

Les syndromes myélodysplasiques

N. BRAHAM-JMILI*

B. SRIHA**

M. HASSINE***

K. MHIRI*

M. KORTAS*

Résumé : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des précurseurs hématopoïétiques caractérisées par une myélopoïèse inefficace responsable de cytopénies périphériques. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé de plus de 60 ans avec un pic de fréquence entre 70 et 80 ans. Ces syndromes représentent 3 à 5% de l'ensemble des affections hématologiques. Dans la grande majorité des cas, ce sont des maladies primitives en apparence, mais parfois une étiologie est retrouvée : facteurs environnementaux ou génétiques. Le diagnostic est parfois difficile, mais dans la plupart des cas les données de l'hémogramme et du myélogramme sont suffisantes pour porter un diagnostic et classer le SMD dans les cinq catégories proposés par le groupe FAB. De la classification FAB, mais également de l'âge, de l'importance des cytopénies et de la blastose médullaire, des anomalies cytogénétiques vont dépendre le pronostic et la stratégie thérapeutique qui est limitée dans la majorité des cas à un traitement symptomatique dominé par le support transfusionnel.

Mots clés : *Syndromes myelodysplasiques, cytologie, classification FAB, classification OMS, pronostic.*

Abstract : Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal disorders of hematopoietic precursors characterized by a defective myelopoiesis responsible for peripheral cytopenias. They are generally observed after 60 years of age with peak frequency in 70-80 years age group. These syndromes represent 3 to 5% of all bone marrow disorders. MDS are mainly primary, but sometimes, etiologies were found : environment or genetic factors. Diagnosis is occasionally difficult, peripheral blood and bone marrow aspirates data are sufficient in most cases both for establishing the diagnosis and for classifying the MSD one of the five categories proposed by the FAB cooperative group. Of the FAB classification, the age, the degree of peripheral cytopenias, the bone marrow blast proportion and cytogenetic abnormalities mainly depends prognosis and therapeutic management, which is limited in most cases to symptomatic treatment principally with transfusional support.

key words : *Myelodysplastic syndrome, Cytology, FAB Classification, OMS classification, prognosis.*

* Laboratoire d'Hématologie
CHU Farhat HACHED, Sousse

** Laboratoire d'anatomo-pathologie. CHU Farhat HACHED.Sousse

*** Laboratoire d'Hématologie
CHU Fattouma Bourguiba, Monastir

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques(SMD) sont des hémopathies clonales, développées à partir d'une cellule souche multipotente myéloïde. Ces affections, qui ont en commun une évolution vers une leucémie aigüe dans un délai variable, se caractérisant par une hématopoïèse

inefficace et dysplasique conduisant à une ou plusieurs cytopénies périphériques associées à des signes de dysmyélopoïèse des éléments figurés du sang et/ou de la moelle au niveau des différentes lignées et contrastant avec une moelle riche [1].

Definition

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies clonales résultant de la transformation maligne de cellules souches hématopoïétiques qui présentent un trouble de maturation avec avortement intramédullaire des précurseurs granuleux [2], qui correspond selon les données récentes à une hyperapoptose de ces cellules [3]. Ils se caractérisent par une hématopoïèse inefficace et dysplasique due à la prolifération d'un clone médullaire anormal [4].

Les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloblastique (LAM), et constituent d'ailleurs le plus fréquent des états préleucémiques.

Etiologie

Il s'agit d'une pathologie touchant surtout le sujet âgé, parfois méconnue par les praticiens, facteur potentiel de sous estimation des cas de SMD par l'absence de démarche diagnostique complète devant une cytopénie isolée par exemple.

Dans la grande majorité des cas, les SMD apparaissent comme primitive. Les formes idiopathique (De novo) représentent 80 à 90%. Les formes secondaires représentent donc 10 à 20% des cas mais sont en nette augmentation en raison des indications plus larges de chimio et radiothérapie [5,8] :

- Facteurs génétiques

Certaines affections génétiques constitutionnelles augmentent le risque des SMD survenant généralement dans l'enfance (trisomie 21, anémie de Fanconi, cytopathies mitochondriales, agranulocytose congénitale...). Bon nombre de ces affections s'accompagnent d'une instabilité génique et/ou de trouble de réparation de l'ADN, qui expliqueraient la survenue d'événements mutagènes [3]. Indépendamment d'une prédisposition familiale, l'inégalité de chaque individu à développer éventuellement un SMD, pourrait être liée au polymorphisme génétique qui se traduit par des activités enzymatiques variables, voire nulles, expliquant le potentiel variable de chaque individu à métaboliser ou à détoxifier certains xénobiotiques [3].

- Chimiothérapie antimétabolite :

Environ 10% des SMD sont secondaires à une chimiothérapie ou radiothérapie à visée anticancéreuse, et principalement les agents alkylants [7].

D'autres molécules sont impliqués : les antimétabolites, les analogues de purines, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la topoisomérase II [3,7]

- L'exposition aux radiations ionisantes [3,8]

- L'exposition aux substances chimiques :

Le benzène, les produits agricoles, les solvants industriels... [3,8]

Historique

Les syndromes myélodysplasiques (SMD), anciennement connus sous le nom d'anémies réfractaires [7], ont été identifiés depuis le début du XX^{ème} siècle sous différentes appellations : syndromes pré-leucémiques (Luzzato 1941) et anémies pseudoplastiques (Block 1953).

Le terme d'anémie réfractaire (AR) apparaît dans les années 40 et désigne les anémies qui ne répondent pas favorablement aux thérapeutiques spécifiques des anémies nutritionnelles [5]. En 1952 Block confirme le potentiel pré-leucémique des AR en décrivant les cas de 12 patients avec cytopénies réfractaires dont 11 présenteront une leucémie aiguë. Et c'est au milieu des années 50 qu'un sous groupe de myélodysplasies dit anémie sidéroblastique acquise idiopathique (ASAI) fût reconnu conjointement par Helmeyer, Bjokman et Dacie [5]. En 1975 sont distingués deux groupes : les leucémies aiguës d'évolution rapidement péjorative avec urgence de traitement, et un ensemble de désordres hématologiques évoquant une leucémie aiguë myéloïde mais d'évolution subaiguë ou chronique, regroupés sous le terme de syndromes myélodysplasiques ou myélodysplasies [9].

