

Syndromes myélodysplasiques

Dysmyélopoïèse chez un chat admis en urgence

Un chat européen présenté aux urgences fait l'objet des examens complémentaires habituellement réalisés dans ce contexte. Ce cas illustre la découverte fortuite d'un syndrome myélodysplasique dont les origines peuvent être variées dans cette espèce.



Clo-Clo est un chat européen mâle castré d'âge inconnu présenté par les pompiers aux consultations d'urgences à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse pour abatement marqué. Il porte un tatouage non conventionnel à l'oreille. Aucun commémoratif n'est donc disponible pour les cliniciens.

Un état général très altéré

Clo-Clo présente un état de vigilance très réduit, un état de stupeur et des convulsions tonico-cloniques. Il est en hypothermie (35,2 °C) et ne répond qu'aux stimuli douloureux et répétés. Un myosis bilatéral associé à une procidence de la troisième paupière ne permettent pas d'évaluer les réflexes pupillaires. Les fonctions cardio-respiratoires sont altérées avec des muqueuses pâles, une bradycardie à 100 bpm, un temps de remplissage capillaire non évaluable, un pouls fémoral filant et faible, un pouls métatarsien cependant perceptible et une respiration saccadée avec un bruit liquidien en région trachéale.

Son score de Glasgow à l'admission est estimé à 8, son pronostic est donc très sombre (le score de Glasgow établit une valeur pronostique selon l'évaluation de critères neurologiques, il n'est validé à ce jour que chez le chien : pronostic sombre pour un score compris entre 3 et 8, réservé entre 9 et 14, bon entre 15 et 18). Le degré d'urgence est évalué à 5, soit une urgence vitale dans l'heure.

Une réanimation d'urgence est mise en place comprenant :

- Une oxygénation par intubation endotrachéale avec ventilation manuelle jusqu'à la reprise d'une respiration spontanée, puis extubation et oxygénothérapie en cage.
- Une fluidothérapie avec un soluté isotonique de NaCl 0,9 % au débit de 80 ml/kg/h dans un premier temps pendant quelques minutes puis diminué progressivement à 4 ml/kg/h en débit d'entretien.
- Une analgésie à l'aide de chlorhydrate de morphine à 0,1 mg/kg par voie IV.
- Un réchauffement grâce à une couverture chauffante.

Examens complémentaires

Pour ce niveau d'urgence, tout animal hospitalisé au service des urgences à l'ENVT subit en première intention, un prélèvement sanguin pour une numération formule et un bilan biochimique de base.

- Un hémogramme est donc réalisé. Celui-ci met en évidence une leucopénie évaluée par l'automate à 2800GB/ μ l, associée à une thrombopénie. En réalité un comptage manuel donne un nombre de globules blancs de 1500/ μ l. Le frottis sanguin permet d'expliquer cette différence par la présence de plaquettes de grande taille comptées en leucocytes par l'automate à variation d'impédance. Les seuls globules blancs observés sont essentiellement des jeunes granulocytes neutrophiles (GNN).

- Les analyses biochimiques montrent une hypokaliémie à 2,9 mmol/l et une augmentation des PAL (supérieures à la gamme mesurable). Le reste des paramètres (Na, PT, albumine et créatinine) est dans les valeurs usuelles de l'espèce.

- Les temps d'hémostase révèlent un temps de Quick augmenté à 19 secondes (VU : 14 à 17 secondes).

- Enfin des radiographies thoraciques sont réalisées et un épanchement pleural unilatéral gauche est observé.

- Un myélogramme est réalisé dans un deuxième temps afin d'expliquer l'origine suspectée centrale de la leucopénie. Celui-ci conduit à l'observation d'une moelle très riche en cellules. Le comptage sur 700 cellules donne un rapport cellules myéloïdes/ cellules érythroïdes (M/E) = 2,1 (VU # 1), un pourcentage de blastes (proérythroblastes et myéloblastes) évalué à 28 %. Des anomalies nucléaires et des asynchronismes de maturation sont présents sur les cellules des lignées myéloïde et érythroïde.

