



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

GUIDE DU PARCOURS DE SOINS

**Insuffisances médullaires et autres
cytopénies chroniques**

Syndromes myélodysplasiques



Mai 2015

Ce document est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
1. Introduction	5
1.1 Objectifs	5
1.2 Méthode	5
1.3 Généralités sur les syndromes myélodysplasiques	5
2. Évaluation initiale	7
2.1 Objectifs principaux	7
2.2 Professionnels impliqués	7
2.3 Affirmer le diagnostic et rechercher la cause	7
2.4 Définir le type de SMD	9
2.5 Établir un pronostic	9
3. Prise en charge thérapeutique des syndromes myélodysplasiques	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués	10
3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	11
3.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	12
3.5 Traitement médicamenteux	12
4. Suivi d'un patient atteint de syndrome myélodysplasique (en dehors de la greffe)	15
4.1 Objectifs	15
4.2 Professionnels impliqués dans le suivi	15
4.3 Rythme et contenu des consultations	15
4.4 Surveillance biologique des traitements	16
Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration de ce guide	17
Annexe 2. Classification des SMD	18
Références	22

Abréviations et acronymes

AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de longue durée
AM	Aplasie médullaire
ASAT	Aspartate aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Ara-C	Arabinosylcytosine
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
CRP	C réactive protéine
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CPA	Concentrés de plaquettes d'aphérèse
EPO	Érythropoïétine
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
G-CSF	Facteurs de croissance de la granulopoïèse
γGT	Gamma glutamyl transferase
GVH	<i>Graft versus host</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
Hb	Hémoglobine
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IPSS	<i>International Prognosis Scoring System</i>
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LEAD	Lupus érythémateux aigu disséminé
LGL	<i>Large granular lymphocytes</i>
LMC	Leucémie myéloïde chronique
PN	Polynucléaires neutrophiles
PSL	Produits sanguins labiles
PTAI	Purpura thrombopénique auto-immun
SMD	Syndromes myélodysplasiques
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1. Introduction

1.1 Objectifs

L'objectif de ce guide est d'expliciter pour les professionnels de la santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient atteint de syndromes myélodysplasiques.

1.2 Méthode

Les sources principales utilisées pour élaborer le guide ont été :

- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives, 2002 ;
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), Transfusion de plaquettes : produits, indications, 2003 ;
- Documents des sites Internet Orphanet et de la Société Française d'Hématologie.
- Groupe francophone des myélodysplasies, Propositions pour un consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): diagnostic, classifications, traitement, 2014;
- Recommandations de *l'Italian Society of Hematology*, 2002;
- Recommandations du *British Committee for Standards in haematology*, 2003 ;
- Recommandations du *National Comprehensive Cancer Network*, 2008.

La mise en application de ces recommandations dans le guide médecin a été discutée et validée par un groupe de travail pluridisciplinaire (**Annexe 1**).

1.3 Généralités sur les syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche (insuffisance médullaire qualitative avec avortement intramédullaire). Les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM) et constituent les plus fréquents des états préleucémiques chez l'adulte.

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est globalement de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an. Leur cause est le plus souvent inconnue. Dans 15 à 20 % des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie pour une maladie préalable, généralement un cancer. Plus rarement, ils peuvent être secondaires à une exposition au benzène ou à d'autres hydrocarbures aromatiques, ou éventuellement à des produits utilisés dans l'agriculture (pesticides, herbicides, engrais). On distingue les SMD primitifs et secondaires en fonction de l'histoire clinique et de la notion d'exposition à des agents toxiques, à des radiations ionisantes ou à une chimiothérapie.

- Les SMD primitifs surviennent en l'absence d'antécédents connus ou d'exposition évidente à des agents toxiques. Les anomalies cytogénétiques sont présentes au moment du diagnostic dans moins de 50 % des cas, et la cytopénie peut pendant longtemps ne concerner qu'une ou deux lignées.
- Les SMD secondaires sont des complications possibles des chimiothérapies, en particulier les agents alkylants, et/ou d'une exposition au benzène, à d'autres hydrocarbures aromatiques, à des herbicides, des pesticides, ou à des radiations ionisantes. Il s'agit le plus souvent de formes avec atteinte de plusieurs lignées. Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans plus de 80 % des cas.