De la sorte tous les acteurs étant identifiés, la classification proposée par le groupe FAB (French-American-British) a pu obtenir un impact maximum de clarification. La première publication de ce groupe (1976) s'adressait essentiellement à l'identification des sous types de leucémies aiguës granuleuses, alors que celle de 1982 décrivait en détail les critères d'inclusion pour le diagnostic des "syndromes myélodysplasiques". Depuis, toutes les publications utilisant le terme de SMD font

référence à ces critères, et donc à des entités bien décrites sur le plan physiopathologique associant des moelles riches, des dysplasies, des lignées hématopoïétiques et des cytopénies périphériques [10].

Ces dernières années représentent une étape de précision de la physiopathologie et de la classification des SMD. En effet une nouvelle classification OMS(1999) des SMD vient d'être proposée, en quête de propositions mieux adaptées aux prévisions pronostiques et aux indications thérapeutiques. Cette classification cherche, dans la mesure du possible, à compléter les approches classiques de la morphologie microscopique qui constitue la base de la classification FAB, par les contributions de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire [11].

Physiopathologie des SMD

Les syndromes myélodysplasiques forment un groupe hétérogène d'affections clonales dont la physiopathologie est encore mal connue. Les progrès sur la compréhension des mécanismes de l'oncogénèse dans les SMD sont principalement issus des études cytogénétiques, et plus récemment des études de biologie moléculaire.

Les hypothèses qui sont formulées actuellement ne valent souvent que pour un petit nombre de patients. Il semble que plusieurs étapes marquent l'évolution d'un SMD.

Donc les phénomènes physiopathologiques des SMD sont liés aux phénomènes suivants :

Les anomalies de croissance des progéniteurs hématopoïétiques.

L'apoptose médullaire.

Les désordres immunitaires.

Les anomalies génétiques.

Anomalie clonale, processus de prolifération-différenciation, apoptose :

Le processus serait initié par la lésion de progéniteurs ou la survenue d'un événement mutationnel au niveau de ces progéniteurs. Il s'en suivrait une réponse immunologique affectant la survie de ces progéniteurs via les lymphocytes T cytotoxiques et/ou les macrophages de la moelle. Dans les phases précoces de la maladie, il existerait une prolifération des progéniteurs et des précurseurs de

la moelle associée à un avortement intramédullaire par apoptose excessive [4]. L'augmentation de l'apoptose médullaire pourrait expliquer la coexistence de cytopénies périphériques et d'une moelle de cellularité normale ou même souvent augmentée, suggérant l'existence d'une hématopoïèse inefficace [12-13]. L'émergence d'un clone anormal avec perte télomérique surviendrait au cours de l'évolution. Enfin, dans une phase tardive de la maladie, il existerait une décroissance de l'apoptose des progéniteurs associée à une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs aboutissant à une transformation en leucémie aiguë.

Il existe actuellement suffisamment d'arguments suggérant que l'apoptose au cours des stades précoces de SMD peut contribuer à l'apparition des cytopénies périphériques observées aux stades initiaux de la maladie ; l'apoptose est retrouvée à tous les stades de différenciation, du promyélocyte au polynucléaire neutrophile pour la lignée myéloïde, mais essentiellement au stade d'érythroblaste acidophile pour la lignée érythroïde [13].

Les mécanismes moléculaires expliquant cette apoptose massive, et ceux qui, inversement, conduisent à la disparition et/ ou à l'inhibition de ce phénomène au stade tardif de transformation leucémique, qui correspondent à l'émergence de clones ayant perdu des mécanismes moléculaires de contrôle du phénomène apoptotique, restent mal connus. Mais une question reste à poser : l'apoptose, au cours des SMD, serait-elle un événement primitif résultant d'une anomalie génique, ou plutôt un phénomène secondaire médié par des cytokines?

Les anomalies de croissance des progéniteurs hématopoïétiques de SMD sont maintenant mieux connues, et permettent de définir quatre profils de croissance de valeurs pronostiques différentes [12].

L'autre versant d'approche de la physiopathologie des SMD est représenté par les arguments en faveur d'une association SMD/désordres immunitaires [12,14].

Facteurs incriminés [15] :

-Rôle du stroma médullaire

Peu d'études ont été consacrées à la caractérisation phénotypique et fonctionnelle du stroma médullaire. On a

noté que l'adhésion des CFU-blastes est augmentée sur un stroma de SMD par rapport à un stroma normal. Outre leur capacité à produire du TGFβ, du LIF, du M-CSF et de l'IL7, les cellules stromales de SMD expriment de façon anormale des ARN messagers pour l'IL1β, l'IL6, l'IL8, le G-CSF et le SCF.

Le microenvironnement des SMD est donc anormal, mais il n'a pas été démontré que ces anomalies avaient une responsabilité directe dans les anomalies de prolifération des progéniteurs hématopoïétiques.

- Rôle des cytokines et de leurs récepteurs

La prolifération et la maturation des cellules hématopoïétiques sont étroitement régulées par des cytokines qui agissent de façon positive ou négative, sur la prolifération et la différenciation de la cellule souche pluripotente. Ces cytokines vont agir sur des récepteurs membranaires. Ces récepteurs peuvent être divisés en deux familles :

- Des glycoprotéines qui possèdent dans leurs régions cytoplasmiques une activité Tyrosine Kinase (TK).
- Des glycoprotéines membranaires qui ne possèdent pas d'activité TK dans leurs régions cytoplasmiques.

L'interaction ligant-récepteur va entraîner l'activation de ce récepteur, qui va transmettre une information de la membrane cytoplasmique au noyau grâce à des voies de transduction dont les deux plus importantes font intervenir l'une, le proto-oncogène RAS, qui va activer d'autres protéines : RAF et MAP kinase et l'autre, les protéines de la famille JAK (just another kinase) et STAT (signal transducers and activators of transcriptions).

L'expression anormale d'un récepteur ou de son ligand peut intervenir dans la leucémogénèse humaine en favorisant l'expansion ou la prolifération du clone malin ou en agissant sur la différenciation. Mais leur rôle dans l'initiation du phénomène leucémique est peu probable car dans aucun modèle murin, l'hyperexpression d'une cytokine ou de son récepteur ne permet d'induire une transformation leucémique.

