



**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



Année 2015

Thèse N° 130/15

# **LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES**

## **(A propos de 21 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/06/2015

PAR

Mlle. HAMRI LAILA

Née le 04 Décembre 1989 à CASABLANCA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndromes Myélodysplasiques - Classification - Cytogénétique - Allogreffe cellules souches

JURY

Mme. BONO WAFAA..... PRESIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur de Médecine interne

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....

Professeur d'Anatomie pathologique

M. OULDIM KARIM .....

Professeur de Génétique

Mme. BERRADY RHIZLANE.....

Professeur de Médecine interne

JUGES

# PLAN

Abréviations .....	2
Introduction .....	3
Matériel et méthodes .....	5
Résultats .....	8
I-Données épidémiologiques .....	9
II-Données cliniques .....	12
III-Données biologiques .....	15
IV-Classifications .....	20
V-Données cytogénétiques.....	21
VI-Score pronostique IPSS .....	22
VII-Traitement.....	23
VIII-Evolution/complications .....	24
Analyse .....	25
Discussion.....	28
I-Physiopathologie .....	29
II-Etiogénie des SMD .....	45
III-Epidémiologie .....	56
IV-Classification .....	59
V-Diagnostic postif .....	75
VI-Classifications pronostiques et critères de réponse .....	96
VII- Traitement.....	101
VIII-Recommandations .....	124
Conclusion .....	127
Résumés.....	129
Annexes .....	135
Bibliographie .....	148

## ABREVIATIONS

AREB	anémie réfractaire avec excès de blastes
AREBT	anémie réfractaire avec excès myéloblastes en transformation
ARSC	anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne
ARSI	anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique
BOM	biopsie ostéomédullaire
CRDM	cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée
CRDU	cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée
CG	culots globulaires
CRP	protéine C réactive
CISI	cytopénie idiopathique de signification indéterminée
EPO	érythropoïétine FAB franco-américano-britannique
IPSS	L'International Prognosis Scoring System GB globule blanc
GCSF	facteurs de croissance granulocytaires HB hémoglobine
LAM	leucémie aigue myéloïde NFS la numération formule sanguine
LDH	lactates déshydrogénases
LMMC	leucémie myélomonocytaire chronique
OMS	organisation mondiale de sante
PNN	polynucléaires neutrophiles
SD	syndrome
SMD	syndrome myélodysplasique
SMD 5q-	syndrome myélodysplasique avec délétion 5q-
SMP	syndrome myéloprolifératif

# INTRODUCTION

Le terme de syndrome myélodysplasique (SMD) englobe toute une gamme de maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques généralement acquises, rarement congénitales, ayant une présentation clinique hétérogène. Leur diagnostic est compliqué et nécessite parfois du temps et plusieurs examens de la moelle osseuse : numération formule sanguine, myélogramme, et caryotype médullaire.

Les buts du traitement du SMD sont de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La greffe de cellules souches allogènes est toujours la seule option curative. Mais elle ne peut être envisagée que pour une minorité de ces patients, en raison de leurs âges et comorbidités. En principe, des schémas de traitement ont fait leurs preuves, qui font la distinction entre SMD à faible et haut risque en fonction du score IPSS ; seuls les patients à haut risque sont éligibles à une chimiothérapie à base d'azacitidine.

Le traitement de soutien fait appel à des supports transfusionnels (globulaire et plaquettaire), traitements des infections (neutropénie), chélation de fer...

L'évolution du SMD est défavorable, semblable à celle d'une pathologie maligne. La survie médiane va de 9 mois à >8 ans selon la catégorie de risque initial. Les principales causes de décès sont infections et hémorragies (50–60%), de même que transformation en leucémie aiguë (20–30%).

A la lumière d'une étude rétrospective, de type descriptive et analytique faite au service de médecine interne de CHU Hassan II de Fès durant la période Janvier 2010 et Décembre 2014, les objectifs de notre étude sont :

1. Etudier les particularités (épidémiologique, cliniques, et surtout para cliniques) du syndrome myélodysplasique ;
2. Préciser le niveau de prise en charge au service de médecine interne ;
3. Evaluer les principaux facteurs influençant le pronostic de cette affection ;
4. Etablir un schéma thérapeutique adapté à notre contexte.

# MATERIEL ET METHODES

Notre travail est une étude rétrospective de type descriptif et analytique portant sur des patients pris en charge pour syndrome myélodysplasique, conduite au service de médecine interne du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de quatre ans allant de janvier 2010 au mois décembre 2014, sur un total de 21 patients, obéissant au suivi de la fiche d'exploitation (annexe 1), seuls les patients chez qui la confrontation clinico-cytologique a permis de conclure au diagnostic du syndrome myélodysplasique primaire ont été inclus dans cette étude, alors que les myélodysplasies secondaires à une chimiothérapie sont exclues.

Les examens diagnostiques sont la numération formule sanguine, le myélogramme et le caryotype médullaire, permettant ainsi de classer les patients selon un score pronostic IPSS : faible risque, risque modéré ou haut risque dont la prise en charge thérapeutique dépend.

Un bilan du terrain et un bilan pré-chimiothérapie ont été réalisés chez tous les patients.

