

Recommandations

Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des syndromes myélodysplasiques établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH)

GFCH

Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France

Reçu le 15 mars 2004 ; accepté le 8 avril 2004

Disponible sur internet le 04 mai 2004

Participants : Christian Bastard, Isabelle Lucquet, Marie Joelle Mozziconacci, Bruce Poppe, Sophie Raynaud, Frank Speleman.
Coordonnatrice : Sophie Raynaud.

1. Bases scientifiques

Sous le terme de syndromes myélodysplasiques (SMD) est regroupé un ensemble de désordres clonaux touchant les cellules souches hématopoïétiques, en particulier les précurseurs myéloïdes. Très rares chez l'enfant, la fréquence de ces affections augmente avec l'âge : de l'ordre de cinq nouveaux cas par an pour 100 000 habitants et une médiane d'âge au diagnostic aux environs de 70 ans, elle est de 70 à 80 pour 100 000 habitants au-delà de 80 ans. Dix pour cent seulement des cas observés chez l'adulte surviennent avant 50 ans [1,2]. Il s'agit donc principalement d'une pathologie du sujet âgé. Considérés comme des états préleucémiques évoluant en leucémie aiguë dans plus de 30 % des cas, les SMD peuvent être primaires (SMD de novo) ou secondaires à une exposition professionnelle ou environnementale à des substances toxiques pour la moelle osseuse. Enfin, des traitements antérieurs par chimiothérapie, radiothérapie et transplantation médullaire exposent les patients à un risque accru de développer un SMD de type secondaire. Le vieillissement général de la population conjugué à un risque élevé d'exposition à des agents ayant une toxicité médullaire explique l'augmentation de fréquence des SMD notée par certains auteurs ces vingt dernières années. Les thérapeutiques les plus fréquemment utilisées pour soigner ces patients demeurent des traitements de soutien destinés avant tout à améliorer la qualité de vie des patients par diminution des cytopénies (transfusions de globules rouges et de culots plaquettaires, facteurs de croissance hématopoïétiques, etc.). Bien qu'un certain nombre d'options thérapeutiques aient été évaluées, aucun médicament n'est reconnu à ce jour comme étant totalement efficace.

Les études de cytogénétique conventionnelle ont montré que SMD primaires et secondaires se distinguent par le degré de complexité du caryotype établi au moment du diagnostic de la maladie : aux caryotypes anormaux habituellement simples des SMD de novo s'opposent les caryotypes anormaux complexes caractéristiques des SMD secondaires [3]. Détectables dans 40 à 60 % des SMD de novo, mais dans 80 % des SMD secondaires, les anomalies cytogénétiques sont variées [4,5]. Les translocations chromosomiques équilibrées sont rares, les anomalies les plus fréquentes étant des pertes de matériel assez étendues de type délétion chromosomique partielle et monosomie dont les plus connues concernent les chromosomes 5, 7 et 20. La valeur pronostique de ces anomalies a été largement étudiée [6]. En 1997, Greenberg et al. ont publié un index pronostique international (*International Prognosis Scoring System* ou *Score IPSS*) qui place les données du caryotype parmi les facteurs indispensables à l'établissement d'un score pronostique fiable qui est utilisé actuellement en routine en pratique clinique [7].

L'index pronostique international (Tableau 1) reconnaît trois anomalies cytogénétiques comme facteurs de bon pronostic dans les SMD de novo. Ce sont les délétions partielles du bras long du chromosome 5 et du chromosome 20, ainsi que la perte du chromosome Y, à condition que chacun de ces réarrangements soit observé de manière isolée. Toute association de ces anomalies entre elles ou avec une autre aberration chromosomique supprime le caractère favorable de ces anomalies.

L'IPSS reconnaît également des anomalies comme étant des facteurs de pronostic intermédiaire : tout caryotype anormal simple, i.e. comportant au maximum deux aberrations chromosomiques, exception faite d'une monosomie même

Adresse e-mail : berger@necker.fr (GFCH).

Tableau 1
Index pronostique international dans les SMD (score IPSS) [7]

Pourcentage de blastes médullaires	
% de Blastes	Score IPSS
< 5	0
5–10	0,5
11–20	1,5
21–30	2
Caryotype	
Score IPSS	
Bon pronostic (Normal) (-Y, 5q-, 20q- isolés)	0
Pronostic intermédiaire +8, ≤ 2 anomalies	0,5
Mauvais pronostic -7/7q-, caryotype complexe	1
Cytopénies sanguines	
Score IPSS	
Aucune / Type 1	0
Types 2 ou 3	0,5
Score IPSS Total	
Survie médiane (ans)	
Faible (0)	5,7
Intermédiaire 1 (0,5 ou 1)	3,5
Intermédiaire 2 (1,5 ou 2)	1,2
Élevé (≥ 2,5)	0,4

partielle pour un chromosome 7, appartient à ce groupe pronostique (Tableau 1).