Circonstances de découverte d'un SMD

Dans la grande majorité des cas, un SMD est découvert à l'occasion d'un hémogramme systématique, parfois justifié par des symptômes peu spécifiques telle qu'une asthénie ou une altération de l'état général [7]. Mais ceci

tend à diminuer chez les sujets âgés qui sont plus sensibles aux cytopénies et notamment à l'anémie [9].

Lorsqu'il existe des symptômes révélateurs spécifiques, ce sont le plus souvent ceux de l'anémie, plus rarement une infection liée à la neutropénie (30% des cas) ou un syndrome hémorragique lié à la thrombopénie (10% des cas) [4,7]. Un syndrome tumoral (splénomégalie : 20%, adénopathies périphériques : 5-10%, hépatomégalie : 5-20%) est l'apanage quasi exclusif des leucémies myélo-monocytaires chroniques (LMMC). Un SMD peut aussi être découvert au stade de leucémie aiguë "d'emblée" [9].

Démarche diagnostique d'un SMD

Le diagnostic d'un SMD, n'étant pas symptomatique, est avant tout cytologique et repose sur l'examen attentif des frottis de sang et de moelle. Les anomalies qualitatives des lignées érythrocytaires, granuleuses et plaquettaires, observées sur le sang permettent d'orienter le diagnostic qui sera confirmé par le myélogramme [4]. En effet, Les données de l'hémogramme et du myélogramme sont suffisantes dans la plupart des cas pour porter un diagnostic et classer le SMD [16], mais il est parfois difficile du fait des formes frontières entre les différents types de SMD, entre SMD et syndromes myéloprolifératifs ou les autres causes de dysplasie médullaire, et du fait d'une grande variabilité de présentation clinique [9]. D'où une coopération entre cliniciens et cytologistes est indispensable [9].

L'hémogramme

Dans la plupart des cas, c'est lors d'une numération formule systématique que le diagnostic est évoqué [17].

L'anémie est l'anomalie la plus fréquente (90% des cas). Elle est typiquement normochrome, normo- ou macrocytaire, arégénérative [4]. Cette anémie peut s'accompagner d'anomalies des hématies sur frottis (anisocytose, poikilocytose, parfois polychromasie, des punctuations basophiles, parfois de rares érythroblastes circulants). En revanche la présence d'une double population d'hématies, normochrome et hypochrome, en l'absence de tout traitement martial ou de transfusion, est hautement évocatrice d'une anémie sidérolastique [18].

Une neutropénie isolée ou associée le plus souvent à l'anémie (20% à 30%). Les polynucléaires neutrophiles comportent souvent des anomalies morphologiques témoignant de la dysgranulopoïèse : dégranulation, défaut de segmentation (aspect pseudo-Pelger), ou hypersegmentation.

Une blastose sanguine, Le pourcentage des blastes est important à noter car il intervient dans la classification des SMD [7].

Dans de rares cas, il existe au contraire une hyperleucocytose faite essentiellement d'une monocytose supérieure à $1.10^9/l$ (LMMC) ou une hyperplaquetose (syndrome 5q-ou certaines anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques) [17].

Une thrombopénie (30% des cas), souvent modérée (plaquettes supérieures à $50.10^9/l$), isolée ou associée aux autres anomalies sanguines [17] avec des anomalies morphologiques sur frottis (plaquettes géantes, microplaquettes, granulations anormales ou absentes, présence de micromégacaryocytes [7,16,17]).

Le myélogramme

Essentiel pour le diagnostic. Les constatations cytologiques associent :

- **une moelle de cellularité normale ou augmentée** contrastant avec une cytopénie périphérique, signe d'une hématopoïèse inefficace.
- **des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées**, témoignant de la dysmyélopoïèse (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse), élé-

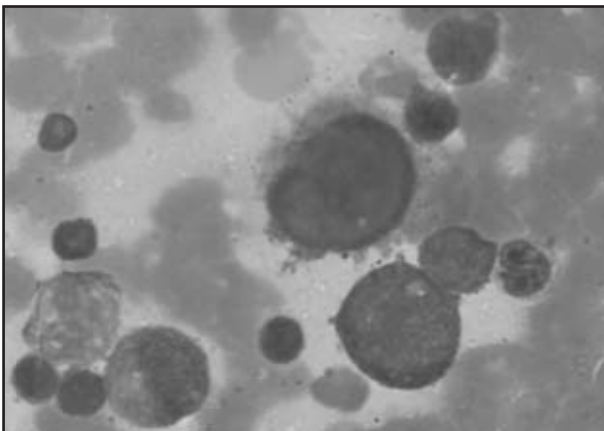


Figure. 1 : Présence de micromégacaryocytes de petite taille au noyau arrondi, à la chromatine très dense avec une mince couronne cytoplasmique irrégulière.

ment essentiel du diagnostic positif (figure 1).

La dysérythropoïèse : est la dysplasie la plus fréquente mais elle est peu spécifique.

Anomalies nucléaires : bi ou multinucléarité, noyau bourgeonnant, dystrophique, fragmentations nucléaires, corps de Howell Jolly [7,16].

Anomalies cytoplasmiques : aspect feuilleté du cytoplasme, présence de ponctuations basophiles, sidéroblastes en couronne mis en évidence par la coloration de Perls [17].

D'autres anomalies de la lignée érythroblastique sont à noter; une mégaloblastose et un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique [16].

La dysgranulopoïèse : Les dysplasies granuleuses sont les plus faciles à identifier.

Anomalies nucléaires : hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles de type pseudo-Pelger ou polynucléaires hypersegmentés

Anomalies cytoplasmiques

Raréfaction ou disparition des grains secondaires dans certains éléments de cette lignée, hypergranularité, présence de corps de Döhle, granulations azurophiles anormales et volumineuses notamment dans les promyélocytes, persistance de la basophilie du cytoplasme dans les formes matures, présence de vacuoles cytoplasmiques et présence de corps d'Auer [17,18].

Un aspect particulier qui associe une hyposegmentation de type pseudo-Pelger, perte des grains et présence des vacuoles cytoplasmiques est décrit comme très lié à une perte du bras court du chromosome 17 (17p-). Cette association est très précieuse à connaître, car l'anti-oncogène P53 est localisé en 17p13, et parce qu'elle est de très mauvais pronostic [10].