Les options thérapeutiques dépendent de facteurs :

- cliniques (âge, état général) ;
- hématologiques (cytologie sanguine et médullaire) ;
- cytogénétiques.

La greffe allogénique est actuellement le seul traitement curatif, réservé aux patients avec SMD de haut risque de moins de 65-70 ans ayant un donneur. Elle est systématiquement proposée aux cas pédiatriques.

Dans les formes à haut risque quand l'allogreffe n'est pas possible, la chimiothérapie intensive seule, efficace seulement en l'absence de caryotype défavorable, peut être proposée aux sujets relativement jeunes tandis qu'un des agents hypométhylants, l'azacitidine, actif quel que soit le caryotype et pouvant être administrée à des patients plus âgés, prolonge la survie.

Dans les formes à faible risque, la prise en charge vise essentiellement à traiter les conséquences des cytopénies, surtout l'anémie, qui constitue le problème essentiel et peut nécessiter des transfusions répétées de concentrés érythrocytaires phénotypés. L'érythropoïétine (EPO) recombinante ou ses dérivés (utilisation hors AMM) et le lénalidomide, dans le cas particulier où il existe une délétion chromosomique 5q, peuvent permettre dans de nombreux cas d'éviter les transfusions chez les patients ayant une anémie dépendante des transfusions.

Chez l'enfant, les SMD *de novo* doivent avant tout être différenciés des SMD secondaires à une maladie génétique sous-jacente, qui peut être soit déjà connue, le SMD étant alors diagnostiqué dans le cadre du suivi médullaire, soit méconnue jusque là, avec un SMD qui va être révélateur de l'affection génétique.

Cette distinction aura des conséquences potentiellement majeures sur le traitement (sélection d'un donneur pour la greffe dans la fratrie, choix d'un conditionnement de greffe) et sur le plan génétique (enquête familiale).

2. Évaluation initiale

2.1 Objectifs principaux

- Affirmer le diagnostic de SMD
- Rechercher la cause de ce SMD
- Définir le type de SMD
- Établir un pronostic

2.2 Professionnels impliqués

La prise en charge initiale du patient ayant un SMD implique :

- Systématiquement :
 - ▶ le médecin traitant ;
 - ▶ l'hématologue ou l'hématopédiatre.
- En fonction du tableau clinique, tout autre spécialiste dont l'avis est nécessaire, dont le médecin responsable de la délivrance des produits sanguins labiles (PSL).

2.3 Affirmer le diagnostic et rechercher la cause

▶ Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent avant tout le retentissement des cytopénies :

- Retentissement clinique de l'anémie, en tenant compte de l'âge du patient et des comorbidités fréquentes à son âge.
- Antécédents infectieux et leur gravité.
- Antécédents et signes hémorragiques.
- Ancienneté des cytopénies, permettant d'apprécier l'évolutivité.
- Agents étiologiques : radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs, exposition professionnelle, notamment au benzène ou à ses dérivés, ou radiations ionisantes, ces dernières pouvant faire l'objet d'une déclaration comme maladie professionnelle ouvrant droit à une indemnisation.
- Signes de maladie dysimmunitaire associés, particulièrement fréquents dans les SMD : arthropathie, vascularite, polychondrite, voire colite inflammatoire, etc..
- Antécédents familiaux de SMD, de leucémie aigüe, d'aplasie médullaire devant faire rechercher une prédisposition familiale, même si elle est rare.
- Médicaments concomitants.

▶ Examens complémentaires

- Examens indispensables :
 - Examens biologiques :
 - ▶ Hémogramme avec le taux des réticulocytes ;