Un diagnostic de dysmyélopoïèse

Les anomalies relevées sont donc :

1. Une neutropénie périphérique.
2. Une moelle richement cellulaire.
3. Des anomalies morphologiques dans le sang et la moelle.
4. Un pourcentage élevé de cellules blastiques dans la moelle.

L'ensemble des 3 premières anomalies aboutit à un diagnostic de dysmyélopoïèse, le dernier point permet d'affiner ce diagnostic : une myélodysplasie dite par excès de blastes est diagnostiquée à la lecture du myélogramme, cependant celle-ci n'explique pas le tableau clinique observé.

Celle-ci présente le plus mauvais pronostic parmi les myélodysplasies avec seulement quelques jours ou au mieux quelques mois de survie.

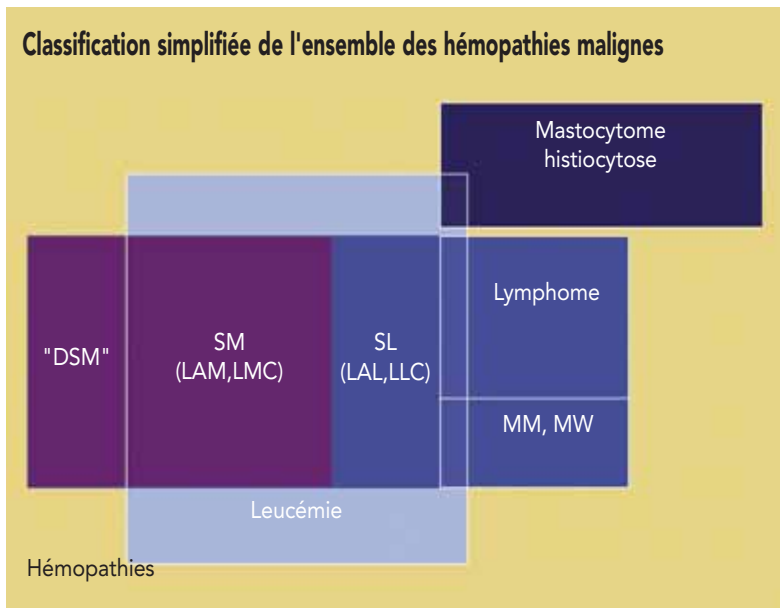


Delphine RIVIERE
Département des Sciences
Cliniques des Animaux de
Compagnie et de Sport
ENVT



Didier LANORE
DVM, Praticien à
Plaisance du Touch et chargé
de cours et de consultation
de cancérologie à l'École
Nationale Vétérinaire
de Toulouse

Classification simplifiée de l'ensemble des hémopathies malignes



SM : syndrome myélodysplasique - SL : syndrome lymphoprolifératif - LAM : leucémie aigüe myéloïde - LMC : leucémie myéloïde chronique - LAL : leucémie aigüe lymphoblastique - LLC : leucémie lymphoïde chronique - DSM : dysmyélopoïèse - MM : myélome multiple / MW : maladie de Waldenström

Traitement et évolution

Les convulsions sont maîtrisées par du diazépam à 0,2 mg/kg en IV, suppléé par une perfusion de propofol à 0,1 puis 0,2 mg/kg/min pendant 9 h.

L'analgésie est maintenue par de la morphine toutes les 4 h à 0,1 mg/kg par voie systémique.

La fluidothérapie est adaptée et complétée en potassium selon les résultats du ionogramme.

L'état de stupeur et la désorientation persistent le jour suivant l'admission. Des pics d'hyperthermie (41,4 °C) sont observés régulièrement, et contrôlés par l'administration d'acide tolfénamique (Tolfédine®) associés à des phases d'hypothermie (jusqu'à 36,4 °C).

La leucopénie s'aggrave à 400GB/ μ l.

Clo-Clo meurt le lendemain de son admission après un épisode de trémulations. Une autopsie est pratiquée dans l'heure suivant la mort et l'analyse du contenu gastrique met en évidence la présence d'anticholinestérasiques.