La dysmégacaryopoïèse : est souvent la plus informative pour un diagnostic de SMD [16] :

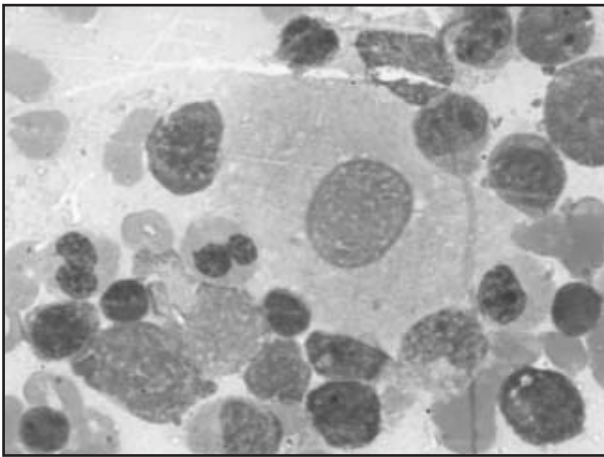
- **Micromégacaryocytes** : mégacaryocytes de petite taille (proche de celle d'un lymphocyte), ayant un petit noyau arrondi, à la chromatine très condensée, au cytoplasme souvent réduit à une mince couronne irrégulière au voisinage de laquelle se trouvent parfois quelques plaquettes (figure 1) [16,18].

- la présence de mégacaryocytes de taille habituelle mais avec un noyau unique et arrondi (figure 2) [18].

- la présence de mégacaryocytes bi/trinuclés ou plurinuclés et de mégacaryoblastes

- **un pourcentage de blastes variable** [1]. Le pourcentage des blastes est un élément fondamental dans la classification de la myélodysplasie et on distinguera trois groupes selon ce pourcentage : < 5%, entre 5 et 20 % et > 20% jusqu'à 30% . On décrit aussi plus rarement des anomalies de la lignée éosinophile et de la lignée basophile [7].

L'importance des cytopénies périphériques n'est pas toujours corrélée au degré de la dysmyélopoïèse médullaire. De plus la cytopénie peut prédominer sur une lignée et les anomalies qualitatives sur une autre lignée



**Figure. 2 : MOELLE / (objectif 100-MGG)
dysmégacaryopoïèse : présence de mégacaryocyte
avec un noyau unique et arrondi.**

à l'examen de la moelle [4].

La biopsie médullaire

En cas d'échec du myélogramme (20% des cas), associée au caryotype elle permet de poser le diagnostic en mettant en évidence des anomalies qualitatives et quantitatives des différentes lignées hématopoïétiques [17] :

- La moelle est pauvre en ponction ce qui pose le problème de diagnostic différentiel entre une hypoplasie médullaire rencontrée dans 15 à 20% des SMD[16], ou d'une myélofibrose, présente dans 15% des cas environ.

- La biopsie permet d'apprécier le caractère local ou diffus, l'intensité, la qualité réticulinique ou collagénique de la fibrose. La myélofibrose de la splénomégalie myéloïde est de type collagénique.

- Seule la biopsie médullaire mettra en évidence une localisation anormale des éléments hématopoïétiques et la présence d'îlots de blastes (abnormal localisation immature proliferation (ALIP)).

- La dysmégacaryopoïèse est mieux visible sur la biopsie médullaire qui permet l'examen d'un plus grand nombre de cellules et leur répartition, dispersées ou en amas.

Etude cytogénétique

Affirme la présence d'un clone pathologique. Dans certains cas difficiles, la cytogénétique peut être le seul examen qui va permettre d'affirmer le diagnostic du SMD [19]. Dans la grande majorité des cas, les anomalies observées sont des pertes de matériel chromosomique assez étendues de type délétion chromosomique partielle et monosomie, les translocations équilibrés sont rares [7].

Dans la plupart des séries publiées, les patients présentant un SMD primaire ou de novo ont un caryotype anormal dans 40 à 60% des cas [16]. Pour les SMD secondaires, le caryotype est anormal dans 80% des cas. Ces myélodysplasies induites se caractérisent par une fréquence relativement élevée des caryotypes complexes, accompagnés de signes d'instabilité chromosomiques [20].

- La del (5q-) : c'est la plus fréquente des anomalies cytogénétiques observée dans les SMD. Elle est la seule anomalie que l'on a pu rattacher à une entité clinique spécifique. Elle peut être associée à d'autres anomalies chromosomiques réalisant des caryotypes parfois très complexes. Les patients qui présentent cette anomalie sont le plus souvent de sexe féminin (2.5 pour 1) et d'âge élevé (> 60 ans) [20].

- La monosomie 7/del (7q) : c'est l'anomalie la plus commune des SMD de l'enfant. Elle peut être totale par perte de l'un des deux chromosomes 7 ou partielle, résultant soit d'une délétion terminale ou interstitielle du bras long du chromosome 7, soit plus rarement d'une translocation non balancée comme la t (1;7) (q10;p10).

- La trisomie 8 : c'est la plus fréquente des anomalies rencontrées dans les hémopathies myéloïdes. Dans quelques cas de SMD, la trisomie 8 est partielle et prend la forme d'un isochromosome pour le bras long du chromosome 8 dont résultent une trisomie 8q et une monosomie 8p.

- La del (20q) : dans la grande majorité des cas, cette

délétion est terminale et les points de cassure variables.

- L'iso 17q et del (17) (p11) : elle peut être associée à la présence de polynucléaires vacuolaires, et/ou de type Pelger. Sur le plan cytogénétique, l'isochromosome pour le bras long du 17 remplace un chromosome 17 normal. Environ 6% des SMD ont une délétion 17p.

- T/del (12p) : des anomalies du bras court du chromosome 12, dans la région p11-12, sont décrites dans toutes les séries publiées conduisant dans la plupart des cas à une monosomie 12p partielle par délétion ou translocation déséquilibrée. Des translocations équilibrées aussi bien que des délétions interstitielles du bras court du chromosome 12 ont été observées dans les SMD. Le gène TEL a été identifié et localisé en 12p13 et serait impliqué dans ces remaniements.

- Les réarrangements du bras long du chromosome 3 : ils touchent les bandes q21 et q26.