- ▶ Analyse cytologique du frottis sanguin ;
 - ▶ Myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse et coloration de Perls pour déterminer le pourcentage de sidéroblastes en couronne ; le myélogramme montre :
 - une moelle à cellularité normale ou augmentée, mais parfois diminuée (SMD à moelle pauvre),
 - des anomalies morphologiques de une ou plusieurs lignées, un pourcentage de blastes variable (mais inférieur à 20 %),
 - ▶ Caryotype médullaire : il doit être systématique, sauf chez des sujets très âgés chez qui le diagnostic de SMD est certain, et pour lesquels le caryotype n'aurait aucune conséquence thérapeutique ;
 - ▶ hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), examen effectué par un cytogénéticien à l'aide d'une sonde spécifique de chromosomes (principalement les chromosomes 5, 7 et 8), justifiée :
 - après deux échecs consécutifs de caryotype, si cela peut avoir des implications diagnostiques ou thérapeutiques pour le patient,
 - devant une pancytopénie à caryotype normal, chez un sujet jeune, pour éliminer une monosomie 7, qui représente un facteur de mauvais pronostic indépendant,
 - ▶ Ferritinémie : avant la mise en place d'un support transfusionnel ;
- Examens biochimiques :
 - ▶ Examens nécessaires à visée de diagnostic différentiel dans les formes sans excès de blastes ou pour éliminer une cause supplémentaire d'anémie : dosage du fer sérique et de la transferrine, dosage des folates sériques (chez des patients traités par folates moins de 48h avant) ou érythrocytaires, et de la vitamine B12 sérique, dosage de la créatinine, bilan biologique hépatique, recherche d'un syndrome inflammatoire, dosage de la bilirubine et de l'haptoglobine, dosage de la TSH et sérologies VIH, hépatites B et C ;
 - ▶ Typage HLA et érythrocytaire : le typage HLA du patient et de sa fratrie doit être systématique si une allogreffe (classique ou à conditionnement atténué), une chimiothérapie intensive ou un traitement immunosuppresseur sont des options thérapeutiques envisagées à un moment ou un autre de l'évolution des SMD ;
 - ▶ Phénotypage érythrocytaire, indispensable chez tous les patients.
 - Examens recommandés :
 - ▶ Dosage sérique d'EPO dans les SMD de faible risque ou intermédiaire 1, car il s'agit d'un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par EPO recombinante ;
 - ▶ Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic de SMD, sauf en cas d'hypocellularité rendant le diagnostic différentiel difficile avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose et ce même si la dysmyélopoïèse, notamment la dysmégacaryopoïèse, est souvent mieux décrite avec la BOM ;

Cependant, une myélofibrose de grade 2 ou plus a une valeur pronostique défavorable notamment dans les SMD de faible risque, pouvant justifier l'examen dans ces cas la BOM est recommandée par l'OMS pour l'analyse des SMD de l'enfant de type cytopénie réfractaire.
 - ▶ Cytométrie de flux, utile pour la recherche d'un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Les autres caractéristiques immunophénotypiques peuvent avoir chez certains patients un intérêt diagnostique et pronostique. Elles sont actuellement analy-

sées dans quelques laboratoires spécialisés ayant une expérience importante dans la cytométrie de flux des SMD ;

- ▶ Congélation de matériel médullaire (cellules, ADN) permettant notamment de rechercher dans des centres spécialisés, des mutations somatiques, dans certains cas à visée diagnostique ou pronostique.

Chez l'enfant, selon les cas, des explorations visant à identifier une maladie génétique sous-jacente peuvent être justifiées. Elles peuvent inclure un bilan immunitaire, des tests fonctionnels spécifiques, des explorations radiologiques (à la recherche de malformations ou d'atteintes d'organe), et des tests génétiques.

Le patient est informé du diagnostic de SMD à l'occasion d'une consultation d'annonce.

2.4 Définir le type de SMD

Chez les adultes, il est recommandé de classer les patients selon la classification OMS (**Annexe 2**).

Le cas des enfants est particulier : les SMD de l'enfant sont cytologiquement différents de ceux de l'adulte : certains types de SMD ne se rencontrent pas chez l'enfant (comme les anémies sidéroblastiques et les syndromes 5q. La classification OMS concernant les formes particulières aux enfants est présentée en Annexe 2.

2.5 Établir un pronostic

L'évolution se fait dans 30 à 40 % des cas vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou, sinon, vers une aggravation des cytopénies.

Un score pronostique international (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) proposé en 1997 a été établi en fonction de l'hémogramme, du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques.

Ce score permet une évaluation du risque d'évolution (bas, intermédiaire ou élevé) vers une leucémie aiguë ou le décès, et donne une approximation de la médiane de survie.