Discussion

Définitions

Les hémopathies malignes se définissent comme des

proliférations malignes et clonales de cellules circulantes (rondes hématopoïétiques) au niveau de la moelle, des nœuds lymphatiques, de la rate ou du thymus. Elles se divisent en syndromes myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs. Le premier concerne les cellules des lignées myéloïde, monocyttaire, érythroïde ou mégacaryocytaire. Le second concerne les cellules de la lignée lymphoïde.

Les leucémies existent dans l'un et l'autre de ces deux syndromes, et correspondent à l'observation de cellules tumorales (GR, GNN, GNE, GNB, monocytes, plaquettes ou lymphocytes) dans le sang ou la moelle avec un pourcentage de cellules immatures sur le myélogramme (= cellules blastiques > 30 %). Les lymphomes de stade V sont dits leucémiques car on observe une circulation de cellules tumorales dans le sang après envahissement de la moelle par la tumeur, au contraire des lymphomes non leucémiques, où l'infiltration de la moelle n'a pas encore eu lieu ou est insuffisante pour entraîner une dissémination sanguine des cellules lymphoïdes tumorales.

Il existe une exception pour les cellules histiocytaires, mastocytaires et plasmocytaires. Les deux premières tumeurs correspondantes (l'histiocytose et le mastocytome) appartiennent au grand groupe des hémopathies malignes, et la prolifération de plasmocytes, donc de cellules de la lignée des lymphocytes B, dans la moelle osseuse s'appelle le myélome multiple.

Le terme de dysmyélopoïèse (DSM) traduit un désordre hématologique caractérisé principalement par des anomalies morphologiques des cellules sanguines ou de la moelle.

Chez l'homme, le chien et le chat, on décrit classiquement trois grands types de dysmyélopoïèse : Les syndromes myélodysplasiques (primaires ou secondaires), les DSM secondaires et les DSM congénitales.

- Les syndromes myélodysplasiques se classent dans la catégorie des syndromes myéloprolifératifs et résultent dans tous les cas d'altérations génétiques : mutations spontanées dans les syndromes primaires, et induites par des drogues ou des rayonnements dans les syndromes dits secondaires. Ce phénomène est irréversible, même si la cause (médicaments, radiothérapie) est supprimée. On suppose, bien que cela n'ait été démontré que chez l'homme qu'il s'agit d'une multiplication clonale d'une cellule tumorale.

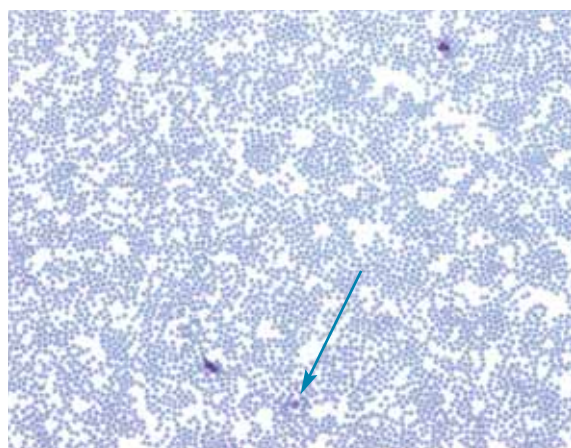
- Les DSM secondaires sont associées à des maladies, un traitement thérapeutique ou la prise de toxiques récente. Au contraire des MDS, les DSM sont réversibles dès que la cause est écartée.
- Les DSM congénitales se manifestent chez les jeunes chiens dans des races spécifiques (schnauzer géant, cavalier King Charles, English springer spaniel).

Quand suspecter une dysmyéloïèse ?

Lors d'anomalies de nombre et/ou de morphologie cellulaire :

Sur le frottis sanguin

- lors de cytopénie périphérique (GR, GB, plaquettes)
- lors d'anémie non régénérative
- lors d'anomalies morphologiques des cellules sanguines : anisocytose, poïkilocytose, macrocytose, érythroblastes anormaux pour la lignée des globules rouges ; GNN géants anormaux... pour la lignée des leucocytes ; plaquettes géantes anormales... pour la lignée plaquettaire.