- Les aberrations chromosomiques rares : les trisomies décrites en dehors de la trisomie 8, sont les trisomies 9, 11, 21, et la trisomie partielle du bras long du chromosome 1, des monosomies partielles ou totales pour les bras longs des chromosomes 11 et 13, la perte du chromosome Y est fréquente mais sa signification reste obscure. Enfin les points de cassure 11q14 et Xq13 seraient liés à des anomalies du fer médullaire (surcharge en fer extraérythroblastique et présence de sidéroblastes en couronne).

Les caryotypes complexes sont rencontrés dans les formes évoluées ou transformées d'emblée. Toute évolution caryotypique, par acquisition d'anomalies nouvelles au cours de la maladie, s'accompagne d'une aggravation du tableau clinique et d'un décès précoce.

L'étude en FISH (fluorescence in situ), elle semble notamment plus sensible que la cytogénétique conventionnelle pour détecter certaines anomalies fréquentes comme la monosomie 7 ou la trisomie 8 lorsque ces anomalies sont présentes dans un clone minoritaire [21].

Culture de progéniteurs hématopoïétiques

Dans la grande majorité des cas de SMD, il existe une anomalie de comportement in vitro des progéniteurs hématopoïétiques d'origine érythroïde ou granuleuse, même en présence du facteur de croissance spécifique de la lignée [4].

Anomalies biologiques associées aux SMD

Les SMD peuvent s'accompagner d'anomalies biologiques qui, dans un certain nombre de cas, vont révéler la maladie [17] :

- Présence de signes d'hémolyse se traduisant par une augmentation modérée de la bilirubine non conjuguée et une baisse modérée de l'haptoglobine [4].

- L'augmentation de l'acide urique et de la ferritine sont les témoins de l'hypercatabolisme médullaire et de l'avortement intramédullaire [7].

- Des modifications de l'expression des antigènes érythrocytaires notamment du système ABO (difficultés de groupage). L'augmentation de l'expression de l'antigène i témoigne d'un retour à l'hématopoïèse foetale et/ou correspondent à une maturation différente de divers clones.

- Une augmentation de l'hémoglobine F (HbF) et une diminution de l'hémoglobine A2.

- Un déficit d'enzymes érythrocytaires, en particulier la pyruvate Kinase.

- Un déficit en phosphatase alcaline leucocytaire et une diminution, voire une absence, d'activité myéloperoxydase, que présentent parfois les polynucléaires [4].

- Des anomalies fonctionnelles des plaquettes avec thrombopathie responsable d'un allongement du temps de saignement ou d'hémorragies muqueuses alors que le chiffre des plaquettes est normal ou modérément diminué [17].

- Des anomalies de type dysimmunitaire [7].

Diagnostiques différentiels des SMD

La difficulté du diagnostic réside souvent dans l'intrication de plusieurs pathologies, notamment chez le sujet âgé. Ainsi il convient de différencier les syndromes myélodysplasiques, affections préleucémiques, des dysmyélopoïèses secondaires, affections bénignes facilement accessibles à la thérapeutique ou à l'arrêt du toxique [4].

Les carences en vitamines B12 et/ou folates sont à l'origine de dysmyélopoïèse avec cytopénies : une anémie macrocytaire et mégaloblastique avec des asynchronismes de maturation nucléo-cytoplasmique, un gigantisme cellulaire, une hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles sont caractéristiques. Les dosages sériques de la vitamine B12 et des folates à distance de toute supplémentation vitaminique permettent d'établir

le diagnostic. En cas de carence avérée, il convient d'observer la disparition des signes hématologiques après correction de celle-ci, parfois au bout de plusieurs mois, pour éliminer un diagnostic de SMD [4].

Divers médicaments peuvent être responsables de dysérythropoïèse : isoniazide, chloramphénicol, pyrazinamide, dapsons, pénicillamine, et bien entendu la majorité des chimiothérapies antinéoplasiques. Mais le contexte clinique aidera à faire le diagnostic [22]. Le problème le plus difficile est posé par les patients qui sont sous un traitement connu pour donner une dysmyélopoïèse (alkylants, azathioprine) et chez lesquels l'accentuation d'une cytopénie fait discuter une simple toxicité ou l'apparition d'un SMD vrai. L'arrêt du traitement incriminé et la surveillance évolutive permettent de trancher [22]. Les intoxications par le plomb et l'alcoolisme peuvent parfois donner un aspect médullaire proche.

Autres affections :

- Dans les carences en fer, les maladies inflammatoires ou infectieuses, la moelle peut avoir un aspect prêtant à confusion avec une anémie réfractaire, mais dans ces circonstances il n'y a guère d'indication au myélogramme et les anomalies regressent avec le traitement adapté [7].

- Au cours de l'infection par le VIH, on retrouve souvent des signes de myélodysplasie portant sur toutes les lignées avec des mégacaryocytes multilobés.

- Des aspects d'AR ont été rapportés au cours des collagénoses et des insuffisances rénales ou hépatiques.

Le diagnostic de LMMC est le plus souvent un diagnostic d'exclusion. Selon l'importance de la monocytose, plusieurs diagnostics différentiels seront discutés. En cas de monocytose faible isolée, le diagnostic différentiel devra se faire avec une monocytose réactionnelle associée à des infections, cancers, cirrhoses, sarcoïdoses, collagénoses, entéropathies... Dans tous ces cas, les manifestations cliniques de l'affection responsable prédominent. En cas de monocytose modérée (< 3 000 / mm³), le diagnostic de leucémie myéloïde chronique devra avoir été éliminé par l'absence du chromosome Philadelphie et/ou de la translocation bcr-abl [4].

La frontière diagnostique entre un SMD et une LAM peut parfois poser des problèmes. Schématiquement, les

cytologistes ont adopté une démarche diagnostique qui tient compte, de la dystrophie cellulaire, mais aussi du pourcentage d'érythroblastes et des blastes dans la moelle.

Classification des SMD

Les critères de la classification du groupe FAB

(tableau I) Le groupe coopératif FAB (french-american-british) proposa d'utiliser le terme général de syndromes myélodysplasiques et de subdiviser, sur des critères cytologiques, ces affections en cinq catégories distinctes [23]. Trois critères sont pris en compte [4] :

- le pourcentage de blastes dans le sang périphérique et dans la moelle.
- le pourcentage de sidéroblastes en couronne dans la moelle mis en évidence par la coloration de Perls.
- le nombre absolu de monocytes dans le sang.