Les SMD sont classés en fonction de leur gravité en SMD de bas risque (groupes dits de faible risque et intermédiaire 1) et SMD de haut risque (groupes dits intermédiaire 2 et de haut risque).

Ce score a été révisé en 2012 (score IPSS-R), permettant de distinguer 5 catégories pronostiques. A noter qu'environ ¼ des patients d'IPSS faible ou intermédiaire 1 deviennent, avec le score IPSS-R, de risque plus élevé.

Chez l'enfant, le score IPS n'est pas validé et n'est pas utilisé en pratique en sachant que l'allogreffe est systématiquement proposée à cet âge.

3. Prise en charge thérapeutique des syndromes myélodysplasiques

3.1 Objectifs

Les objectifs principaux du traitement médical sont variables selon l'âge :

- 1) Chez les patients les plus jeunes dont les enfants : obtenir une guérison après greffe de moelle
- 2) Chez les patients ne pouvant bénéficier d'une greffe de moelle :
 - Ralentir la progression en leucémie aiguë et améliorer la survie des patients.
 - Atténuer le plus longtemps possible les conséquences des cytopénies sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches.
 - Limiter au maximum les effets indésirables du traitement.
 - Améliorer la qualité de vie.

Chez une personne âgée de plus 75 ans à risque de perte d'autonomie, un [plan personnalisé de santé](#) (PPS) pourra être élaboré par le médecin traitant en collaboration avec l'hématologue, en lien avec le patient. Pour ce faire, le médecin traitant pourra :

- recourir à [un questionnaire lui permettant d'identifier une ou plusieurs situations à problèmes pouvant relever d'un PPS](#),
- décider avec l'accord du patient, d'initier un PPS en cas de situation(s) à problème nécessitant l'intervention d'au moins 2 autres professionnels, sous la forme d'un plan d'action formalisé.

3.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SMD sont :

- À titre systématique :
 - ▶ Le médecin traitant (traitement et suivi) ;
 - ▶ L'hématologue et l'hématopédiatre (traitement et suivi).
- Si nécessaire, des médecins spécialistes autres que l'hématologue, dont le médecin responsable de la délivrance des produits sanguins labiles.
- Si nécessaire, des professionnels paramédicaux :
 - ▶ Infirmiers ;
 - ▶ Psychologues.
- Si nécessaire, d'autres professionnels :
 - ▶ Auxiliaires de vie ;
 - ▶ Aide-ménagère ;
 - ▶ Assistante sociale
 - ▶ Chez les enfants : enseignants (école à domicile ou à l'hôpital).

3.3 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités destinées à aider le patient (et son entourage) à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un retour aux activités normales.

- L'information doit en particulier porter sur les points suivants :
 - ▶ Les médicaments prescrits pour une longue durée doivent être pris régulièrement et être accompagnés d'un suivi médical contraignant ;
 - ▶ Les conseils à suivre après une greffe de moelle osseuse :
 - Après une greffe de moelle osseuse, pendant plusieurs mois, le patient doit éviter les endroits très fréquentés, tels que les transports en commun, les centres commerciaux, les cinémas, les fêtes, etc. Une hygiène rigoureuse est nécessaire pour limiter le risque d'infection, et les rapports sexuels doivent être protégés. De plus, le malade doit rester en contact avec son médecin et l'alerter au moindre signe pouvant laisser supposer une infection (fièvre, douleurs, diarrhée, etc.) ;
 - L'hygiène de vie doit concerner l'alimentation (éviter de manger à l'extérieur des aliments de provenance douteuse ou des sandwiches), et le fait d'éviter les situations à risque pour le malade (sports, coups violents pouvant occasionner une hémorragie). Il faut aussi se laver les mains régulièrement, surtout avant de manger, et éviter de rendre visite à une personne atteinte de grippe ou de toute autre infection contagieuse connue. Par ailleurs, il est nécessaire d'éviter l'automédication et d'obtenir un avis sur chacun des médicaments consommés ;
 - L'hygiène de vie doit concerner l'alimentation (éviter de manger à l'extérieur des aliments de provenance douteuse ou des sandwiches), et le fait d'éviter les situations à risque pour le malade (sports, coups violents pouvant occasionner une hémorragie). Il faut aussi se laver les mains régulièrement, surtout avant de manger, et éviter de rendre visite à une personne atteinte de grippe ou de toute autre infection contagieuse connue. Par ailleurs, il est nécessaire d'éviter l'automédication et d'obtenir un avis sur chacun des médicaments consommés ;
 - Après la greffe, les vaccinations doivent toutes être recommencées. Moyennant ces précautions, la personne greffée peut, en principe, mener une vie normale ;
 - Ces précautions initiales extrêmes peuvent être progressivement relâchées, au fur et à mesure que l'organisme se réadapte à son environnement et retrouve un fonctionnement normal ;
 - Enfin, les médicaments pouvant avoir des conséquences néfastes sur le fœtus, il est nécessaire de discuter avec son médecin en cas de désir d'enfant.