Enfin, les caryotypes anormaux complexes, i.e. présentant plus de deux réarrangements chromosomiques quelle que soit la nature de ces anomalies, ainsi que les monosomies 7 et délétions des bras longs d'un chromosome 7, même isolées, sont considérés comme facteurs de mauvais pronostic (Tableau 1).

L'établissement du caryotype est donc obligatoire et décisionnel pour une prise en charge de qualité des patients présentant un syndrome myélodysplasique.

2. Place des techniques de FISH dans l'établissement du score IPSS

La limite principale de la cytogénétique conventionnelle (CC) est la nécessité d'obtenir un nombre suffisant de cellules en division (on considère en général qu'il faut un minimum de 20 mitoses pour pouvoir affirmer qu'un caryotype est apparemment normal). Cette situation est heureusement la plus fréquente dans les SMD qui sont caractérisés par une moelle hypercellulaire (les formes aplasiantes existent mais sont rares). Lorsqu'il y a un échec il est le plus souvent dû à la mauvaise qualité du prélèvement ou à une erreur technique. C'est donc avant tout dans les rares cas d'échec total (< 10 mitoses) ou partiel (10 à 19 mitoses) du caryotype qu'il convient d'utiliser secondairement une approche par FISH sur noyaux interphasiques, afin d'exclure en particulier l'existence d'une monosomie 7 qui par elle-même est un facteur de mauvais pronostic.

Un problème se pose actuellement pour la détection par FISH des délétions du chromosome 7, dont l'impact sur le pronostic est le même que celui de la monosomie 7. En effet,

aucune des sondes commerciales actuellement disponibles sur le marché ne peut permettre d'affirmer avec certitude l'absence d'une délétion.

Une discordance demeure entre FISH interphasique et CC dans les caryotypes normaux ou anormaux simples : il existe des clones minoritaires détectés par FISH porteur d'une +8, non détectés par CC. Toutefois, la trisomie 8 peut exister en mosaïque de manière constitutionnelle ce qui peut éventuellement poser un problème d'interprétation du résultat de FISH interphasique.

Enfin, des anomalies « masquées » ont été mises en évidence par M-FISH/caryotype spectral ou FISH basique uniquement dans des caryotypes anormaux complexes, ce qui n'a donc pas d'impact sur le score IPSS établi par CC.

3. Recommandations–conduite à tenir

- Le caryotype médullaire est indispensable pour établir le score IPSS d'un patient ayant un SMD, dont la valeur est reconnue actuellement par tous.
- Les résultats obtenus par cytogénétique conventionnelle sont fiables.
- En cas d'échec au diagnostic, il semble indiqué de redemander un caryotype dans le suivi (à court ou moyen terme) du patient, fonction de l'évolution clinique de ce dernier.
- S'il s'avère impossible d'obtenir un nouveau caryotype (refus du clinicien, du malade, etc.) l'approche par FISH interphasique, dans l'hypothèse de l'existence d'un culot cellulaire, est :
 - obligatoire, car décisionnelle pour établir l'IPSS, avec une sonde centromérique du chromosome 7 pour éliminer une monosomie 7 qui placerait d'office le patient dans le groupe de mauvais pronostic cytogénétique. Il n'existe pas actuellement de sondes commerciales couvrant les quatre zones identifiées de délétions du chromosome 7q. Un résultat négatif avec les sondes commerciales utilisables actuellement n'est donc pas significatif. Une prudence extrême s'impose donc dans la formulation des résultats envoyés au clinicien ;
 - très discutable pour les autres sondes disponibles car l'étude ne pourrait être exhaustive : aucun panel de sondes FISH ne pourra révéler la complexité du caryotype, de nombreuses anomalies ne sont pas détectables par les sondes de FISH commerciales. L'approche par FISH ne permettra donc pas d'affecter avec certitude le score pronostique cytogénétique. Le risque majeur serait de « sous-scoring » un patient.
- Il semble important de faire passer au clinicien le message qui fait de l'analyse par CC l'examen de référence actuellement, dans le cadre d'une prise en charge des SMD fondée sur l'utilisation de l'IPSS. D'où l'importance de faire référence au score IPSS dans la conclusion qui accompagne les résultats de caryotype des SMD.

Références

- [1] Aul C, Gatterman N, Schneider W. Epidemiological and etiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymph* 1995;16:247–62.
- [2] Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994;87:743–5.
- [3] Third MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the primary myelodysplastic syndromes and therapy-related myelodysplasias and leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;32:1.
- [4] Fenaux P, Morel P, Lai JL. Cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996;33:127–38.
- [5] Raynaud SD. Place de la cytogénétique dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques primaires. *Pathologie Biologie* 2003; 51:346–55.
- [6] Morel P, Hebban M, Lai JL, Duhamel A. Cytogenetic analysis has strong prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system : A report on 408 cases. *Leukemia* 1993;7:1315–23.
- [7] Greenberg P, Cox C, LeBeau M, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079–88.