

Les syndromes myélodysplasiques (161)

Docteur Stéphane COURBY
Novembre 2002 (Mise à jour Janvier 2005)

Pré-Requis :

- Hématopoïèse
- Oncogenèse
- Interprétation d'un hémogramme

Mots-clés :

Dyshématopoïèse, insuffisance médullaire qualitative, à moelle riche.

Références :

- Le livre de l'interne Hématologie - Bruno VARET - Médecine-Science - Flammarion - 1997
- Médecine Interne - HARRISSON - Chapitre 109 - 14ème Edition - McGraw Hill - 2001
- Myelodysplasia - Medical Progress - NEJM - 340(21) - 1999

Exercices :

1. Définition

Il s'agit d'un groupe hétérogène de dysfonctionnements de l'hématopoïèse, dus à une anomalie monoclonale de la cellule souche pluripotente, qui conduit à une insuffisance de production médullaire qualitative : hématopoïèse inefficace ou dyshématopoïèse. Ceci se caractérise, sur l'hémogramme, par une ou plusieurs cytopénies diversement associées, qui contrastent avec une moelle riche où s'accumulent des cellules à la morphologie anormale (= dysplasiques) et aux capacités de prolifération et de différenciation altérées. Les cellules dysplasiques présentent également des anomalies fonctionnelles (ex : neutrophiles ou plaquettes inefficaces). Il s'agit d'un état pré-leucémique (possibilité de transformation en leucémie aiguë myéloblastique). Le terme "syndromes" indique la variété des anomalies que l'on peut observer : de l'anémie isolée et modérée jusqu'à un tableau de leucémie franche.

2. Epidémiologie

Fréquents à partir de 60 ans, ils augmentent avec l'âge et représentent 3-5% des pathologies hématologiques. Primitifs dans la grande majorité des cas, il existe des formes secondaires aux agressions de l'ADN ou à sa fragilité : chimiothérapies avec agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide...), exposition professionnelle au benzène, aux solvants organiques, aux dérivés du pétrole, aux radiations ionisantes, enfants porteurs d'une trisomie 21 ou d'une anémie de Fanconi...

3. Physiopathologie

Les **syndromes myélodysplasiques (SMD)** sont le résultat d'une atteinte **clonale** des **cellules souches hématopoïétiques (CSH)** expliquant l'implication fréquente de progéniteurs des différentes lignées myéloïdes. L'expansion du clone anormal a pour conséquences une hématopoïèse anormale : production de cellules dysplasiques avec impossibilité d'achever toutes les étapes de la différenciation vers des cellules matures : avortement intra-médullaire. Les cellules produites sont porteuses d'anomalies morphologiques et fonctionnelles tandis que

l'hématopoïèse normale est inhibée. L'**insuffisance médullaire** dans le cadre des myélodysplasies est le résultat de cette inefficacité de production. Le taux de division cellulaire est plus élevé que dans la moelle normale mais l'apoptose (mort cellulaire programmée) est également augmentée de façon importante dans les myélodysplasie, conduisant à un **cycle futile**. Le défaut de maturation est un élément central des myélodysplasies et des LAM. La diminution de la réponse aux facteurs de croissance et aux hormones régulatrices (diminution de la transduction du signal) contribue à leur physiopathologie.

La CSH se régénère elle-même et produit tous les éléments figurés du sang. Au fur et à mesure de la différenciation, les cellules restreignent leurs caractéristiques en lignées de plus en plus précises et perdent leur potentiel d'auto-renouvellement. La restriction lymphoïde/myéloïde intervient à un stade précoce. Les progéniteurs myéloïdes donnent naissance aux précurseurs des plaquettes (CFU_{Meg}), des hématies (CFU_e), et des monocytes et granulocytes (CFU_{GM}).

La transformation néoplasique des cellules hématopoïétiques peut survenir à divers niveaux de différenciation des cellules souches. Déterminer à quel niveau la transformation est apparue peut être difficile car les cellules continuent de se différencier au-delà de la modification néoplasique. Ainsi, la transformation d'une LMC qui survient à un stade très précoce, peut conduire soit à une LAM soit à une LAL. Dans les myélodysplasies, comme dans les LAM, la transformation clonale survient au niveau des précurseurs déjà engagés vers une différenciation myéloïde (CFU).

L'oncogénèse est un processus d'accumulation d'altérations génétiques. Dans les myélodysplasies et les LAM, la transformation d'une cellule souche myéloïde peut résulter d'une aberration chromosomique. La recherche de des dernières (caryotype, FISH...) permet non seulement de préciser le caractère monoclonal de la maladie mais d'en expliquer le mécanisme. Les translocations équilibrées donnent naissance à des gènes chimériques, tandis que les délétions entraînent la perte d'anti-oncogènes. L'exemple plus connu est la translocation (9;22) (chromosome Philadelphie) des leucémies myéloïdes chroniques, avec constitution d'un gène chimérique bcr-abl responsable de la surexpression d'une tyrosine kinase au rôle clé dans la transformation maligne.