Il s'agit de :

- l'anémie réfractaire (sans excès de blastes) (AR)
- l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
- l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T)
- l'anémie sidérolastique acquise idiopathique (ASAI)
- la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

L'incidence des anomalies chromosomiques varie selon le type de SMD en fonction de la classification FAB. Elle est plus faible dans les SMD de faible risque (AR,

Tableau I : classification cytologique des syndromes myélodysplasiques primitifs : [18]

TYPE	SANG	MOELLE
AR ou CR	Blastes absents ou <1%	Blastes <5%
ASAI	Blastes absents ou <1%	- blastes <5% - sidéroblastes en couronne >15% des érythroblastes
AREB	Blastes <5%	Blastes de 5% à 20%
LMMC	Monocytes >1.10 ⁹	Aspect variable souvent proche de l'AREB
AREB-T (présence d'au moins un de ces 3 critères)	Blastes >5%	- blastes de 20% à 30% - monocytes ou promonocytes - présence de corps d'Auer

ASAI), sans excès de blastes médullaires, et plus élevée dans les SMD avec excès de blastes (AREB, AREB-T). Elle est intermédiaire dans la LMMC, où le pourcentage de blastes médullaires est variable. Les anomalies chromosomiques «favorables» comme la délétion 5q (del 5q) ou la délétion 20q (del 20q) isolées prédominent dans les AR, tandis que la monosomie 7 et les anomalies complexes prédominent dans l'AREB et l'AREB-T. Les anomalies de la région 12q prédominent dans la LMMC, où la délétion 5q n'est jamais observée. Les réarrangements de 11q se voient essentiellement dans les ASAI [19].

Les limites de la classification FAB

Si la classification FAB permet de classer de façon simple la majorité des cas, certaines observations sont difficiles à classer, qu'il s'agisse de formes frontières, empruntant certains caractères d'autres groupes de pathologie ou qu'il s'agisse de SMD ayant des présentations cliniques et/ou biologiques atypiques ou singulières n'évoquant pas en premier lieu un SMD.

Les formes frontières

Elles posent par définition le problème de leurs appartenance à l'un ou l'autre groupe de maladies voisines [24].

- SMD avec thrombocytose

Classiquement abaissé au cours des SMD du fait de la dysmégacaryopoïèse, le chiffre des plaquettes peut parfois être augmenté (1 voire 2 x 10⁹/l plaquettes) évoquant un syndrome myéloprolifératif (thrombocytémie essentielle) [22], mais le diagnostic est redressé lors de l'examen cytologique de la moelle montrant les anomalies morphologiques caractéristiques d'un SMD.

- SMD avec myélofibrose

La constatation d'une myélofibrose réticulinique modérée n'est pas rare dans les SMD. Tous les sous-groupes de la classification FAB peuvent s'accompagner de myélofibrose, mais certains l'associent surtout à l'AREB. D'autres l'observent aussi dans les AR sans excès de blastes [24]. Cette fibrose peut être gradée selon certains auteurs [22] :

- SMD avec hypoplasie

La cellularité médullaire est augmentée ou normale dans les SMD. La constatation d'une moelle hypoplasique ne permet cependant pas de rejeter le diagnostic de SMD si

les autres critères sont présents. La fréquence des SMD hypoplasiques varie de 8 à 20%.

La recherche de signes de dysmyélopoïèse devrait être soigneuse, sur les frottis de sang et les frottis de moelle, afin de ne pas confondre ces cas avec une aplasie médullaire. L'aide du caryotype devient ici nécessaire, mais les anomalies cytogénétiques évocatrices ne sont observées que dans un quart à un tiers des cas [24].

les formes singulières

Les formes singulières ou cytopénies isolées sont souvent discutées à un stade précoce de l'évolution de la maladie. Deux situations opposées peuvent se présenter [24] :

- la présence de signes cytologiques discrets de myélo-dysplasie oriente vers le diagnostic de SMD alors qu'il s'agit selon le cas d'une carence vitaminique, d'un effet secondaire toxique de certains médicaments, d'une intoxication alcoolique...

- à l'inverse, le tableau clinique d'une cytopénie isolée fait courir le risque de méconnaître le diagnostic de SMD :

- SMD avec hyper-réticulocytose

En principe la dysérythro-poïèse des SMD, liée à une apoptose anormale des progéniteurs, se traduit cliniquement par une anémie et une diminution du nombre de réticulocytes. Une élévation franche est considérée comme incompatible avec le diagnostic. Il existe cependant au moins 4 publications de SMD authentifiés avec hyper-réticulocytose [6].

- SMD avec hémolyse

Des cas d'hémolyse sont parfois observés au cours des SMD. Les mécanismes sont variables.

- On y retrouve une dysgranulopoïèse importante, avec une hyposegmentation des polynucléaires dont la chromatine est très condensée, et la présence de nombreuses vacuoles cytoplasmiques dans les polynucléaires.

- Elle est de très mauvais pronostic dans les SMD.

- Ces cas sont généralement classés en AREB ou en AREB-T

La nouvelle classification apportée par l'OMS

(2001) Récemment, une nouvelle classification émanant de l'OMS s'est imposée (tableau II) [4]. Elle ne bouleverse en fait qu'assez peu les systèmes anciens et elle cherche, dans la mesure du possible, à compléter les

Tableau II : Critères de la classification OMS des SMD [23]

TYPE	SANG	MOELLE
Anémie réfractaire (AR)	- anémie - pas ou peu de blastes	- dysplasie érythroïde seulement - blastes : <5% - SC : <15%
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)	- anémie - pas de blastes	- dysplasie érythroïde seulement - blastes : <5% - SC : >15%
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	- cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie) - pas ou peu de blastes - pas de corps d'Auer - monocytes < 1.10 ⁹ /l	- dysplasie dans >10% des cellules dans 2 ou plus de lignées myéloïdes - blastes : <5% - pas de corps d'Auer - SC : <15%
ARS avec dysplasie multilignée (ARS-MD)	- cytopénie - pas ou peu de blastes - pas de corps d'Auer - monocytes < 1.10 ⁹ /l	- dysplasie dans >10% des cellules dans 2 ou plus de lignées myéloïdes - SC : >15% - blastes : <5% - pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	- cytopénie - blastes < 5% - pas de corps d'Auer - monocytes < 1.10 ⁹ /l	- dysplasie unilignée ou multilignée - 5% < blastes < 9% - pas de corps d'Auer
AREB-2	- cytopénie - 5% < blastes < 19% - corps d'Auer +/- - monocytes < 1.10 ⁹ /l	- dysplasie unilignée ou multilignée - 10% < blastes < 19% - corps d'Auer : +/-
SMD non classés	- cytopénie - pas ou peu de blastes - pas de corps d'Auer	- dysplasie unilignée dans les granulocytes ou mégacaryocytes - blastes : <5% - pas de corps d'Auer
SMD avec délétion 5q isolée	- anémie - blastes < 5% - plaquettes: normal ou élevées. - pas de corps d'Auer	- mégacaryocytes avec noyau hypolobé : normal ou élevés - blastes : <5% - del(5q) isolée

SC: sidéroblastes en couronne.