3.4 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est à ce jour le seul traitement potentiellement curatif des SMD. Elle est généralement réservée aux SMD de haut risque ; elle est discutée en fonction de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur, apparenté ou non.

Il persiste cependant certaines incertitudes :

- Quel conditionnement effectuer pour l'allogreffe ?
- Faut-il faire précéder l'allogreffe d'un traitement (chimiothérapie intensive ou azacitidine) ?
- Avec quelle rapidité faut-il réaliser l'allogreffe ?

3.5 Traitement médicamenteux

Pour des raisons de simplicité, les guides médecin citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Si, pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

En 2015, deux traitements médicamenteux disposent d'une AMM dans l'indication SMD : l'azacitidine dans les SMD de risque IPSS intermédiaire 2 ou élevé, et le lénalidomide dans les SMD de risque IPSS faible ou intermédiaire 1 avec délétion chromosomique 5q isolée

En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer les patients à « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé ou intermédiaire 2, et les patients à « faible risque », associant les patients à score faible ou intermédiaire 1 de l'IPSS, même si cette répartition devrait se modifier quelque peu avec l'avènement du score pronostique IPSS révisé.

Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections en cas de neutropénie (**Annexe 3**) par une antibiothérapie à large spectre, est fondamental dans la plupart des SMD.

► Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire 2) en dehors de l'allogreffe

Un agent hypométhylant, l'azacytidine, est devenu le traitement de référence (augmentation significative de survie) chez la plupart des patients, en l'absence de possibilité d'allogreffe.

Les indications de chimiothérapie intensive sont devenues de ce fait nettement plus restreintes (sujet jeune sans caryotype défavorable, notamment avant une allogreffe)

► Traitements des SMD de faible grade

Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie :

- Abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques.
- Lorsque l'anémie est symptomatique, tenter un traitement susceptible de prévenir les transfusions et de maintenir en permanence un taux d'hémoglobine (Hb) > 10-11 g/dl, par rapport à un traitement transfusionnel simple, où par définition le taux d'Hb est une grande partie du temps en dessous de 10 g/dl, ce qui est généralement associé à un retentissement clinique (fatigue, baisse de la qualité de vie, etc.).
- Traitement médicamenteux de l'anémie :

- ▶ EPO recombinante à fortes doses : traitement proposé seul ou associée au G-CSF chez les patients ayant moins de 9 ou 10 g/dl d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés. La réponse au traitement est observée dans les trois mois ; en cas d'inefficacité après ce délai, le traitement doit être arrêté. **L'EPO et la darbépoétine alpha n'ont pas l'AMM pour les SMD en 2015 ;**
- ▶ Lénalidomide : en cas d'anémie dépendante des transfusions chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q isolée et un score IPSS de faible risque ou de risque intermédiaire 1. Le Lénalidomide entraîne, principalement pendant les premières semaines de traitement, des cytopénies (neutropénie, thrombopénie) justifiant que ce traitement soit instauré et suivi par un spécialiste, avec une surveillance de l'hémogramme qui doit être réalisé avant le traitement, une fois par semaine pendant les 8 premières semaines de traitement par le lénalidomide, puis une fois par mois pour surveiller l'apparition de cytopénies ;
- ▶ Thalidomide : traitement proposé à faible dose (50 à 200 mg/jour) aux patients ayant une anémie (Hb < 10 g/dl), un taux d'EPO supérieur à 500 U/l ou une résistance aux EPO recombinantes, avec une blastose médullaire < 5 % (**utilisation hors AMM**) ;
- ▶ sérum antilymphocytaire (**utilisation hors AMM**) : chez le patient âgé de moins de 60-65 ans, avec anémie résistante à l'EPO et présence d'au moins une autre cytopénie, particulièrement chez les patients HLA DR 15.