A partir des dossiers médicaux des patients, nous avons précisé les caractéristiques suivantes selon la fiche d'exploitation (annexe 1) :

- l'âge ;
- les antécédents et les comorbidités;
- le motif d'hospitalisation ;
- le diagnostic positif ;
- le traitement administré ;
- et l'évolution.

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies sur le logiciel EXCEL, et analysées sur le logiciel EPIINFO 06. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques, et

évolutives des patients. Nous avons calculé les moyennes et les écart-types, minimum et maximum, et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse univariée a été faite pour comparer les différents groupes de patients selon leurs âges, les types de la classification OMS et FAB des SMD ainsi que les facteurs de risque de mortalité ou de transformation en leucémie aiguë. Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi<sup>2</sup>, test de Student, ANOVA) en fonction de la nature des variables à comparer.

Cette étude a eu lieu en collaboration avec le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine de Fès.

# RESULTATS

## I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### A-AGE DES PATIENTS :

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 21 patients atteints de SMD. L'âge moyen de nos patients est 56.71 [38-87], le tiers de nos patients était âgé de moins de 60ans alors que les deux tiers étaient âgés de plus de 60ans (figure 1).

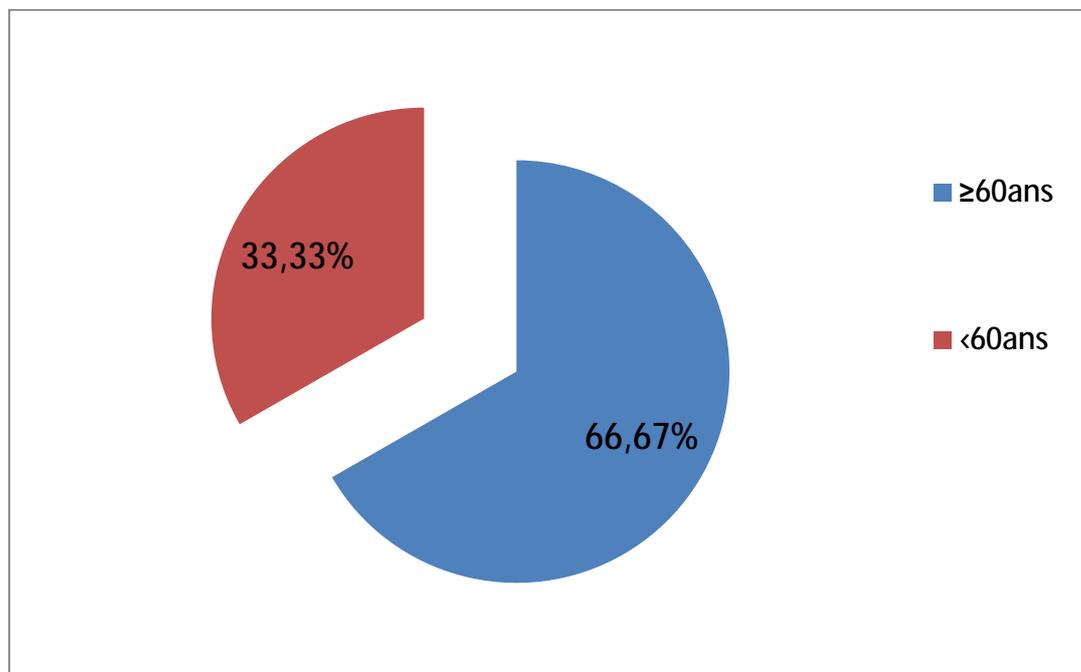


Figure 1 : Répartition du nombre des cas selon les tranches d'âge

## B-LE SEXE DES PATIENTS :

Nous ne notons pas de différence entre les deux sexes avec une légère prédominance masculine avec 11 hommes et 10 femmes. Le sex-ratio homme/femme est de 1,1 (figure 2).