+/- : présent ou absent

approches classiques de la morphologie microscopique, par les contributions de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire [11].

Changements apportés par rapport à la classification FAB [11]
- Il a été proposé d'abandonner la catégorie AREB-T et de réduire à 20% le seuil de blastes définissant les LAM

(pronostic similaire).

- L'évaluation de la myélodysplasie est devenue un élément essentiel de la classification des SMD.
- Il a été proposé d'individualiser une nouvelle catégorie de "cytopénies" réfractaires (sans excès de blastes <5%) avec myélodysplasie "multilignée" : CRMD [25].
- Deux classes d'anémies réfractaires avec excès de sidéroblastes (ARS: >15% de sidéroblastes) sont individualisés, selon que la dysplasie : soit limitée à la seule lignée érythroblastique (ARS pure "unilignée"), ou qu'il existe une dysplasie "multilignée" (ARSMD).
- La place des anomalies cytogénétiques est majeure pour fixer le pronostic, mais ne suffit pas à forger des classes diagnostiques à l'exception du syndrome 5q-. De ce point de vue rien n'est changé par la nouvelle classification.
- Les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques, formes frontières entre les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques, sont classés à part : ils comprennent la LMMC, la leucémie myéloïde chronique atypique et la leucémie myélomonozytaire juvénile.

Risque évolutif et facteurs pronostiques des SMD

Les SMD ont une double tendance évolutive : d'une part l'aggravation des cytopénies, d'autre part le risque de transformation en LAM. Ces deux évolutions sont souvent associées, l'apparition et l'augmentation d'un excès de blastes médullaires s'accompagnant généralement d'une majoration des cytopénies. Toutefois, l'aggravation des cytopénies peut se voir sans augmentation de la blastose médullaire.

Cette évolution, très variable, peut être progressive ou brutale. Dans ce cas un SMD relativement stable peut présenter en quelques semaines une transformation brutale en LAM. Comparativement aux LA «de novo», ces LA secondaires sont résistantes aux traitements. Cette transformation s'accompagne habituellement de la survenue d'anomalies cytogénétiques [27].

L'évolution des SMD secondaires à une chimiothérapie est particulièrement défavorable [28].

Chez l'adulte de nombreux facteurs pronostiques ont pu être décrits, dans les SMD, [29] et ont été largement uti-

lisés ces dernières années. Les Facteurs pronostiques sont : La classification FAB, la blastose médullaire, le nombre et l'importance des cytopénies et le caryotype. Ces facteurs peuvent être groupés pour réaliser des scores pronostiques. Ces scores ne s'appliquent pas chez l'enfant [30].

La recherche de meilleurs scores pronostiques était exigée, essentiellement pour une évaluation adéquate des résultats cliniques et une proposition thérapeutique conforme au risque individuel [30]. Ces scores ont été construits grâce à des analyses statistiques multivariées, à partir des différents facteurs pronostiques retrouvés dans des analyses univariées. Leur affinement au fil des années s'est fait grâce à l'amélioration des méthodes statistiques et surtout grâce à l'apport de l'étude cytogénétique [29]. Parmi les scores les plus récents, l'International Prognostic Scoring System (IPSS) a été mis au point en 1997. Le score IPSS a été établi après compilation de sept études portant sur une vaste population de SMD non traités, suivis à long terme. Les variables prises en compte et les quatre groupes pronostiques définis sont présentés dans le tableau III [7].

La prise en charge thérapeutique

Le traitement des syndromes myélodysplasiques reste difficile à codifier en l'absence d'un consensus thérapeutique. Toutefois il paraît possible de proposer certaines approches thérapeutiques, en se basant sur l'âge, l'existence ou non d'un donneur HLA identique potentiel, et des facteurs pronostiques comme la blastose médullaire, l'importance des cytopénies et le caryotype, [31]. Cependant, les traitements proposés ont souvent des résultats décevants dont les espoirs de guérison sont limités à certains sujets jeunes éligibles pour une transplantation allogénique [7,32].

L'indication de traitements cytoréducteurs, visant à réduire l'infiltration blastique médullaire doit être discutée au cas par cas. Ils rentrent en ligne de compte l'âge, l'état physiologique, la tolérance individuelle et le désir du patient [33].

Il s'agit d'une pathologie des personnes âgées. Pour ces patients, il est préconisé de se limiter au traitement symptomatique qui vise essentiellement à améliorer les cytopénies

Tableau III : score pronostique de l'IPSS dans les SMD [34].***

Score	0	0.5	1	1.5	2
Blastes médullaire (%)	< 5	5-10		11-20	21-30
Caryotype (1)	favorable	interméd	défavorable		
Cytopénies (2)	0/1	2/3			
Groupe pronostique (score)	Survie médiane (ans)			Délai médian avant 25% de TA(3) (ans)	
Risque faible (0)	5.7			9.4	
Risque intermédiaire 1 (0.5-1)	3.5			3.3	
Risque intermédiaire 2 (1.5-2)	1.2			1.1	
Risque élevé (> 2)	0.4			0.2	

(1) favorable : del(5q), del(20q), -Y, normal ; défavorable : anomalies complexes ; intermédiaire : autres anomalies

(2) globules blancs < 1800/mm³ ; hémoglobine <10g/dl ; plaquettes <100 000/mm³

(3) délai médian au bout duquel 25% des patients de ce groupe sont en transformation aigüe (TA)