Dans les SMD, la perte ou le gain de chromosome de la série : 5, 7, 8 et 20 sont souvent impliqués [5q- = 13%, 7- = 5%, 8+ = 5% des patients]. Environ 50% des myélodysplasies primitives (80% des myélodysplasies induites) présentent des anomalies du caryotype. On note que les translocations équilibrées ou non sont rares dans les syndromes myélodysplasiques.

Parmi les gènes les plus souvent impliqués dans les SMD, on retrouve l'oncogène **N-ras**. Ras (retrovirus associated DNA sequence) est une protéine monomérique de 21 kDa (p21), appartenant à la superfamille des GTPases membranaires qui coordonnent les stimuli extracellulaires et les voies de signalisations intracellulaires via des tyrosines kinases. Toutes les cellules des mammifères contiennent trois sous-groupes Ras, au rôle proto-oncogène : H-, K- et N-Ras, qui sont communément mutés dans plusieurs groupes de cancers. Des mutations de ces gènes entraînent une activation permanente, stimule la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. Les mutations oncogéniques de ras surviennent dans près de 30% de tous les cancers humains. Les mutations de K-ras se retrouvent fréquemment dans les cancers pulmonaires à petites cellules, les cancers du pancréas et du colon ; les mutations H-ras sont fréquentes dans les cancers de la vessie, du rein et de la thyroïde ; les mutations de N-ras sont mise sont évidence dans les neuroblastomes, les mélanomes, le carcinome hépatocellulaire et les hémopathies malignes.

Des anomalies (hyperméthylation) d'un gène régulateur du cycle cellulaire **p15^{INK4b}** sont fréquemment retrouvées. Ont été également incriminés : des mutations sur des gènes suppresseurs de tumeurs **p53** et **IRF-1**, le gène anti-apoptotique **bcl-2**, les gènes de deux facteurs de transcription **EVII** et **MLL**, la duplication du gène **flt3**...

Paradoxalement, les responsabilités respectives de plusieurs "gènes-candidats" impliqués dans le syndrome 5q-, où on observe la perte du bras long du chromosome 5, ne sont pas encore bien individualisés.

La connaissance des divers mécanismes qui conduisent à l'apparition des SMD est essentielle pour le développement des thérapeutiques futures.

4. Circonstances de découvertes

Il s'agit le plus souvent d'une découverte fortuite. Plus rarement, un hémogramme est réalisé devant des signes évocateurs d'une cytopénie : pâleur, asthénie, dyspnée (anémie), hémorragies cutanéomuqueuses (thrombopénie) ou infections à répétitions (neutropénie). L'hémogramme montre des cytopénies variablement associées (par exemple : anémie arégénérative seule ou associées à une thrombopénie (cas fréquent) ou pancytopenie). Une monocytose supérieure à 1000/ μ l est également évocatrice d'un syndrome myélodysplasique particulier : la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

5. Diagnostic

La constatation des anomalies périphériques (cytopénies et formes anormales, monocytose supérieure à 1000/ μ l) sur **l'hémogramme** doit conduire à la réalisation d'un myélogramme, qui révèle une moelle riche, avec cellules hématopoïétiques dysplasiques. Ceci permet de faire la différence avec les cytopénies à moelle pauvre (aplasie médullaire) ou à moelle envahie (par les blastes d'une leucémie aiguë ou une métastase cancéreuse). Les anémies par carence vitaminiques (B9 ou B12) présente une moelle riche mais porteuse de anomalies très caractéristiques (mégalo blastses).

ANOMALIES	Erythroïèse	Granuloïèse	Mégacaryocytopoïèse
Hémogramme	anémie le plus souvent macrocytaire, anisocytaire) arégénérative, présente dans 90% des cas. Peut être normo- voire microcytaire.	neutropénie (monocytose dans les LMMC) polynucléaires dégranulés, peu segmentés	thrombopénie (50% des cas) anisoplaquettose, plaquettes géantes, hypogranulaires
Myélogramme	Erythroblastes macrocytaires, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, avec défaut de coloration (défaut d'hémoglobinisation). (coloration du fer PERLS +/- sidéroblastes en couronne.	Dégranulation des myélocytes, promyélocytes à grosses granulations, noyaux en bandes	Petit MGC basophiles à noyau non lobulé, grand MGC multinuclés
Anomalies fonctionnelles	Perte des molécules de surface : changement de groupe sanguin. Résistance à l'érythropoïétine.	Défaut du chimiotactisme, de la phagocytose, de la bactéricidie... déficit enzymatique en myéloperoxydase, en PAL.	Trouble de l'adhésion et de l'activation, de libération du contenu des granules...