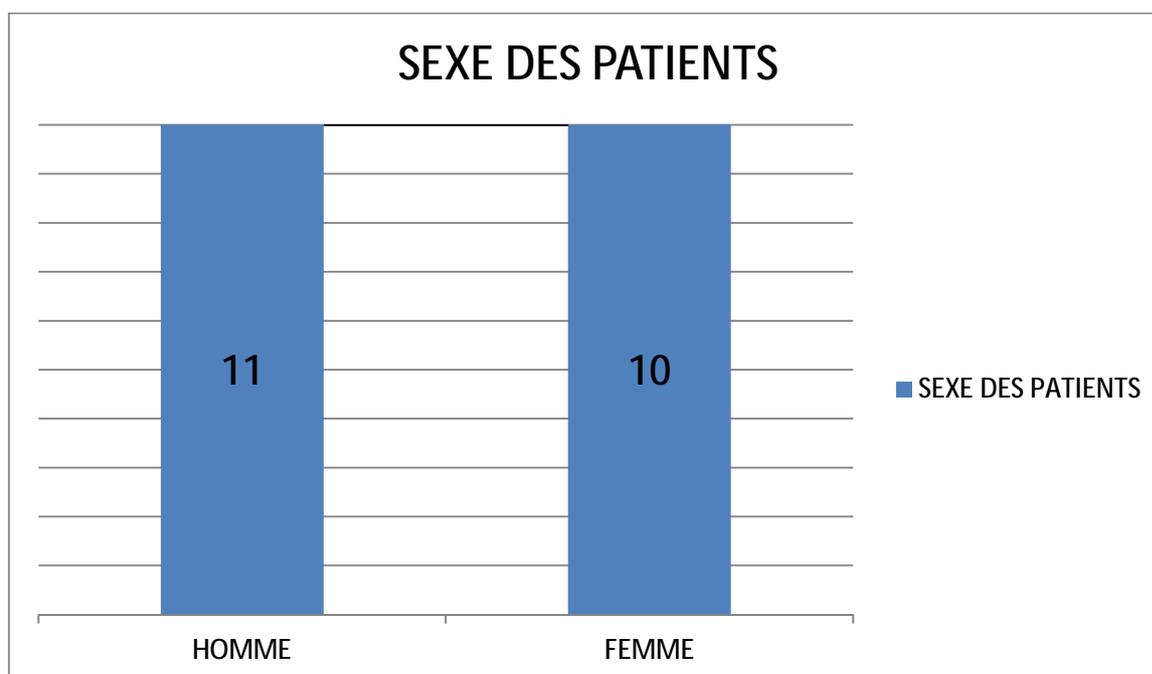


Figure 2 : répartition des patients selon leur sexe.

## C-EXPOSITION A DES AGENTS TOXIQUES :

20% de nos patients sont des agriculteurs avec la notion d'exposition aux insecticides et aux pesticides chez 100% de ces malades.

Le reste des patients inclus dans notre série n'ont pas été exposés à des agents toxiques.

**D-MODE D'ADMISSION :**

Les deux tiers de nos malades (65%) étaient hospitalisés par le biais des urgences, 20% sont référés des Centres Hospitaliers Régionaux (Meknès, Taza...), alors que le reste est pris au service par le biais de la consultation.

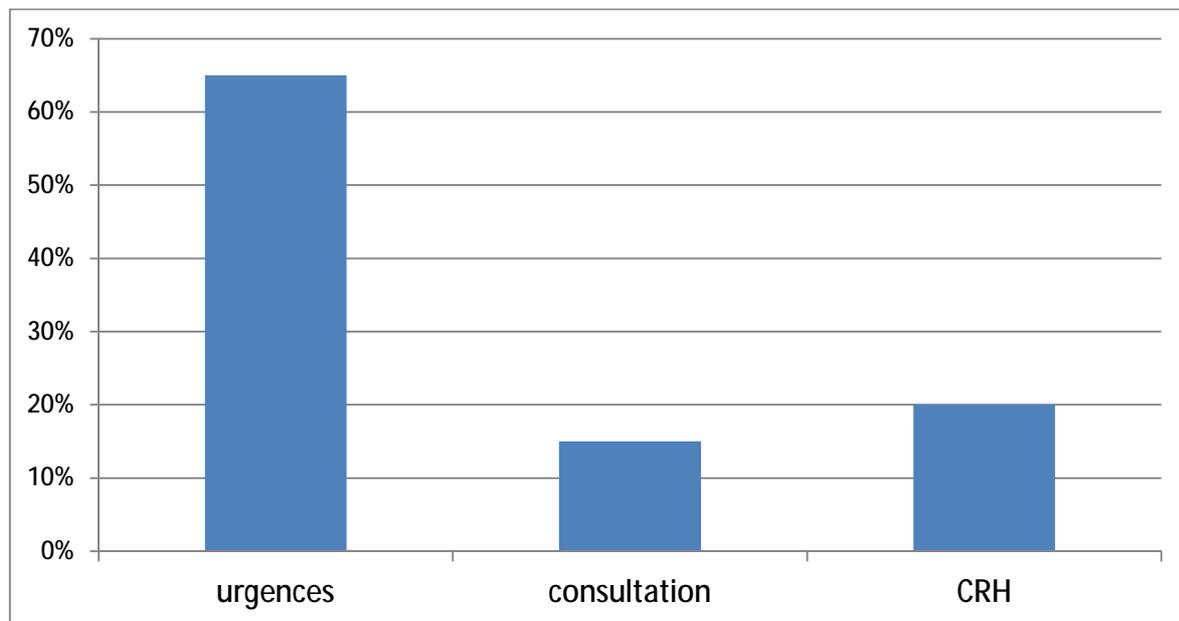


Figure 3 : Répartition des patients selon le mode d'admission.

## II-DONNEES CLINIQUES :

### A-LES ANTECEDENTS :

Dans notre série les SMD secondaires étaient exclus donc aucun malade n'a été traité par chimiothérapie ou radiothérapie ou greffe de moelle.

9 de nos patients soit 42% des cas avaient des comorbidités à type de diabète, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale.

