

Item 161 : Syndromes myélodysplasiques

Date de création du document 2009-2010

Table des matières

* Introduction	1
1 Facteurs étiologiques.....	1
2 Les signes cliniques.....	2
2 . 1 Circonstances de découverte.....	1
2 . 2 Examen clinique.....	1
3 Les examens complémentaires à visée diagnostique.....	3
3 . 1 L'hémogramme.....	1
3 . 2 Le myélogramme.....	1
3 . 3 La cytogénétique.....	1
3 . 4 Biopsie médullaire.....	1
3 . 5 Autres examens biologiques.....	1
4 Diagnostic différentiel.....	4
5 Classification des Syndromes MyéloDysplasiques (SMD).....	5
6 Évolution et traitement.....	6
7 Traitement.....	7
7 . 1 Traitements symptomatiques.....	1
7 . 1 . 1 Anémie.....	1
7 . 1 . 2 Thrombopénie.....	1
7 . 1 . 3 Neutropénie.....	1
7 . 2 Traitements spécifiques.....	1
7 . 2 . 1 La chimiothérapie.....	1
7 . 2 . 2 La greffe allogénique.....	1

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un syndrome myélodysplasique

INTRODUCTION

Pathologies du sujet âgé, les Syndromes MyéloDysplasiques (SMD) représentent un groupe de syndromes hétérogènes caractérisés par une ou plusieurs cytopénies diversement associées. Les cellules sont porteuses d'anomalies morphologiques (la dysmyélopoïèse) qui vont permettre de faire le diagnostic. L'évolution se fait soit vers un tableau d'insuffisance médullaire, soit vers l'émergence d'un clone de cellules plus immatures : les blastes, ce qui signe l'évolution des SMD vers un tableau de Leucémie Aiguë Secondaire (LAS). La fréquence des SMD est de 70 cas par an pour 100 000 habitants de 70 à 80 ans alors que son incidence est de 1 pour 100 000 habitants chez le sujet jeune de moins de 50 ans. Les traitements peuvent se séparer en traitement symptomatique et en traitement spécifique.

I FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Dans la grande majorité des cas, ces maladies apparaissent comme primitives, 15 % seulement des cas de SMD sont secondaires. Sont classiquement impliqués :

- *La chimiothérapie.* Il s'agit surtout des alkylants entraînant l'apparition de SMD après 4 à 10 ans, souvent accompagnée d'anomalies caractéristiques cytogénétiques acquises avec atteinte des chromosomes 5 ou 7. Les inhibiteurs de topoisomérase II donnant classiquement des Leucémies Aiguës Secondaires (LAS) d'emblée mais parfois précédées d'une myélodysplasie. Plus exceptionnellement le Pipobroman, l'Azathioprine et les analogues des purines sont incriminés.
- *Les toxiques :* le Benzène est le plus classique. La responsabilité du tabagisme est très probable.
- *Les irradiations* par des sources de rayons X, d'autant que le débit est important et que le champ d'irradiation est large.
- *Les maladies hématologiques acquises :* aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne.
- *Les maladies constitutionnelles :* syndrome de Down, syndrome de Fanconi, syndrome de Kostmann. Quoique rares, elles sont en relation avec des anomalies géniques spécifiques éclairant la physiopathologie des SMD.

II LES SIGNES CLINIQUES

II.1 CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Les signes révélateurs sont ceux d'une anémie dans 80 % des cas. Il n'existe pas de tableau particulier mais c'est une anémie progressive généralement bien supportée.
- Dans 5 % des cas, il peut s'agir soit d'une thrombopénie ou d'une neutropénie symptomatique.
- Parfois le diagnostic s'inscrit dans un tableau plus général : association avec une polychondrite atrophiante, d'une vascularite systémique ou avec un tableau de polyarthrite séro-négative.

II.2 EXAMEN CLINIQUE

Il est généralement normal et les signes sont en rapport avec l'insuffisance médullaire. Une splénomégalie peut être observée.