Références

- 1- Dewulf G, Gouin I, Pautas E, Gaussem P, Chaibi P, Andreux JP et Siguret V. Syndromes myéloplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : profil cytologique de 100 patients. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 (2) : 197-202.
- 2- Fenaux P. Les syndromes myélodysplasiques. *Path Biol* 1997; 45 (7) : 537-538.
- 3- Fenaux P, Nisse C. Que sait-on des causes des syndromes myélodysplasiques ? Peut-on en prévenir la survenue. In : Les syndromes myélodysplasiques. Paris, John Libbey Eurotext, 2000 : 9-15.
- 4- Garandeau C, Pautas E, Andreux M, Andreux J, Gaussem P, Siguret V. Les syndromes myélodysplasiques. *Ann Biol Clin* 2000 ; 58 (4) : 405-416.
- 5- Flandrin P, Lessard M. Syndromes myélodysplasiques. *Encycl Med Chir*, 1991 ; 13-012-A-10 : 1-8.
- 6- Dreyfus B. Dysplasies hématopoïétiques acquises ou syndromes myélodysplasiques. In Breton- Gogius J., Reyes F. et Rochant H. *L'hématologie de Bernad Dreyfus*. Paris, médecine sciences flammariion, 1992 : 722-723.
- 7- Merlat A, Picard F, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Med Chir, Hématologie*.13-012-A-10, 2000, 14 pages.
- 8- Nisse C. Facteurs étiologiques des syndromes myélodysplasiques. *Path Biol* 1997; 45 (7) : 539-544.
- 9- Pautas E, Gaillard M, Chambon-Pautas C, Siguret V, Andreux JP, Gaussem P. Les syndromes myélodysplasiques. Diagnostic et prise en charge des patients de plus de 70 ans. *La Presse Médicale* 1999 ; 28 (32) : 1771-1778.
- 10- Goasguen J.E. Évolution dans le diagnostic des syndromes myélodysplasiques. *Feuillets de biologie* 2001 ; XXXXII (240) : 5-10.
- 11- Flandrin G. La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes. *Hémopathies myéloïdes*. *Hématologie* 2001 ; 7 (2) : 136-141.
- 12- Bouscary D, Fontenay-Roupie M, Picard E. Comment peut-on expliquer le contraste entre moelle riche et cytopénies sanguines dans les syndromes myélodysplasiques ? Quel est le mécanisme des cytopénies ? Les syndromes myélodysplasiques In : Les syndromes myélodysplasiques. Paris, John Libbey Eurotext, 2000 : 29-49.
- 13- Yoshida Y, Kawabata H, Anzai N et Tohyama K. Apoptosis as a cell biological abnormality in myelodysplasia. *Path Biol* 1997 ; 45 (7) : 573-578.
- 14- Hebbar M. Syndromes myélodysplasiques : affections du système hématopoïétique ou maladies systémiques. In : Les syndromes myélodysplasiques. Paris, John Libbey Eurotext, 2000 : 50-52.
- 15- Fontenay-Roupie M, Dreyfus F. Anomalies de l'expression des cytokines et de leurs récepteurs au cours des syndromes myélodysplasiques. *Path Biol* 1997 ; 45 (7) : 569-572.

- 16-** Imbert M. Diagnostic et classification des syndromes myélodysplasiques. *Revue française des laboratoires* 1996 ; 284 : 19-25.
- 17-** Dreyfus F, Guesnu M, Picard F. Comment diagnostiquer les syndromes myélodysplasiques ? Quels examens effectuer ? In : *Les syndromes myélodysplasiques*. Paris, John Libbey Eurotext, 2000 : 55-61.
- 18-** Imbert M. Les syndromes myélodysplasiques. *Le médecin biopathologiste* 1994; 34 : 23-28.
- 19-** Laï JL, Fenaux P. Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques. *Path Biol* 1997 ; 45 (7) : 550-555.
- 20-** Charrin C, Mugneret F. Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques. *Revue française des laboratoires*, 1996 ; 284 : 289.
- 21-** Fenaux P, Turhan A, Preudhomme C. Les syndromes myélodysplasiques sont-ils des affections néoplasiques ? In : *Les syndromes myélodysplasiques*. Paris, John Libbey Eurotext, 2000: 16-28.
- 22-** Dreyfus F, Guesnu M, Lecocq K. Diagnostic différentiel et formes frontières des syndromes myélodysplasiques. In : *Les syndromes myélodysplasiques*. Paris, John Libbey Eurotext, 2000 : 62-71.
- 23-** Flandrin G. Aspects cytologiques et actualité nosographique des syndromes myélodysplasiques. *Path Biol* 1997 ; 45 (7) : 545-549.
- 24-** Rochant H. Syndromes myélodysplasiques : formes singulières et formes frontières. *Path Biol* 1997 ; 45 (7) : 579-586.
- 25-** Brunning RD, Bennet JM, Flandrin G. Myelodysplastic syndromes : Refractory cytopenia with multilineage dysplasia. In: Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H, Vardiman JW. *Pathology and Genetics : Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, IARC press, Lyon, 2001 : 61-74.
- 2** **6** -
Vardiman JW, Lee Harris N, Brunning RD. The world organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002 ; 100 (7) : 2292-2302.
- 27-** Pris G, Corbererand JX. Hémopathies des gens agés. *Feuillets de Biologie* 1999 ; XXXX (228) : 5-7.
- 28-** Bader-Meunier B, Tchernia G, Buisine j et al. Syndromes myélodysplasiques de l'enfant. *Arch Pédiatr* 1997 ; 4 : 561-567.
- 29-** Fenaux P.
Comment déterminer le risque évolutif des syndromes myélodysplasiques ?
Les syndromes myélodysplasiques John Libbey Eurotext. Paris, 2000 : 78-81.
- 30-** Sanz GF, Morel P. Prognostic classification in myelodysplastic syndromes. *Path Biol* 1997 ; 45 (8) : 617-626.
- 31-** Fenaux P. Stratégie thérapeutique dans les syndromes myélodysplasiques. *Path Biol* 1997 ; 45 (8) : 668-670.
- 32-** De Witte T. Allogeneic and autologous stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Path Biol* 1997 ; 45 (8) : 643-649.
- 33-** Fenaux P, Rose C, Guerci A. Quels traitements proposer aux syndromes myélodysplasiques ? In : *Les syndromes myélodysplasiques*. Paris, John Libbey Eurotext, 2000: 82-96.
- 34-** Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J.
International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997 ; 89 : 2079-2088.