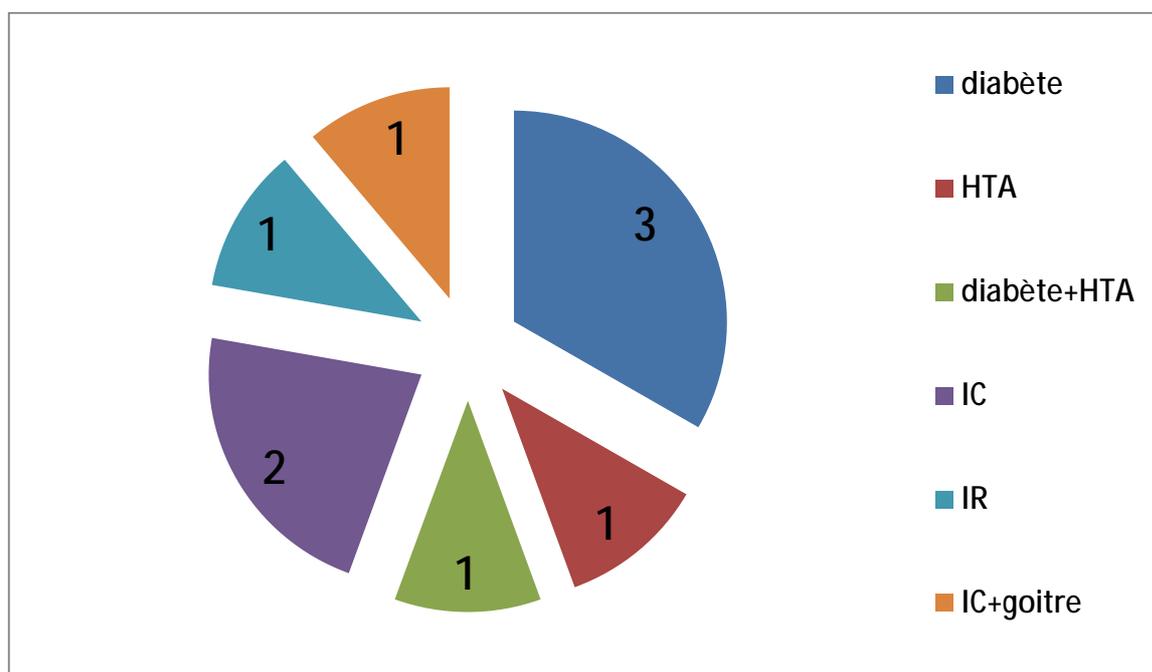


Figure 4 : répartition des cas selon les antécédents.

## B-LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les principales manifestations cliniques de nos malades sont le syndrome anémique retrouvé dans 90,53% des cas (n=19), le syndrome hémorragique dans 19% des cas (n=4), le syndrome infectieux dans 23,8% (n=5).

Aucun de nos patients n'avait présenté de syndrome tumoral (hépatosplénomégalie, adénopathies), ni de manifestations dysimmunitaires.

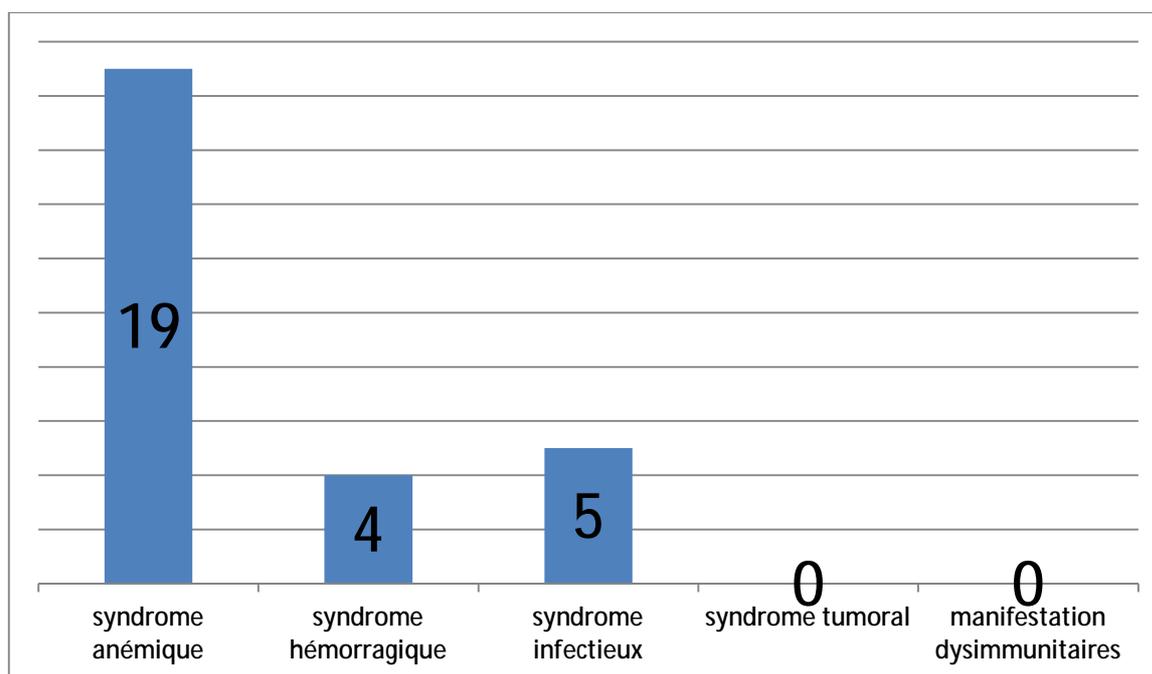


Figure 5 :les différentes manifestations cliniques des SMD de notre série.