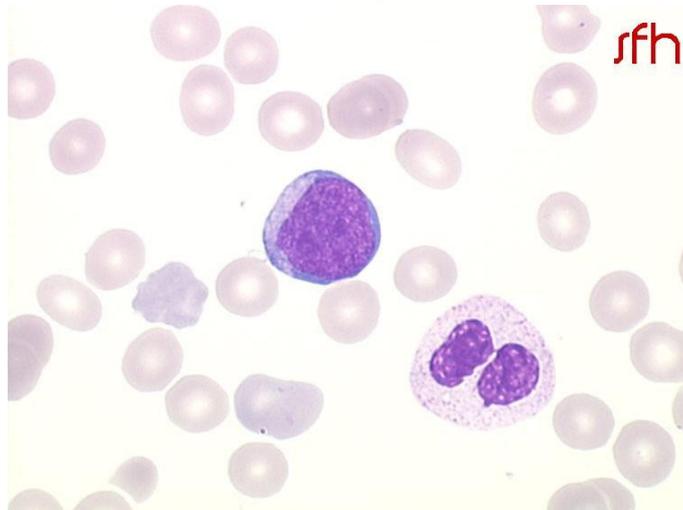
III LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES À VISÉE DIAGNOSTIQUE

III.1 L'HÉMOGRAMME

La profondeur de l'anémie est variable (50 % des patients ont une anémie inférieure à 100 g/L). Elle est normocytaire ou macrocytaire. Elle est en grande majorité non régénérative, parfois associée à une thrombopénie modérée à 80 G/L, une neutropénie rarement importante et parfois une monocytose.

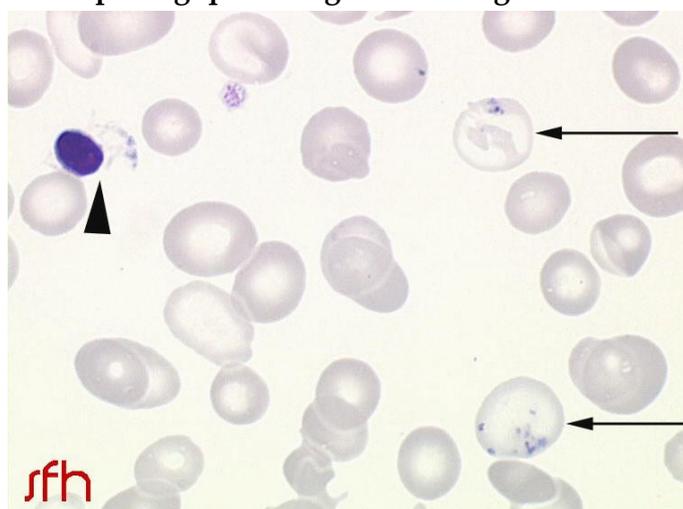
Parfois d'emblée, à l'hémogramme, des dystrophies cellulaires (par exemple la présence de micromégacaryocytes ou de polynucléaires dégranulés) ou la présence de blastes orientent vers un SMD.

Figure 1 : Anomalies des leucocytes sanguins au cours des myélodysplasies



Dans les Anémies Réfractaires avec Excès de Blastes (AREB) on observe des anomalies morphologiques des granulocytes neutrophiles (le granulocyte neutrophile à droite montre un noyau avec seulement 2 lobes), et un nombre modéré de blastes (cellule du centre) [AREB chez un homme de 71 ans].

Figure 2 : Anomalies morphologiques des globules rouges au cours des myélodysplasies



Sur le frottis sanguin de cette Anémie Réfractaire Sidéroblastique Idiopathique (ARSI) des hématies contiennent des ponctuations sombres (granules de fer ; flèches), et on observe un érythroblaste (tête de flèche) dont le cytoplasme est à peine visible car totalement dépourvu d'hémoglobine [ARSI chez une femme de 67 ans].