[Photo frottis sanguin : Manifestations morphologiques des SMD](#)

A : Moelle osseuse : érythroïèse mégalo blastique (Wright-Giemsa, x100)

- B : Moelle osseuse : précurseur érythroïde multinuclé (Wright–Giemsa, x100),
 C : Moelle osseuse : un ring-sideroblaste (Bleu de prusse, x100),
 D : Frottis sanguin : un neutrophile porteur d'une anomalie "pseudo-Pelger–Huët" (Wright–Giemsa stain, x100),
 E : Moelle osseuse : Micromegakaryocyte (Wright–Giemsa stain, x100),
 F : Moelle osseuse : noyaux anormaux dans des précurseurs érythroïdes (Wright–Giemsa, x100).

Certaines formes (anémies chroniques inexplicables, myélogramme peu contributif...) peuvent bénéficier d'une **étude isotopique de l'érythropoïèse** en médecine nucléaire avec analyse de l'incorporation du fer 59 par la moelle et de la durée de demi-vie des hématies (Chrome 51). Une incorporation du Fer 59 ralentie peut témoigner en faveur d'une myélodysplasie. Cet examen n'étudie que la lignée érythroblastique.

Une étude du comportement des progéniteurs de la moelle mis en **culture in vitro** peut également fournir des arguments : anomalie de vitesse de croissance, de taille, d'aspect des colonies obtenues.

Pour finir, l'étude **cytogénétique** par caryotype des cellules anormales de la moelle permet de mettre en évidence des anomalies clonales (dans 50% des myélodysplasie primitive, 80% des myélodysplasies secondaires), le plus souvent numériques (trisomies, délétions de chromosomes entiers ou partielles...). La recherche des anomalies complexes ou cachées est aidée par une étude en FISH (hybridation in situ avec marqueurs fluorescents, ou "peinture" des chromosomes).

6. Formes cliniques

La multiplicité des syndromes observés a conduit à la création en 1982 d'une classification, dite Classification FAB (French-American-British), qui constitue **5 groupes** :

TYP E	FAB	Blastes circulants	Blastes médullaires	Sidéroblast es (Coloration de Perls)	Acutisation
1	Anémie réfractaire (AR)	<1%	<5%	<15%	10 à 20% des cas
2	AR sidéroblastique (ARSI)	<1%	< 5%	> 15%	<10%
3	AR avec excès de blastes (AREB)	0 à 5%	> à 5% et < à 20%	variable	30 à 60% vers une LAM
4	AREB en transformation (AREB-t)	>5% (+/-)	21 à 30% (corps de Auer parfois présents)	variable	Médiane de survie de 10 mois
5	LMMC (leucémie myélomonocytaire chronique)	âge > 70 ans, monocytose > 1G/l , splénomégalie modérée (30%), anémie importante, leucocytose (15-30 G/l), ± discrète myélémie, thrombopénie. Moelle très riche, hyperplasie de la lignée granuleuse, blastose (< 5% en général). Evolution lente type AREB, en 2 à 3 ans. Caryotype : monosomie 7, trisomie 8, 12p-, t(5;12). Jamais de chromosome Philadelphie.			

Une nouvelle classification proposée par l'OMS existe depuis 1999 (WHO classification) :

Les AR et ARSI sont conservées, à condition que les signes de dysplasie restent isolés à la lignée érythroïde.

Les AREB restent classées comme telles, avec création de deux sous-groupes : AREB-I (blastés entre 5 et 10%) et AREB-II (blastés entre 11 et 20%).

Trois nouvelles entités sont introduites :

Cytopénie(s) réfractaire(s) avec signes de dysplasie sur 2 ou trois lignées (CR + Dys)

Syndrome 5q- avec : dysplasie érythroïde isolée, thrombocytose, hyperplasie des mégacaryocytes qui sont anormaux (hypolobulés et microcytaire).

Syndromes myélodysplasiques "inclassables"

Il faut en retenir le glissement des AREB-t (myélodysplasies avec plus de 20% de blastes médullaires) dans la catégorie "leucémies aiguës" et l'intégration des LMMC au sein des syndromes myéloprolifératifs dont ils partagent de nombreuses caractéristiques.

Il existe quelques formes cliniques particulières des myélodysplasies :

Syndrome 5q- : femmes (70%), évolution prolongée, seulement 25% d'évolution vers une LAM, anémie +++, neutropénie peu importante, hyperplaquettose, et, au caryotype, présence d'une délétion d'un bras long du chromosome 5 (portion riche en gènes de cytokines et récepteurs de cytokines). Le caractère favorable de l'anomalie 5q- est perdu si elle est associée à d'autres anomalies du caryotype : progression rapide vers LA.