### 1-le syndrome anémique :

90,3% (n=19) des patients avaient un syndrome anémique fait d'asthénie, pâleur cutanéomuqueuse et essoufflement à l'effort.

Le recours à la transfusion par des culots globulaires avant d'établir le diagnostic était pour 52,4% des patients (n=11).

### 2-le syndrome infectieux :

23,8%(n=5) des patients avaient un syndrome infectieux (à point d'appel pulmonaire, ORL, urinaire ou indéterminé).

### 3- syndrome hémorragique:

23,8% (n=4) des patients avaient des manifestations hémorragiques à type d'épistaxis et de gingivorragies de faible abondance, et de purpura sans signes de gravité.

### 4- syndrome tumoral:

Aucun de nos patients n'avait manifesté de syndrome tumoral (hépatosplénomégalie, adénopathies).

### 5- manifestations dysimmunitaires :

Les manifestations dysimmunitaires n'avait été retrouvées chez aucun de nos patients.

### III-DONNEES BIOLOGIQUES:

#### A-NFS :

Dans notre série, 90% des patients (n=19) avaient une anémie avec un taux moyen d'hémoglobine à 7,5 g/dL [2,3-14,8].

L'anémie était arégénérative chez tous les patients (n=21), macrocytaire chez 23% des cas (n=5), normocytaire chez 72% des cas (n=15), et microcytaire chez un patient.

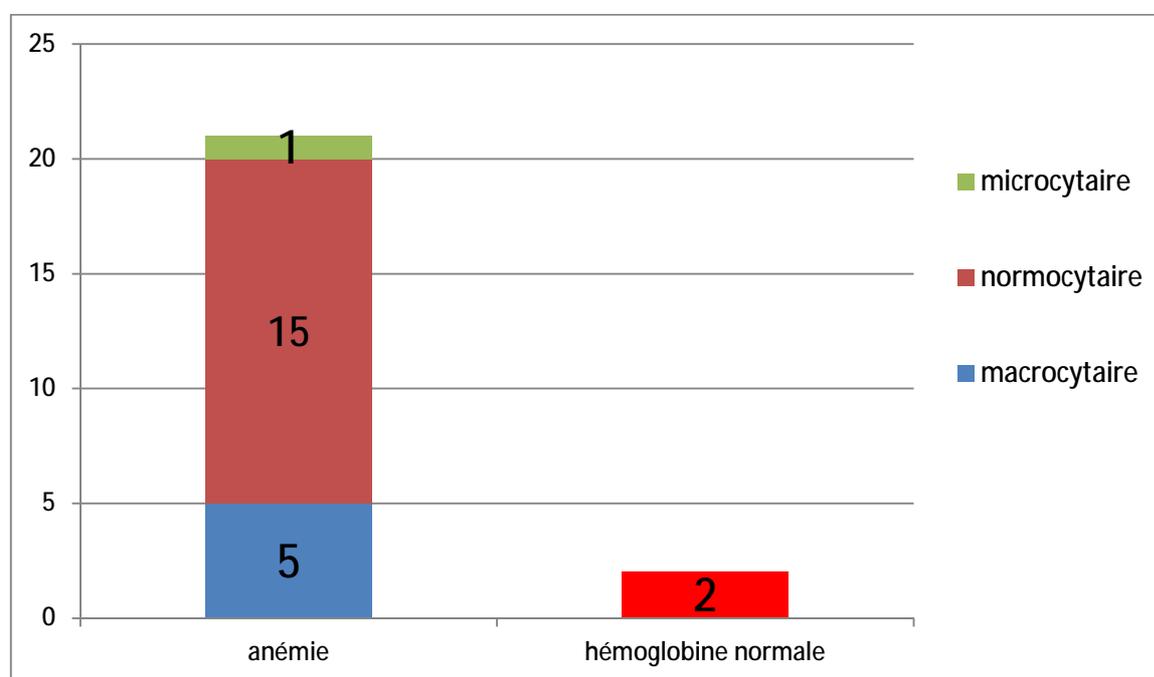


Figure 6 : répartition des cas selon le taux d'hémoglobine

La thrombopénie est retrouvée chez 90,4% de nos malades (n=19). Seuls 9,6% des malades (n=2) avaient un taux de plaquettes normal, 76% des malades (n=16) avaient un taux de plaquettes inférieur à 100.000/mm<sup>3</sup>.

