-type: none"> = 5% des SMD : atteint surtout les femmes > 60 ans, de bon pronostic - NFS : anémie souvent macrocytaire et profonde, thrombocytose (jusqu'à 1000 G/L) - Myélogramme : aspect particulier avec mégacaryocytes géants et mono-lobés - Caryotype : délétion du bras long du chromosome 5 - Traitement spécifique par immunomodulateur : lénalidomide (hors AMM) 	
	Anémie réfractaire avec excès de blastes	<ul style="list-style-type: none"> = 5% des syndromes myélodysplasiques : de bon pronostic - Anémie isolée ± blastes sanguins (< 20%) - Myélogramme : blastes médullaires > 5% (< 20%), avec ou sans sidéroblastes en couronne - AREB 2 si : blastes médullaires > 10%, blastes sanguins > 5% et/ou présence de corps d'Auer 	
Classification OMS (2008)	Leucémie myélo-monocytaire chronique	<ul style="list-style-type: none"> = LMMC : appartient au groupe des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs - Monocytose sanguine > 1 G/L confirmée sur plusieurs NFS successifs - Splénomégalie possible, sans ADP - Parfois véritable syndrome myéloprolifératif 	
	SF	<ul style="list-style-type: none"> Découverte le plus souvent fortuite, sur un hémogramme - Syndrome anémique (révélateur dans 80% des cas) : généralement d'installation progressive - Syndrome hémorragique par thrombopénie, avec ou sans thrombopathie - Infection liée à la neutropénie - Maladie auto-immune : polychondrite atrophiante, vascularite systémique, polyarthrite séronégative 	
	SC	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement normal (en dehors des signes d'insuffisance médullaire) - Pas de syndrome tumoral - Splénomégalie possible, notamment dans les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (LMMC) 	
Diagnostic	PC	NFS	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie quasi-constante (80%) : d'importance variable, (Hb < 100g/L dans 50% cas), normochrome, normocytaire ou macrocytaire, non régénérative, d'installation progressive - Thrombopénie : fréquente, modérée, rarement < 50 G/L mais un nombre normal ou augmenté de plaquettes n'exclut pas un SMD. Evoquer une thrombopathie associée si thrombopénie modérée + saignements. - Neutropénie < 1,5 G/L (50%) : habituellement modérée - Monocytose > 1 G/L : évoquer une leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) - Frottis : <ul style="list-style-type: none"> . PNN dégranulés hyposegmentés, plaquettes géantes, hypogranuleuses . Blaste présent dans 25% des cas : généralement < 5%