■ Traitement de la neutropénie :

L'utilisation de G-CSF n'est pas, d'une façon générale, recommandée ; le G-CSF pourrait être proposé pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients dont la neutropénie est très importante, sans excès de blastes.

■ Traitement de la thrombopénie :

Androgénotherapie (**utilisation hors AMM**).

Deux agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim et eltrombopag) ne peuvent actuellement pas être utilisés pour le traitement des thrombopénies dues aux SMD en dehors d'essais cliniques.

▶ Traitements symptomatiques

■ Transfusions de concentrés de globules rouges phénotypés :

Elles ne comportent pas de particularité, par rapport aux autres hémopathies, sinon le fait qu'elles sont à envisager sur le long terme, et qu'il s'agit généralement de sujets âgés chez lesquels la tolérance à l'anémie est médiocre.

Il est recommandé de transfuser dès que Hb < 8, ou avec un taux plus élevé selon la tolérance clinique et les comorbidités (particulièrement fréquentes chez ces sujets généralement âgés).

■ Transfusions plaquettaires :

Compte tenu de la nécessité d'envisager ce traitement à long terme, avec un risque d'inefficacité rapide par allo-immunisation, il faut en réduire les indications en dehors des traitements myélosuppresseurs, d'un geste opératoire ou des patients ayant un syndrome hémorragique.

■ Traitement des infections :

Il est identique à celui des infections survenant plus généralement chez les patients neutropéniques. À la neutropénie s'ajoute cependant souvent dans les SMD un déficit fonctionnel des polynucléaires (PN) neutrophiles, qui accroît le risque infectieux.

Il est recommandé aux patients atteints de SMD avec neutropénie de disposer d'avance d'antibiotiques à large spectre à débiter au moindre problème infectieux.

Aucune association n'a été étudiée de façon prospective. Par analogie, on peut proposer d'utiliser la même association que chez les patients ayant une neutropénie liée à une chimiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique 3 g par jour plus ciprofloxacine 1 g par jour).

■ Traitements chélateurs du Fer :

Il est suggéré, chez les patients régulièrement transfusés, de suivre la ferritinémie tous les 3 mois environ et de débiter un traitement chélateur du fer pour une ferritinémie comprise entre 1 000 et 2 000 ng/ml, cela en fonction du rythme transfusionnel.

Le traitement est indiqué pour les patients ayant un relativement bon pronostic, c'est-à-dire un IPSS faible ou intermédiaire 1, ou qui pourront bénéficier d'un traitement actif.

Le traitement sera à poursuivre tant que la surcharge en fer persiste, sauf si le pronostic devient défavorable.

Le traitement chélateur du fer peut être effectué soit par voie parentérale par déféroxamine, soit par voie orale par déférasirox (**AMM en seconde ligne lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté**) ou déféripone (**utilisation hors AMM**).

Chez les candidats à l'allogreffe, une surcharge en fer même modérée (dès que la ferritinémie dépasse 1000 ng/ml) semble associée à une toxicité nettement plus importante de la greffe, justifiant le début rapide d'un traitement chélateur du fer.

4. Suivi d'un patient atteint de syndrome myélodysplasique (en dehors de la greffe)

4.1 Objectifs

- Évaluation de l'efficacité du traitement
- Évaluation de la tolérance du traitement (recherche d'effets indésirables)
- Adaptation du traitement
- Évaluation de l'observance
- Évaluation de l'évolution de la maladie
- Évaluation de l'amélioration des connaissances du patient concernant sa maladie
- Poursuite de l'éducation et de l'accompagnement du patient et de son entourage
- Recherche du développement d'une éventuelle comorbidité

4.2 Professionnels impliqués dans le suivi

Cf. Professionnels impliqués dans le traitement.