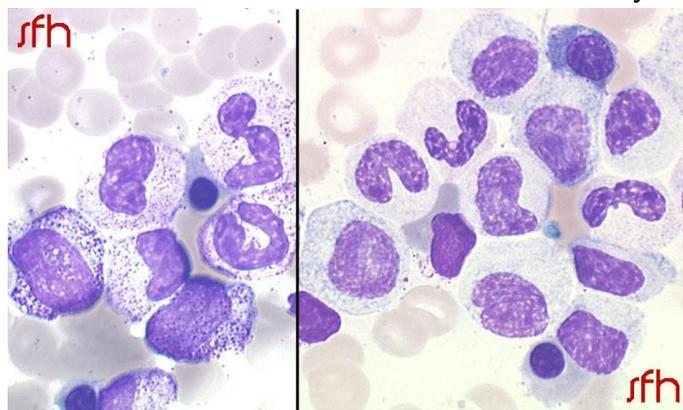
III.2 LE MYÉLOGRAMME

Le myélogramme affirme le diagnostic et objective des anomalies morphologiques caractéristiques :

- La moelle est de cellularité normale ou augmentée contrastant avec les cytopénies périphériques. Ce contraste est le reflet de l'hématopoïèse inefficace.
- Des anomalies morphologiques qui atteignent une ou plusieurs lignées (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse) touchant à la fois le noyau et le cytoplasme cellulaire.
- Un pourcentage de blastes variable.

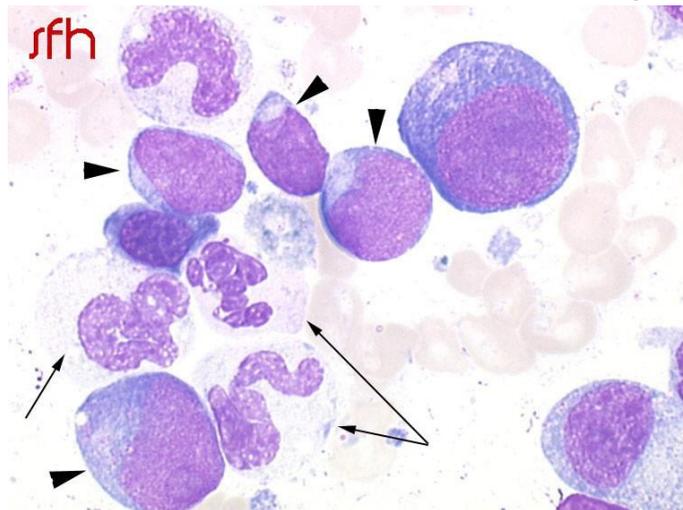
Il permet de classer cytologiquement la maladie et d'effectuer un caryotype.

Figure 3 : Anomalies de la moelle osseuse au cours des myélodysplasies



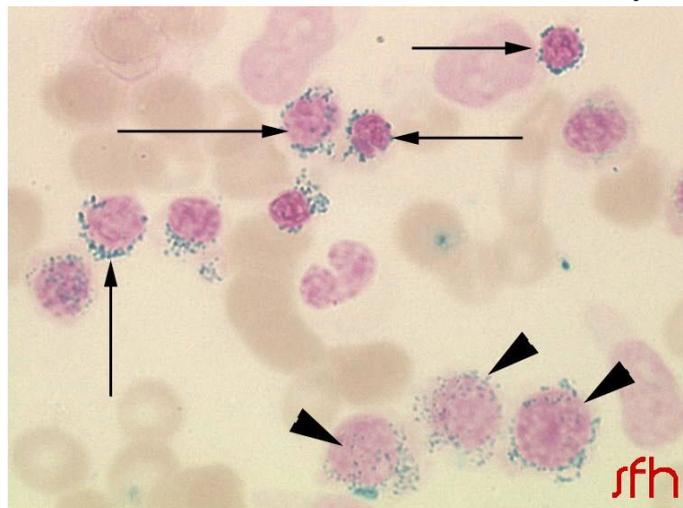
La moelle des syndromes myélodysplasiques est habituellement riche, mais constituée de cellules morphologiquement (et fonctionnellement) anormales, qui vont pour la plupart mourir avant différenciation totale, expliquant la pancytopenie fréquente. Ici à gauche les cellules de la lignée granulocytaire sont pauvres en granulations, contrastant avec ce que l'on observe dans une moelle normale à droite. [Cytopénie réfractaire chez une femme de 74 ans].