Myélodysplasie hypoplasique : moelle pauvre mais présence de signes de dysplasie et cytogénétique de type myélodysplasie. Evolution identique aux autres myélodysplasies.

Myélodysplasie induite ou secondaire : radiations ionisantes, drogues de chimiothérapie. Des délétions ou perte des chromosomes 5 et 7 se rencontrent après administration d'agents alkylants. Des anomalies des portions 3q26, 11q23, 21q22 sont plus fréquentes après utilisation d'inhibiteurs de la topoisomérase II, anthracyclines et épipodophylotoxines.

7. Facteurs pronostiques

Un score pronostique international (IPSS, 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 meilleurs pronostics correspondent à une blastose médullaire inférieure à 5%, un caryotype normal ou porteur d'une délétion unique (5q- ou 20q- ou perte du Y), et de 0 ou une seule cytopénie. La survie médiane est alors à 5,7 ans. Les scores les plus hauts (mauvais pronostic) sont obtenus avec une blastose >21%, l'existence d'anomalies du chromosome 7 ou un caryotype complexe (≥ 3 anomalies) et une bi- ou pancytopenie. La médiane de survie est alors à 0,4 an.

8. Traitements

Du fait même de leur physiopathologie (atteinte des cellules souches pluripotentes), les syndromes myéloprolifératifs sont résistants à la plupart des thérapeutiques spécifiques. Seule l'allogreffe peut offrir une chance de guérison.

SYMPTOMATIQUES : Transfusions itératives au long cours en culots globulaires et concentrés plaquettaires. Ceci est contraignant et expose à des complications : risques infectieux théoriques multiples, immunisations complexes nécessitant une "personnalisation" des produits sanguins et risque majeur d'hémochromatose secondaire nécessitant une politique de chélation du fer par DESFERAL.

Les traitements spécifiques, qui visent à faire disparaître les cellules anormales ou à leur rendre leurs propriétés de différenciation, sont peu efficaces.

La chimiothérapie (anthracycline et Aracytine) est moins efficace dans les myélodysplasies acutisées que dans les leucémies aiguës de novo : le taux de rémission complète est de 40 à 60%, et le taux de rechutes précoces à 90%. L' HYDREA® ou l'étoposide sont utilisés per os dans les LMMC. De nouveaux médicaments associent des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes exprimés par les cellules myélodysplasiques (CD33, par exemple) à des molécules de chimiothérapie pour une action plus ciblée comme le MYLOTARG, anticorps anti-CD33 couplés à une anthracycline.

Dans les mauvais pronostics, une chimiothérapie d'**intensification** suivie d'une **autogreffe** de cellules souches peut être proposée.

Des **agents différenciateurs**, tels que les rétinoïdes et les sels d'arsenic ou des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN (décitabine) ont été testés : ils peuvent entraîner une amélioration des cytopénies. L'immunothérapie (traitement **immunosuppresseurs** des aplasies : gammaglobulines anti-thymocytes et Ciclosporine) sont parfois efficace dans les formes hypoplasiques. Les androgènes, notamment le **danazol**, sont utilisés ; ils renforcent l'hématopoïèse résiduelle et permettent l'élargir l'espace transfusionnel des culots globulaires, d'éviter la diminution du chiffre plaquettaire chez les patients répondeurs.

De nombreuses études testent l'efficacité de cocktails de **facteurs de croissance hématopoïétiques** : G-CSF, érythropoïétine... qui permettent parfois de suspendre les transfusions sanguines.

La **greffe de moelle allogénique** est à l'heure actuelle la seule façon de guérir la myélodysplasie. Elle est proposée à des patients jeunes (< 40 ans), porteur d'une maladie de mauvais pronostic.

9. Surveillance

Elle vise à suivre l'évolution du syndrome myélodysplasique (acutisation ?), sa nécessité transfusionnelle (hémogrammes réguliers en fonction de l'espace transfusionnel) et l'apparition de complications du traitement. La ferritine sera dosée tous les ans chez les patients transfusés afin de quantifier la surcharge martiale et de prévoir la mise en place d'un traitement chélateur du fer. Le myélogramme sera réalisé trois mois après le diagnostic puis tous les 6 mois à un an en fonction de l'hémogramme. Les sérologies virales (HIV, hépatites B et C) seront répétées chez les patients polytransfusés.

Une leucémie aiguë qui est contactée dans les trois mois suivant le diagnostic de myélodysplasie est considérée comme une leucémie aiguë d'emblée et non pas secondaire à une myélodysplasie.