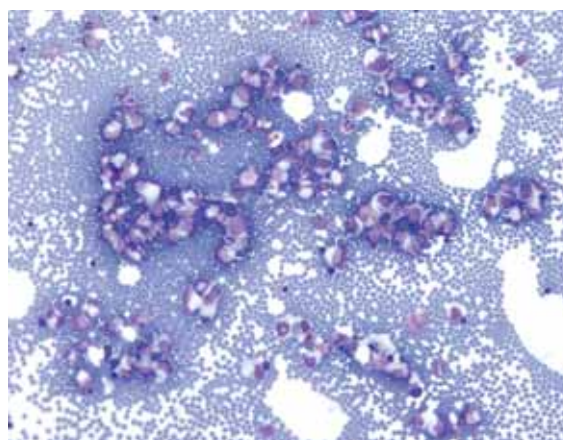
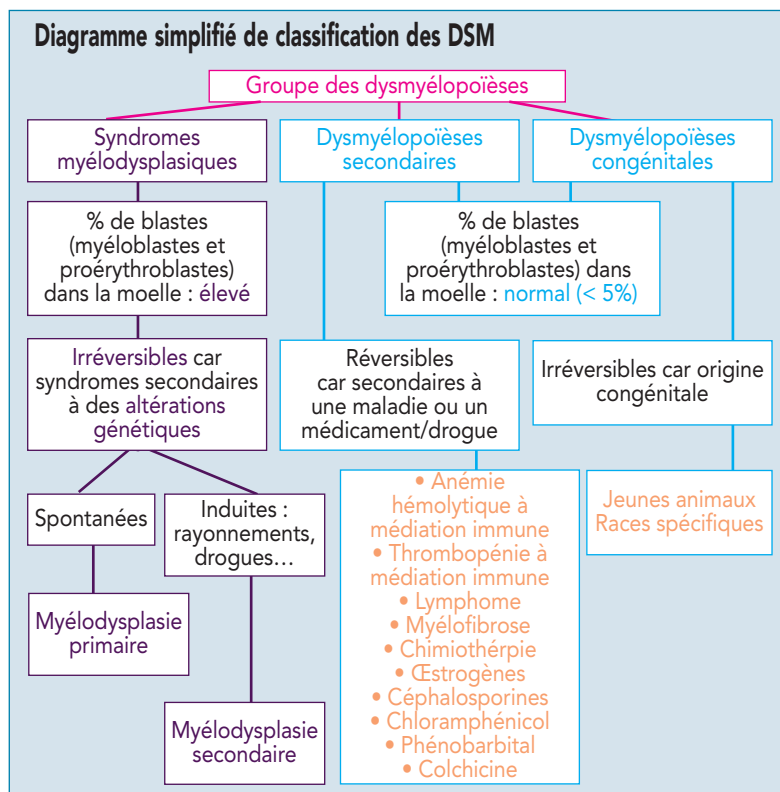


Frottis sanguin x200 - Leucopénie et thrombopénie : plaquette géante →

Sur le myélogramme

- la moelle est toujours riche en cellules
- la pyramide de maturation est anormale ou bloquée
- des anomalies morphologiques sont présentes : maturation asynchrone, bi-nucléation, fragmentation nucléaire, cytoplasme fusiforme...

La visualisation de fer est possible chez les chats atteints, alors qu'il n'est normalement jamais observé.

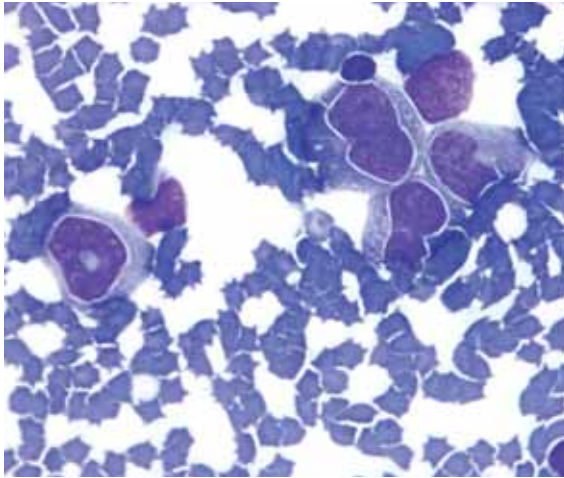


Moelle x400. Population majoritaire de précurseurs myéloïdes (myéloblastes).