Figure 4 : Anomalies de la moelle osseuse au cours des myélodysplasies



Dans la moelle de cette Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes (AREB), on observe à la fois des granulocytes pauvres en granulations (flèches), et plusieurs blastes (têtes de flèches) [AREB chez un homme de 64 ans].

Figure 5 : Anomalies de la moelle osseuse au cours des myélodysplasies



Parmi les myélodysplasies, L'Anémie Réfractaire Sidéroblastique Idiopathique (ARSI) est caractérisée par une accumulation de fer dans les érythroblastes, sous la forme de nombreux grains (têtes de flèches) qui entourent plus ou moins totalement le noyau, et que l'on appelle sidéroblastes en « couronne » (flèches). On met en évidence ces granulations avec la coloration cytochimique de Perls : cet excès de granules de fer est le témoin d'un dysfonctionnement de la synthèse de l'hémoglobine. [ARSI chez une femme de 67 ans].

III.3 LA CYTOGÉNÉTIQUE

Le caryotype est anormal dans 50 % des cas des SMD primitifs et dans 80 % des cas de SMD secondaires. Il objective surtout des délétions. Les translocations sont rares.

Les chromosomes les plus souvent impliqués, représentant 50 % des anomalies, sont les

chromosomes 5 et 7. La réalisation du caryotype est fondamentale car il est un élément essentiel du pronostic.

Le FISH (hybridation fluorescente in situ) a un intérêt limité : on recommande sa réalisation chez des sujets de moins de 65 ans qui ont un caryotype normal ou dont la réalisation est un échec. Les anomalies recherchées sont des anomalies de la région 5q31 et des délétions du chromosome 7.

III.4 BIOPSIE MÉDULLAIRE

Elle n'est indispensable et utile qu'en cas de moelle pauvre ou fibreuse ce qui est observé dans 15 % des cas. Elle devra être réalisée après une étude de l'hémostase, du nombre de plaquettes et en cas de doute d'un temps de saignement ou d'un temps d'occlusion plaquettaire compte tenu de la fréquence des thrombopathies.

III.5 AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES

- Recherche d'une surcharge en fer avec une augmentation de la ferritine plasmatique.
- Signes biologiques d'hémolyse intra-médullaire ou exceptionnellement périphérique.
- Pertes d'antigènes de groupes sanguins pouvant être à l'origine de difficultés de groupage.

IV DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

C'est souligner l'importance de la qualité du cytologiste qui doit différencier un SMD d'autres anomalies qualitatives. Des signes de dysmyélopoïèse peuvent être observés :

- lors d'une carence en B12 ou en folates,
- lors de la prise de médicaments : Rimifon, chimiothérapie,
- lors de l'exposition à des toxiques : Plomb, cuivre,
- lors d'un syndrome inflammatoire,
- lors d'une hépatopathie,
- lors d'une infection HIV.

V CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (SMD)

Différentes classifications sont utilisées et la plus ancienne est la FAB.

Plus récemment, une classification OMS a été introduite, reposant sur l'aspect dysplasique des lignées médullaires (atteinte d'une ou de plusieurs lignées, présence de sidéroblastes en couronne), introduction de la cytogénétique comme élément de diagnostic et un pourcentage de blastes de moins de 20 % pour différencier les SMD des leucémies aiguës myéloïdes.

Cette classification cytologique a en outre une valeur pronostique.