D'autres professionnels de la santé pourront être impliqués, en fonction de la survenue de complications directement liées à l'évolution de la maladie.

4.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi du patient atteint de SMD doit être réalisé par l'hématologue ou l'hématopédiatre et par le médecin traitant, dans une étroite collaboration.

Chez les patients stables sans traitement (indépendance transfusionnelle, $PN > 10^9/l$, plaquettes $> 50 \times 10^9/l$), la surveillance alternée entre l'hématologue et le médecin traitant peut être envisagée tous les 2 ou 3 mois. Les patients sous traitement sont suivis plus fréquemment. Cette fréquence doit être adaptée à l'état clinique.

4.4 Surveillance biologique des traitements

► Suivi post-transfusionnel

- Contrôle de l'hémogramme pour définir le rythme transfusionnel et apprécier le risque infectieux
- Surveillance d'une iatrogénie :
 - ▶ Recherche d'une allo-immunisation : recherche d'agglutinines irrégulières systématique avant la transfusion suivante ;
 - ▶ Recherche d'une surcharge en fer (ferritinémie).

► Autres examens biologiques

- Hémogramme avec le taux des réticulocytes
- Analyse cytologique du frottis sanguin
- Myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse et coloration de Perls pour déterminer le pourcentage de sidéroblastes en couronne, non systématique dans les SMD à faible risque sauf si signe d'évolution – examen régulier tous les 6 mois dans les SMD à haut risque
- Caryotype médullaire en cas d'évolutivité ou pour juger de l'efficacité thérapeutique

Annexe 1. Liste des participants à l'élaboration de ce guide

- Dr Emmanuel CORBILLON, Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis
- Dr Georges ANDREU, hématologue transfusionniste, Institut national de la transfusion sanguine, Paris
- Pr Pierre BORDIGONI, hématologue, CHU Nancy
- Pr François DREYFUS, hématologue, hôpital Cochin, Paris
- Pr Pierre FENAUX, hématologue, hôpital Saint-Louis, Paris
- Pr Bertrand GODEAU, interniste, hôpital Henri-Mondor, Créteil
- Dr Thierry LEBLANC, pédiatre, hôpital Robert-Debré, Paris
- Pr Gérard SOCIÉ, hématologue, Centre de référence des aplasies médullaires constitutionnelles rares, hôpital Saint-Louis, Paris
- Pr Norbert VEY, hématologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- Dr Francis GASPARI, médecin-conseil, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
- Mme Sarah JENNY, association Connaître et combattre les myélodysplasies, Paris
- Mme Sandrine GRICAR, association HPN France - Aplasie médullaire, Paris

Annexe 2. Classification des SMD

Classification diagnostique

Tableau 1. Classification OMS des SMD et de la LMMC

Pathologie	Sang	Moelle
<p>Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anémie réfractaire Neutropénie réfractaire Thrombopénie réfractaire 	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie isolée ou bicytopénie Absence ou rares blastes (< 1 %) 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie unilignée ≥ 10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques < 5 % de blastes < 15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
<p>Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Anémie Pas de blastes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie érythroïde isolée ≥ 15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne < 5 % de blastes
<p>Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie (s) Absence ou rares blastes (< 1 %) Pas de corps d'Auer < 1 x G/L monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie ≥ 10% des cellules dans 2 ou plus lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégakaryocytaire) < 5 % blastes Pas de corps d'Auer ± 15 % de sidéroblastes en couronne
<p>Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 (AREB -1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie (s) < 5 % blastes Pas de corps d'Auer < 1 x G/L monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie uni ou multilignée < 5-9 % blastes Pas de corps d'Auer
<p>Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 (AREB -2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie (s) < 5-19 % blastes Corps d'Auer ± < 1 x G/L monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie uni ou multilignée < 10-19 % blastes Corps d'Auer
<p>Syndrome myélodysplasique inclassable (SMD-I)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pancytopénie ≤ 1 % blastes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie unilignée < 5 % blastes
	<ul style="list-style-type: none"> 1 % blastes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie uni ou multilignée < 5 % blastes
	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie (s) ≤ 1 % blastes 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de lignée avec dysplasie évidente (< 10 % des cellules dysplasiques dans chaque lignée) < 5 % blastes Anomalie(s) cytogénétique(s) évocatrice(s) de SMD