Diagnostic			→ Indispensable au diagnostic et au pronostic
		Myélogramme	<p>Anomalie morphologique (75% des cas)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cellularité normale ou augmentée, contrastant avec la cytopénie - Dysérythroïtose : anomalies nucléaires diverses, cytoplasmes mal hémoglobinés - Dysgranulopoïèse: cytoplasme pauvre en granulations, PNN mature mal segmenté - Dysmégacaryopoïèse : taille réduite, petit noyau - Augmentation du nombre de blastes dans ¼ des cas, de 5 à 19% (LAM si $\geq 20\%$) - Coloration de Pearls (fer intramitochondrial : permet de voir le fer non lié à l'hémoglobine) : > 15% de sidéroblastes en « couronne » caractéristique de l'anémie réfractaire sidéroblastique - Corps d'Auer
		Myélogramme	<p>Examen cytogénétique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caryotype : anormal dans 50% des SMP primitifs, et 80% des SMP secondaires : délétion surtout, translocation équilibrée, touchant principalement les chromosomes 5, 7 et 8 (del(5q), monosomie 7, trisomie 8...)
	PC	BOM	<p>→ Indispensable seulement en cas de moelle pauvre au myélogramme (15% des cas) ou de suspicion de myélofibrose (diagnostic différentiel)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réalisé après bilan de coagulation, nombre de plaquettes, et temps d'occlusion Pq si doute sur thrombopathie fréquente qui majore le risque hémorragique
		Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage de vitamine B12 et folates sériques, évaluation de la fonction rénale, bilan thyroïdien systématiques : diagnostic différentiel d'une anémie normo/macrocytaire - Dosage de la ferritine plasmatique : systématique en cas de support transfusionnel - Dosage de l'EPO sérique : systématique en cas d'indication d'EPO recombinante (si < 500 UI → prédiction d'une meilleure réponse à l'EPO) - Recherche de mutations génétiques acquises : notamment sur les gènes de régulation épigénétique (TET2, ASXL1), l'épissage de l'ARNm (SF3B1) et les gènes RAS et TP53 ; ces mutations sont retrouvées dans 80% des cas de SMD mais aucune n'est spécifique de cette maladie - Cytométrie de flux : recherche d'anomalie des Ag de surface des cellules médullaires
	DD		<p>→ Aucun signe n'est pathognomonique d'un syndrome myélodysplasique</p> <p>Insuffisance médullaire quantitative : aplasie ou hypoplasie médullaire (de toute origine)</p> <p>Insuffisance médullaire qualitative (cytopénie avec moelle de richesse normale ou augmentée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carence en vitamine B12 ou en folates - Médicamenteuse (isoniazide, chimiothérapie...), exposition à des toxiques (plomb, cuivre) - Hépatopathie, alcoolisme chronique, hypothyroïdie, insuffisance rénale - Infection virale : VIH, parvovirus B19 - Maladie inflammatoire chronique - Infiltration médullaire par des cellules leucémiques, lymphomateuses ou de tumeur solide métastasée - Myélofibrose <p>Sidéroblastes en couronne au myélogramme : saturnisme, anémie sidéroblastique congénitale</p>
Evolution			<p>- Survie variable, de quelques mois à plusieurs années (patients souvent âgés) : décès par aggravation progressive des cytopénies, acutisation en LAM (30% des cas), complication de la surcharge ferrique post-transfusionnelle...</p> <p>→ Dans les formes à faible risque, la moitié des patients décèdent d'autres maladies</p>
		Score IPSS-R (2012)	<p>- Critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> . Anomalie cytogénétique: bon (normal, 5q-, Y-, del(20q)), mauvais (≥ 3 anomalies, anomalie 7) . Pourcentage de blastes médullaires : bon < 5%, intermédiaire = 5-10%, élevé > 10% . Nombre de cytopénies : Hb < 10, plaquettes < 100 G/L, neutropénie < 1,5 G/L <p>→ 5 groupes de risques : favorable, intermédiaire 1, intermédiaire 2, élevé et très élevé</p> <ul style="list-style-type: none"> - SMD de faible risque : survie prolongée - SMD haut risque : survie brève (≈ 12 mois) et risque d'évolution en LAM - Autres facteurs pronostiques : dépendance transfusionnelle, existence d'une myélofibrose, mutations géniques (ASXL1, RAS, TP53), présence d'une surcharge en fer
TTT			<ul style="list-style-type: none"> - Patient à faible risque (IPSS faible ou intermédiaire 1) : traitement symptomatique = correction des cytopénies - Patient à haut risque (IPSS intermédiaire 2, élevé ou très élevé) : traitement suspensif voir curatif <p><u>Les critères de réponse utilisent :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Notion de rémission complète ou partielle - Notion d'amélioration hématologique : c'est à dire la correction des cytopénies - Notion d'amélioration de la qualité de vie
	TTT des cytopénies	Anémie	<p>Qualité de vie est très corrélée au degré d'anémie dans les SMD, surtout chez les sujets âgés et cette anémie doit être corrigée du mieux possible</p> <ul style="list-style-type: none"> - EPO recombinante ou dérivé (darbépoétine) à forte dose si taux d'EPO sérique < 500 : correction de l'anémie dans 50% des cas, avec une durée médiane de 2 ans - Lénalidomide en cas de syndrome 5q : correction de l'anémie dans 2/3 des cas - Transfusions itératives en 2nd intention = maintien d'une Hb > 10 à 11 g/dl : risque d'hémochromatose post-transfusionnelle au long cours, prévenue par un agent chélateur du fer en cas de ferritinémie > 1000 à 2000 ng/mL

TTT	TTT suspensif	Thrombopénie	- Transfusion de concentré plaquettaire seulement en cas d'hémorragie ou de geste chirurgical à risque - Facteurs de croissance plaquettaire (thrombopoïétine-like) : en développement
		Neutropénie	- Facteurs de croissance granulocytaire (G-CSG) : peu efficace - En cas d'infection : antibiothérapie large spectre, couvrant en 1 ^{ère} intention les BGN
		Agent hypométhylant	= Réduit l'hyperméthylation inactivant de nombreux gènes - Azacitidine (SC, 7 jours/mois) : 60% de réponse, sur une durée moyenne de 15 mois - Décitabine plus rarement
		Chimiothérapie	= Anthracycline + cytarabine - De moins en moins utilisée : réservée aux sujets jeunes, avec un caryotype normal - Donne des résultats inférieurs à ceux observés dans les LAM primitives en termes de rémission complète et de survie
		Greffe de moelle allogénique	= Seul traitement potentiellement curatif, rarement réalisable - Patient < 70 ans à haut risque, avec un donneur HLA-compatible familial ou non = 10-15% des SMD - Après conditionnement myélo-ablatif , ou conditionnement atténué chez le sujet âgé

Classification OMS 2016 qui repose sur :

- Anomalies morphologiques sur 1 ou plusieurs lignées
- % de blastes dans le sang et la moelle
- Sidéroblastes en couronne
- Caryotype

CLASSIFICATION OMS 2016	Sanguin					Médullaire	
	Hb	Plaquettes	PNN	Blastes	Monocytes	Blastes	Sidéroblastes en couronne
SMD avec dysplasie uni- ou multilignée	1 ou plusieurs lignées atteintes			< 1%	< 1 G/L	< 5%	< 15%
SMD avec sidéroblastes en couronne	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↘	< 1%	< 1 G/L	< 5%	> 15% (ou 1-15% avec mutation SF3B1)
SMD avec excès de blaste	EB-1	N ou ↘	N ou ↘	N ou ↗	< 1G/L	5 à 9%	Variable
	EB-2			N ou ↗	< 1 G/L	10 à 19%	Variable
Syndrome 5q	↘	N ou ↗	N	< 1%	< 1G/L	< 5%	< 15%
Leucémie myélomonocytaire chronique	Variable	Variable	Variable	< 5%	> 1 G/L	< 20%	Variable