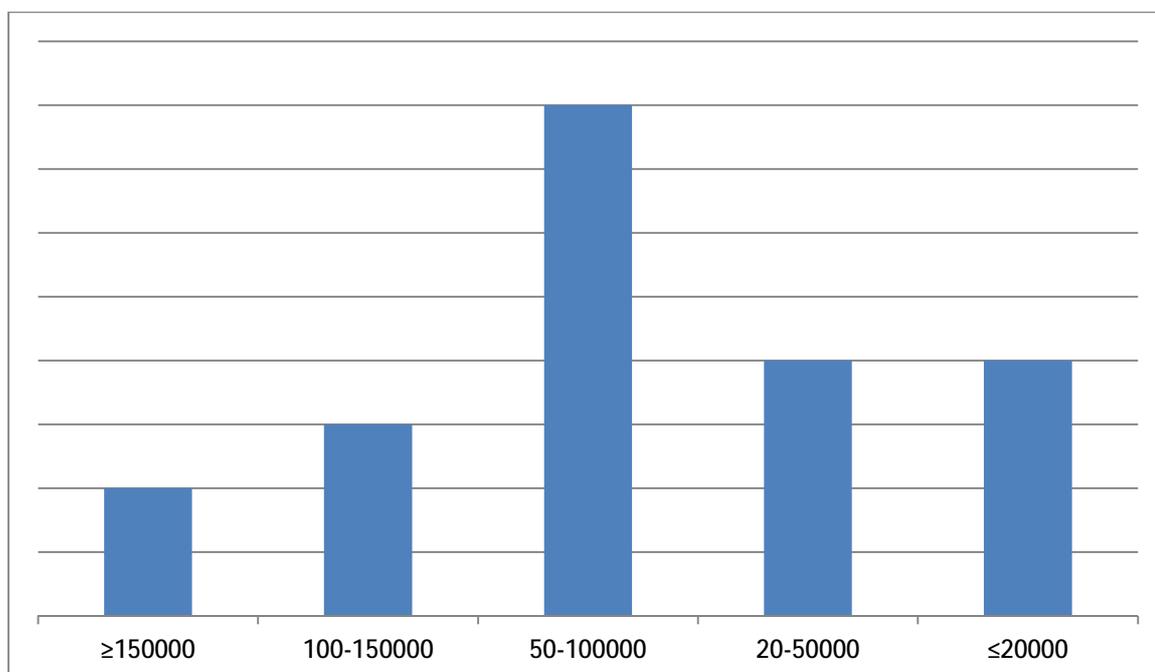


Figure 7 : répartition des cas selon le taux de plaquettes.

Le taux moyen des leucocytes est 4250 éléments/mm<sup>3</sup> [1000-21900] ; 52% des patients (n=11) avaient une neutropénie dont un seul patient avait une agranulocytose ; le taux moyen des monocytes était 797 éléments/mm<sup>3</sup> [36-6132].

Le frottis sanguin était réalisé chez tous nos patients, aucun cas de myélémie n'a été noté, alors que 6 patients soit 28,5% des patients avaient des blastes sur le sang périphérique [2-6%].

### B-bilan d'évolutivité :

La ferritinémie était dosée chez les patients polytransfusés avec un taux moyen à 755µg/l [36-2600].

Le dosage des LDH (Lactates Déshydrogénases) est augmenté chez 4 patients.

## C-myélogramme :

Le myélogramme était réalisé chez tous les malades et avait permis de poser le diagnostic de SMD dans 81% des cas (n=17). Dans les cas où la ponction sternale était blanche, le diagnostic a été posé par la biopsie ostéo-médullaire correspondant à 19% de nos malades (n=4).

La moelle sanguine était hypercellulaire chez les deux tiers des patients (n=14), normocellulaire chez 19% des patients (n=4) alors qu'elle était hypocellulaire chez 3 patients.