Tableau 2. Classification OMS des SMD de l'enfant

Pathologie	Sang	Moelle
• Cytopénie réfractaire de l'enfant	• Blastés < 2 %	• Blastés < 5 %
• Anémie réfractaire avec excès de blastés	• Blastés 2 à 19 %	• Blastés : 5 à 19 %
• Anémie réfractaire avec excès de blastés en transformation	• Blastés 20 à 29 %	• Blastés 20 à 29 %

Classification pronostique

Index pronostique international dans les SMD :

Tableau 3. IPSS « classique »

	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes médullaires	<5	05-10	-	11-20	21-30
Caryotype	Favorable : normal, perte isolée de l'Y, délétion 5q ou 20q isolée	Intermédiaire : autres anomalies	Défavorable : complexe (3 anomalies ou plus), anomalies du chromosome 7		
Cytopénies*	0 ou 1	2 ou 3			

*Cytopénies définies par : polynucléaires neutrophiles < 1800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³, hémoglobine <10 g/dl.

IPSS révisé

Tableau 4 : Classification cytogénétique de l'IPSS-R

	Proportion de patients (%)	Caryotype	Survie médiane (années)	Délai jusqu'à 25% de LAM (années)
Très favorable	4 %	-Y, del (11q)	5,4	NA
Favorable	72 %	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	9,7
Intermédiaire	13 %	Del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double	2,7	2,5
Défavorable	4 %	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q) ; complexe avec 3 anomalies	1,5	1,7
Très défavorable	7 %	Complexe > 3 anomalies	0,7	0,7

NA : non atteint

Tableau 5 : IPSS-R

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires	≤ 2 %		> 2 < 5 %	5-10 %	5-10%	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8 < 10	< 8			
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 < 100	< 50				
Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0.8					

Tableau 6. Score global IPSS-R

GROUPE	SCORE
Très faible	≤ 1.5
Faible	> 1.5-3
Intermédiaire	> 3-4.5
Elevé	> 4.5-6

Guide parcours de soins « Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques -Syndromes myélo-dysplasiques

Très élevé	> 6
------------	-----

Références

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusions de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives. Argumentaire, transfusion de globules rouges en cas d'anémie chronique. Saint Denis: AFSSAPS; 2002.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de plaquettes : produits, indications. Recommandations. Saint Denis: AFSSAPS; 2003.

British Committee for Standards in Haematology, Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, *et al.* Guidelines for diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2003;120:187-200.

Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, *et al.* Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2000;96(12):3671-4.

Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, *et al.* Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65.

Groupe français de cytogénétique hématologique. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des syndromes myéloprolifératifs autres que la leucémie myéloïde chronique établies par le Groupe français de cytogénétique hématologique (GFCH). *Pathol Biol (Paris)* 2004;52(5):241-4.

Groupe francophone des myélodysplasies. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et la leucémie myélomonocytaire chronique: diagnostic, classifications, traitement. Paris: GFM; 2015.

Italian Society of Hematology, Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, *et al.*

Evidence- and consensus-based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. *Haematologica* 2002;87(12):1286-306.

Mayo Foundation for medical Education and Research. Myelodysplastic syndromes [En ligne] 2014. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/myelodysplastic-syndromes/basics/definition/con-20027168>

National Comprehensive Cancer Network, Greenberg PL, Battiwalla M, Bennett JM, Bloomfield CD, Burack R, *et al.* Myelodysplastic syndromes. Clinical practice guidelines in oncology. Version 2. Fort Washington: NCCN; 2008.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, *et al.* 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors. An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3187-205.

Société française d'hématologie. Recommandations 2006 de la Société française d'hématologie concernant le bon usage des érythropoïétines (Expres®, Neorecormon®, Aranesp®) en hématologie. Paris: SFH; 2006.

Sutton L, Leblond V, Ribaud P, Jouet JP. Indications and timing of allogeneic bone marrow transplantation in myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997;27(5-6):475-85.

Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr