

La myélodysplasie, une anémie causée par une moelle osseuse dysfonctionnelle

par Diane Roger-Achim

M. Dumont, 76 ans, a consulté votre collègue pour cause de fatigue. La revue des systèmes était négative. À l'examen, le médecin a noté que le patient était pâle. Les résultats de sa formule sanguine (hémogramme) n'étaient pas normaux – hémoglobine (Hb) : 96 g/l; globules rouges (GR) : $2,67 \times 10^{12}/l$ (diminués); volume globulaire moyen (VGM) : 110 fl (augmenté); indice de déviation du volume érythrocytaire (IDVE) : 14,9; formule leucocytaire différentielle: augmentation du nombre de monocytes.

L'augmentation du nombre de monocytes vous a intrigué. Vous avez suivi les étapes d'une évaluation de base (voir l'article sur la macrocytose), c'est-à-dire réticulocytes, acide folique sérique, vitamine B₁₂, TSH, ALT et AST, ainsi qu'électrophorèse des protéines. À part les réticulocytes, dont le nombre était réduit, tous les autres résultats se sont avérés normaux. Quelle est donc cette anémie ?

Quand envisager la présence d'une myélodysplasie ?

On doit l'envisager :

- quand l'anémie s'accompagne d'un nombre de réticulocytes bas ;
- quand d'autres lignées sont aussi atteintes ;
- surtout quand on note, sur le frottis sanguin, une macrocytose (VGM presque toujours entre 100 fl et 110 fl, mais l'anémie normocytaire n'élimine pas nécessairement la myélodysplasie)¹, des anomalies des globules rouges (acanthocytes) ou une monocytose ;
- après s'être assuré que le bilan ferreux, la vitamine B₁₂ et l'acide folique sont normaux.

La Dr^e Diane Roger-Achim, omnipraticienne, exerce à l'Unité de médecine familiale du CLSC des Faubourgs, de Montréal.

Quels sont les modes de présentation ?

Plusieurs patients n'ont pas de symptômes au moment de la découverte, souvent fortuite, de la myélodysplasie. Cette maladie peut se présenter comme une pancytopenie, mais, plus souvent, seulement sous la forme d'une anémie macrocytaire ou

parfois normocytaire. À noter que les granulocytes peuvent être défectueux même lorsque leur nombre est normal. Lorsque la maladie est avancée et que la neutropénie est grave, les patients contractent des infections bactériennes qui sont une cause importante de décès. Même s'il y a cytopénie dans le sang périphérique, la moelle est, en général, cellulaire et souvent

Quand envisager la présence d'une myélodysplasie :

- quand l'anémie s'accompagne d'un nombre de réticulocytes bas ;
- quand d'autres lignées sont aussi atteintes ;
- surtout quand on note, sur le frottis sanguin, une macrocytose (VGM presque toujours entre 100 fl et 110 fl, mais l'anémie normocytaire n'élimine pas nécessairement la myélodysplasie), des anomalies des globules rouges (acanthocytes) ou une monocytose ;
- après s'être assuré que le bilan ferreux, la vitamine B₁₂ et l'acide folique sont normaux.

ENCADRÉ

Définition de la myélodysplasie

C'est un ensemble de maladies des cellules souches de la moelle osseuse caractérisées par une hématopoïèse inefficace. En effet, non seulement la moelle ne réussit pas à porter à maturation un nombre suffisant de globules rouges, mais les globules produits sont aussi de mauvaise qualité. On constate une apoptose prématurée des cellules souches et des cellules arrivées à maturité². Souvent, d'autres lignées sont également atteintes. En général, la myélodysplasie est une maladie primaire, mais elle peut être secondaire à une chimiothérapie, à une radiothérapie antérieure ou à une exposition à un produit toxique, tel que le benzène.

La prévalence

La prévalence de la maladie augmente avec l'âge, l'âge médian dans les séries publiées étant de 65 ans. On la retrouve plus souvent chez les personnes de plus de 70 ans et, plus rarement, chez celles de moins de 50 ans. L'incidence annuelle est de 89 cas pour 100 000 chez les patients de plus de 80 ans³. Chez la personne âgée, cette maladie est un peu plus fréquente que la leucémie myéloïde aiguë. Le nombre d'hommes atteints est plus grand que celui de femmes. Les patients présentant une myélodysplasie ont tendance à développer une leucémie myéloïde aiguë, mais souvent ils meurent de vieillesse ou d'infection avant cette transformation.

Une classification

La classification FAB (*franco-américano-britannique*) remonte à 1976. Elle est basée sur le pourcentage de blastes dans le sang et dans la moelle, ainsi que sur la présence ou l'absence de monocytes dans le sang et de sidéroblastes en anneau dans la moelle (*tableau 1*).

Les patients se situant dans les premières classes ont, en général, un meilleur pronostic et moins de risque que la maladie évolue vers une leucémie⁴. Récemment, on a retiré la classe 4 pour l'inclure dans les leucémies, et on propose d'inclure la classe 5 dans les syndromes myéloprolifératifs. Ces nouvelles propositions ne sont toutefois pas encore adoptées par tous les hématologues.

Cependant, cette classification a été retravaillée en vue d'y inclure d'autres données, notamment des données cytogénétiques, afin de pouvoir mieux évaluer le pronostic. Selon la nouvelle classification publiée en 1997 (*Prognostic Scoring System*⁵), les patients sont répartis en groupe à faible risque, à risque intermédiaire 1 et 2 et, enfin, à haut risque. La classification FAB demeure utile lorsque les études cytogénétiques ne sont pas disponibles.

En 2000, un groupe de travail international a proposé des critères standardisés pour évaluer la réaction au traitement de cette maladie, critères qui pourront être utilisés dans des études prospectives et permettre une meilleure analyse et comparaison⁶.

hypercellulaire. Cependant, l'érythro- : à l'aplasie médullaire où la moelle est :
poïèse y est inefficace, contrairement : acellulaire.

Plusieurs patients n'ont pas de symptômes au moment de la découverte, souvent fortuite, de la myélodysplasie. Cette maladie peut se présenter comme une pancytopenie, mais, plus souvent, seulement par une anémie macrocytaire ou, parfois, normocytaire.

REFFÈRE

CENTRE HOSPITALIER DU QUÉBEC
HÉMATOLOGIE GÉNÉRALE

STAT ROUTINE

DIAGNOSTIC
Fatigue

HÉMATOLOGUE	TECHNICIENNE	
<input checked="" type="checkbox"/>	LCKS X 10 ⁹ /l	4,5 – 10,5
<input checked="" type="checkbox"/>	ERCS X 10 ⁹ /l	♂ 4,7 – 6 ♀ 4,2 – 5,6
<input checked="" type="checkbox"/>	Hb g/l	♂ 140 – 180 ♀ 120 – 160
<input checked="" type="checkbox"/>	HT	♂ 0,42 – 0,52 ♀ 0,37 – 0,47
	VGM fl	80 – 100
	HGM pg	27 – 32
	CHGM g/l	320 – 370
<input checked="" type="checkbox"/>	IDVE	11,5 – 15,5
	PLT X 10 ⁹ /l	150 – 450
<input type="checkbox"/> SÉDIMENTATION		
mm/h		
	N. ABSOLU X 10 ⁹ /l	
	NEUTRO	2,3 – 7,6
	LYMPHO	0,5 – 4
	MONO	0,09 – 0,97
<input checked="" type="checkbox"/>	ÉOSINO	0 – 0,55
	BASO	0 – 0,1

À l'examen physique, il n'y a pas de signes spécifiques. On peut retrouver les signes associés à la présence d'une anémie, comme la pâleur ou la dyspnée. L'hépatosplénomégalie ou la lymphadénopathie sont rares, sauf dans le cas de certaines myélodysplasies, comme la leucémie myélomonocytaire chronique.

T A B L E A U I

Classification FAB de la myélodysplasie

Classe

- | | |
|---|---|
| 1 | Anémie réfractaire ($\leq 1\%$ de blastes dans le sang et $\leq 5\%$ dans la moelle) |
| 2 | Anémie réfractaire avec des sidéroblastes en anneaux dans la moelle ($\geq 1\%$ de blastes dans le sang et $\leq 5\%$ dans la moelle) |
| 3 | Anémie réfractaire avec un excès de blastes ($\leq 5\%$ de blastes dans le sang et de 5% à 20% de blastes dans la moelle) |
| 4 | Anémie réfractaire avec un excès de blastes en transformation ($\geq 5\%$ dans le sang et de 20% à 30% de blastes dans la moelle) |
| 5 | Leucémie myéomonocytaire chronique (une des quatre formes précédentes avec, en plus, la présence d'un grand nombre de monocytes dans le sang et dans la moelle) |

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de la myélodysplasie n'est pas facile à établir. En effet, même les signes repérés au niveau de la moelle osseuse ne sont pas toujours spécifiques. Il est important d'écartier en premier lieu une déficience en vitamine B₁₂ et en acide folique, l'utilisation de certains médicaments, surtout de l'acide valproïque, et des agents antiviraux prescrits en cas d'infection par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH). On trouvera au *tableau II* une liste d'affections dont la présentation hématologique se rapproche de celle de la myélodysplasie.

T A B L E A U II

Le diagnostic différentiel de la myélodysplasie, les autres causes de cytopénie¹

Anémie normocytaire sans leucopénie

Aplasia pure des globules rouges (dans ce cas, les réticulocytes ne sont pas seulement moins nombreux, mais presque absents).

Anémie normocytaire avec pancytopénie

- Maladies congénitales ;
- Toxicité de certains médicaments et de l'alcool ;
- Suppression de la moelle par un virus (VIH, parvovirus B 19, etc.) ;
- Infiltration de la moelle (lymphomes, cancer, leucémie, fibrose) ;
- Hypersplénisme ;
- Hémoglobinurie nocturne paroxystique.

Anémie macrocytaire

Voir l'article *Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B₁₂* du D^r Alex Chatelier, dans ce numéro.

Quand adresser les patients à un hématologue ?

Tous les patients jeunes, ainsi que les personnes plus âgées en bonne santé, devraient être adressés à un hématologue et devraient probablement se soumettre à une étude de la moelle pour confirmer le diagnostic et la gravité de l'atteinte. Par contre, on peut se contenter de garder en observation les patients âgés malades, surtout ceux qui ne souffrent que d'anémie, sans atteinte des autres li-

Tous les patients jeunes, tout comme les personnes plus âgées en bonne santé par ailleurs, devraient être adressés à un hématologue et devraient probablement se soumettre à une étude de la moelle pour confirmer le diagnostic et la gravité de l'atteinte.

R E P È R E

gnées, puisqu'on sait que, de toute façon, on ne traitera que les symptômes.

Le traitement

Le traitement dépend de la gravité de la maladie, de l'âge du patient et surtout de son état de santé. Plusieurs études sont en cours. On est encore à la recherche de traitements efficaces. Seule une greffe de moelle osseuse peut offrir un traitement définitif et améliorer le pronostic, mais il entraîne une forte morbidité et ne garantit pas l'absence de récurrence. La greffe de moelle convient en général aux patients de moins de 60 ans, dont le pronostic selon la classification est sombre et qui ne présentent pas d'autres maladies débilitantes.

Pour le patient atteint d'une forme de myélodysplasie, qui, selon le pronostic, permet une longue survie, la chimiothérapie est rarement utile et peut même aggraver son état. On devrait plutôt observer ces patients, traiter les symptômes par des transfusions de globules rouges ou de plaquettes ou par des antibiotiques, au besoin. Bien qu'on ait également essayé des traitements avec des facteurs de croissance hématopoïétique, les résultats n'ont pas été spectaculaires. L'érythropoïétine, à dose élevée (150 U. par voie sous-cutanée, trois fois par semaine) et soutenue, a aidé certains patients en réduisant le besoin de transfusions⁷.

Lorsque le patient présente une maladie à un stade plus avancé selon le classement, des traitements de chimiothérapie peuvent s'avérer utiles. Plusieurs protocoles de recherche sont en cours, dont un se fondant sur l'utilisation de la thalidomide⁸. Il n'en reste pas moins qu'on décide souvent de traiter uniquement les symptômes chez les patients très âgés, surtout s'ils présentent d'autres maladies sous-jacentes et s'ils risquent de ne pas supporter le traitement.

Le suivi

Le médecin de famille peut se charger du suivi des patients qu'on a décidé de garder en observation. Le suivi comprend des vérifications de la formule sanguine complète, à intervalles de trois mois, un traitement rapide des infections, l'administration du vaccin antigrippal et anti-pneumococcique, ainsi que des transfusions de globules rouges ou blancs et de plaquettes, au besoin. ☞

Date de réception : 22 avril 2003.

Date d'acceptation : 26 août 2003.

S U M M A R Y

Myelodysplasia an anemia due to bone marrow dysfunction. Myelodysplastic syndrome is a hematopoietic stem cell disorder characterized by ineffective hematopoiesis and peripheral cytopenias. The natural history of these syndromes ranges from more indolent forms of disease spanning years, to those with a rapid evolution to acute myelogenous leukemia. Consider myelodysplasia after having ruled out iron, B₁₂ and folic acid deficiency, in a macrocytic anemia with low reticulocytes, (although it can be normocytic), when other line cells are diminished.

Key words: myelodysplastic syndrome, treatment, diagnosis.

Mots clés : syndrome myélodysplasique, traitement, diagnostic.

Bibliographie

1. Goldman L, Bennet JC. *Cecil Textbook of Medicine*. 21^e éd. WB Saunders Company; 2000.
2. Albitar M, Manshour T, Shen Y, Liu D, Beran M, Kantarjian HM, et al. Myelodysplastic syndrome is not merely "preleukemia". *Blood*, 2002; 100 (3) : 791-8.
3. Williamson PJ, Kruger AR, et coll. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994; 87 : 743.
4. Sanz GF, Sanz MA, et coll. Two regression models and scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1989; 74 : 395.
5. Greenberg P, Cox C, et coll. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89 : 2079.
6. Cheson BD, Beneth JM, et coll. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndrome. *Blood* 2000; 96 : 3671-4.
7. Hellstrom-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta-analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995; 89 : 67-71.
8. Tsigotis P, Venetis E, Rontogianni D, Dervenoulas J, Kontopidou F, Apostolidis Thalidomide in the treatment of myelodysplastic syndrome with fibrosis. *Leuk Res* oct 2002; 26 (10) : 965-6.

Pour devenir membre, composez
le 1 866 734-9422 ou visitez
www.medicalert.ca

 **MedicAlert**

Pour vivre sa vie