Formes particulières

- *Le syndrome 5q-* : Atteint surtout les femmes à partir de 60 ans ; biologiquement, il réalise un tableau associant une anémie souvent importante, macrocytaire, non régénérative et une hyperplaquettose jusqu'à 1000 G/L. Le myélogramme retrouve un aspect particulier avec des mégacaryocytes géants et unilobés. La cytogénétique retrouve une délétion du bras long du chromosome 5 qui implique toujours la région 5q31.1.
- *Le syndrome d'anémie réfractaire sidéroblastique associée à une hyperplaquettose* : C'est en fait l'association d'un SMD avec un myélogramme caractéristique et d'un syndrome myéloprolifératif avec un nombre de plaquettes supérieur à 1000 G/L. Le caryotype est le plus souvent normal. Il existe fréquemment une mutation du gène JAK2.

VI ÉVOLUTION ET TRAITEMENT

La survie varie de quelques mois à plusieurs années selon la classification pronostique. Le décès des patients est le plus souvent lié à une complication d'une cytopénie, à une évolution vers une leucémie aiguë, ou en rapport avec une surcharge ferrique hépatique ou cardiaque.

Facteurs pronostiques

La classification pronostique ou score IPSS (International Prognosis Scoring System) utilise 3 facteurs : le pourcentage de blastes médullaires, le nombre de cytopénie(s) et les anomalies cytogénétiques permettant de définir 4 groupes de pronostic différent (*Favorable*, *Intermédiaire 1*, *Intermédiaire 2* et *Défavorable*). Il existe d'autres facteurs qui influent sur le pronostic comme des anomalies cytogénétiques particulières, le fait de transfuser ou non, la présence d'une surcharge en fer.

VII TRAITEMENT

Il peut être divisé en traitements symptomatiques et spécifiques.

VII.1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

VII.1.1 Anémie

Dans la grande majorité des cas, le traitement repose sur des transfusions itératives. Celles-ci devront maintenir une hémoglobine sanguine supérieure à 100 g/L pour donner au patient une qualité de vie la plus normale possible.

Ces transfusions se compliquent toujours de surcharge en fer ou d'hémochromatose post-transfusionnelle. Celle-ci devra être prévenue dès que le taux de ferritine deviendra supérieur à 1000 ng/mL

L'érythropoïétine recombinante permet à plus de 60 % des patients d'obtenir une indépendance transfusionnelle mais de durée limitée.

VII.1.2 Thrombopénie

Il faut éviter de transfuser ces patients en plaquettes sauf en cas d'hémorragies graves ou de gestes chirurgicaux pour éviter l'allo-immunisation.

Des facteurs de croissance plaquettaires, mimant l'action de la thrombopoïétine, sont actuellement en développement avec une efficacité dans 50 % des cas.

VII.1.3 Neutropénie

Les facteurs de croissance granuleux sont peu efficaces. En cas d'infection, il faut traiter ces patients comme des patients présentant une neutropénie.

VII.2 TRAITEMENTS SPÉCIFIQUES

VII.2.1 La chimiothérapie

Elle doit être réservée à des patients jeunes dont le risque d'évolution leucémique est élevé.

- La chimiothérapie conventionnelle (à base d'anthracycline et de cytosine arabinoside) donne des résultats (en termes de rémission complète et de survie) inférieurs à ceux des leucémies primitives.
- Les agents déméthylants représentent une nouvelle classe de chimiothérapie qui augmente la survie des patients à haut risque d'évolution leucémique.

- Le lénalidomide, qui appartient à la classe thérapeutique des immuno-modulateurs, est utilisé dans les syndromes 5q-, donnant des réponses complètes hématologique et cytogénétique dans plus de 60 % des cas.

VII.2.2 La greffe allogénique

Elle est la seule thérapeutique curatrice des SMD. L'âge élevé des patients fait préférer les greffes à conditionnement atténué, moins toxiques que les greffes à conditionnement myélo-ablatives.