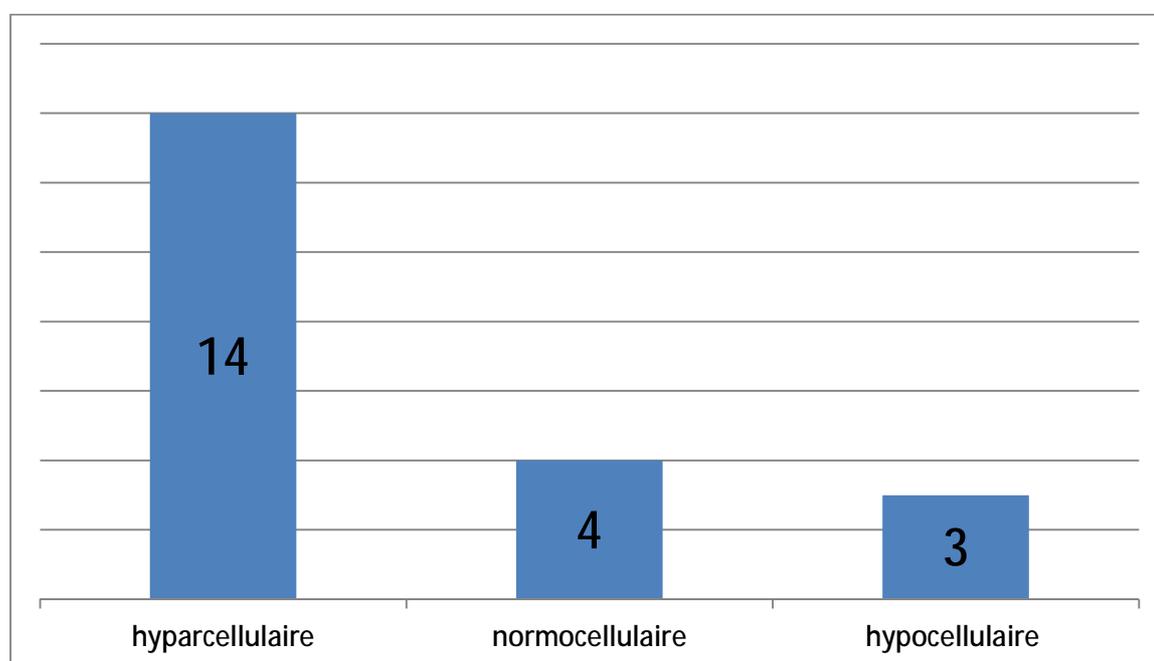


Figure 8 : répartition des cas selon la cellularité de la moelle

Le nombre de mégacaryocytes était normal chez 52,4% des cas (n=11), augmenté chez le tiers des patients (n=7), réduit chez 9,5% des cas (n=2), alors qu'ils étaient absents chez un seul patient.

La blastose médullaire était présente chez les deux tiers des patients (n=14), avec un taux moyen à 7,5% [1-18].

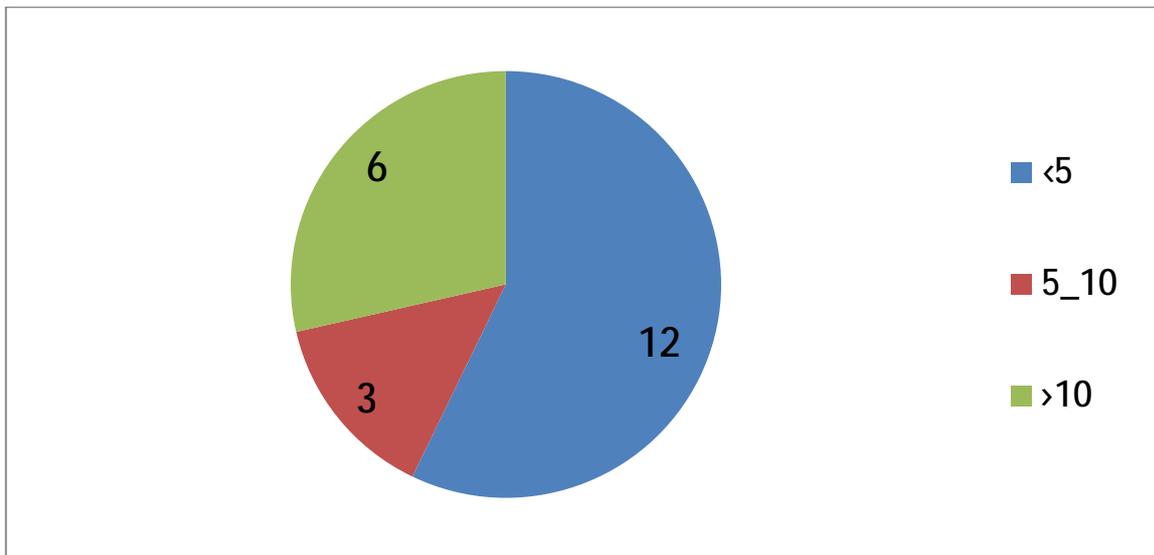


Figure 9 : répartition des cas selon le nombre de blastes médullaires.

Les anomalies morphologiques étaient présentes chez tous les malades et intéressent une ou plusieurs lignées, dysérythropoïèse chez tous les malades ( $n=21$ ), dysmégacaryopoïèse chez 76% des cas ( $n=16$ ), alors que 90% des patients avaient une dysgranulopoïèse.