Caractéristiques cytologiques des myélodysplasies primaires

Le frottis sanguin se caractérise par une cytopénie d'une, deux ou trois lignées.

La moelle a une richesse en cellules normale ou augmentée. En effet, l'hématopoïèse est inefficace avec une vitesse d'apoptose plus élevée.



Moelle x1000. Anomalies morphologiques : noyaux annulaires, irréguliers, encochés.

Le pourcentage de blastes est élevé et compris selon le type, entre 5 et 20 % de la population cellulaire totale.

On distingue les myélodysplasies :

- à prédominance érythroïde MDS-Er :
- à différenciation sidéroblastique MDS-SD
- à cytopénie réfractaire MDS-RC
- avec excès de blastes MDS-EB

Chacune présente des propriétés propres, nous ne détaillons que la dernière puisque c'est elle qui nous intéresse ici. Elle est caractérisée par une bi ou pancytopenie, un pourcentage de blastes (myéloblastes + proérythroblastés) dans la moelle > 5 % et < 20 %, un rapport M/E > 1, des anomalies morphologiques de toutes les lignées de la moelle (dysmégacaryopoïèse, dysérythroïde et dysgranulopoïèse).

Les taux de survie sont de l'ordre de quelques mois à années. Seules les myélodysplasies par excès de blastes ont des taux de survie de quelques jours à quelques mois.

Le passage en phase de leucémie aiguë myéloïde est fréquent et peut être prédit par le pourcentage de myéloblastes déterminé lors du comptage du myélogramme. On parle de leucémie au-delà d'un pourcentage de 30% de myéloblastes, ce qui correspond à notre cas. Les MDS avec un pourcentage compris entre 20 et 30 évoluent irrémédiablement en leucémie. Le traitement de ces MDS-EB comprend entre autre, une antibiothérapie,

des transfusions et de l'EPO, mais permet uniquement d'améliorer l'état de l'animal sans en prolonger sa survie.

Résumé du cas

Clo-Clo présentait donc une leucopénie et une thrombopénie sur son hémogramme, confirmées par le frottis sanguin et caractérisées par uniquement des GNN hyposegmentés et des plaquettes géantes.

Sa moelle osseuse était hypercellulaire avec une hyperplasie myéloïde (M/E >1), un arrêt de maturation au stade myéloblaste et des anomalies morphologiques importantes sur les lignées myéloïde et érythroïde, moindres sur la lignée mégacaryocytaire.

Le frottis sanguin et le myélogramme permettent, ensemble, de faire un diagnostic de myélodysplasie par excès de blastes après comptage: d'abord une suspicion de dysmyélopoïèse par le frottis sanguin, ensuite une confirmation et la caractérisation de celle-ci par le myélogramme.

De plus, le pourcentage de blastes très élevé (28 %) permettait également de considérer Clo-Clo en voie de passage en leucémie.

Ce cas illustre la découverte fortuite, sur un tableau clinique de convulsions par intoxication, d'une myélodysplasie par excès de blastes, la plus fréquente des myélodysplasies chez le chat FeLV positif. La PCR sur moelle a confirmé le statut rétroviral positif de Clo-Clo.

Cette myélodysplasie se classe parmi les myélodysplasies primaires car le rétrovirus FeLV s'intègre au génome de l'animal et donc modifie de manière directe la multiplication et réplication cellulaires entraînant des mutations génétiques.

Bibliographie

- Weiss D.J. et al, Cytologic evaluation of primary and secondary myelodysplastic syndromes in the dog. *Vet Clin Pathol* 2001;30:67-75.
- Weiss D.J. et al, Primary myelodysplastic syndromes of dogs : a report of 12 cases, *J Vet Intern Med* 2000 ;14:491-494.
- Weiss D.J., Recognition and classification of dysmyelopoiesis in the dog: a review, *J Vet Intern Med* 2005 ;19:147-154.
- McManus P., Classification of myeloid neoplasms: a comparative review, *Veterinary Clinical Pathology* 2005;34:189-212.