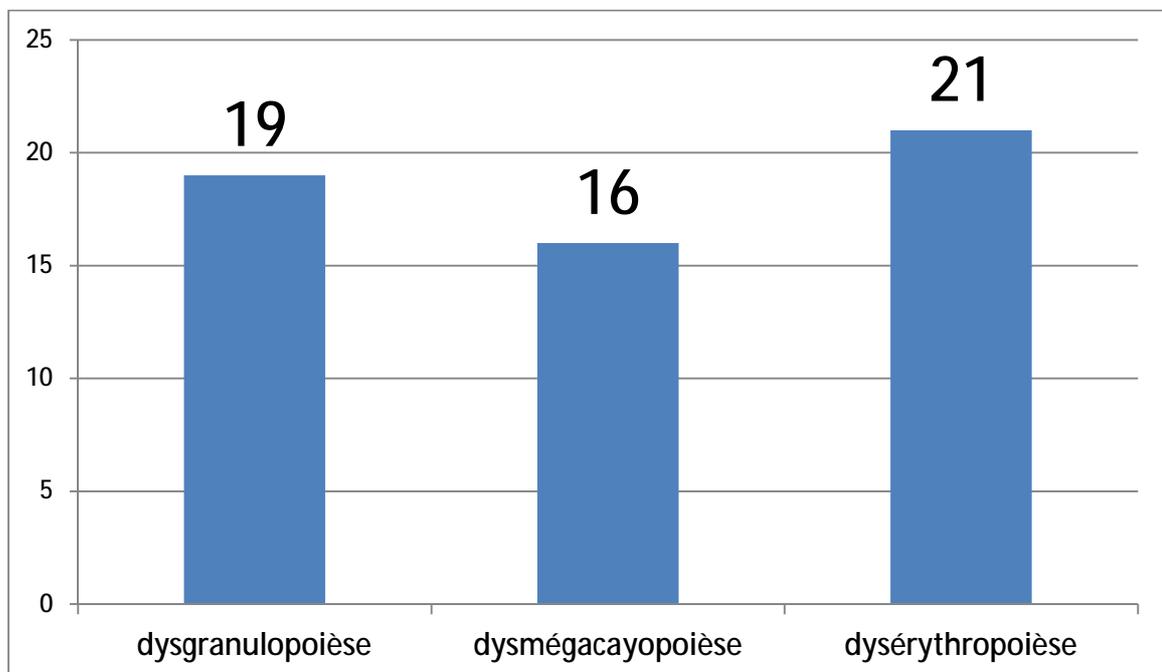


Figure 10 : les anomalies morphologiques présentes au myélogramme

### D- la biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est réalisée chez 4 patients, elle était hypocellulaire chez un patient, normocellulaire chez un autre et hypercellulaire chez les deux autres patients, et elle a montré deux cas de fibrose ; par contre les anomalies morphologiques rencontrées chez ces 4 patients sont : dysérythropoïèse chez 3, dysmégacaryopoïèse chez 4 et dysgranulopoïèse chez 4.

## IV-CLASSIFICATIONS:

### A-CLASSIFICATION OMS 2008(annexe2) :

Selon la classification de l'OMS de 2008 des SMD, 52,4% des cas (n=11) sont des cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM).

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU) représentent 14,3% (n=3): l'anémie réfractaire dans les deux tiers des cas (n=14) et la thrombopénie réfractaire dans le tiers (n=1) des cas.

L'anémie réfractaire avec excès de blastes représente dans notre série 23,8% des cas : dans 20% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1) (n =1) et dans 80% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 (AREB 2) (n=4).

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et le syndrome myélodysplasique 5q- isolée représente 4,76% chacun (n=1).

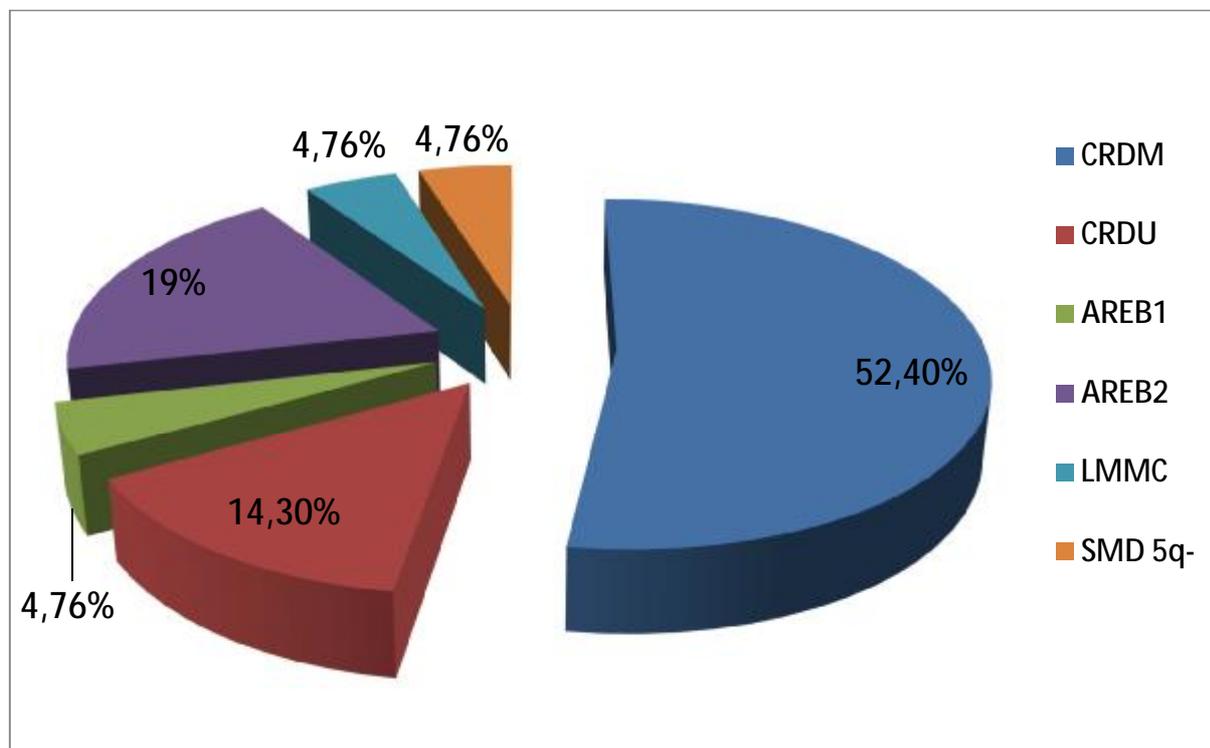


Figure 11 : répartition des cas selon la classification

### B-CLASSIFICATION FAB (annexe 3):

Selon la classification FAB des SMD, 71,4% des cas (n=15) sont des anémies réfractaires, alors que l'anémie réfractaire avec excès de myéloblastes représente 19,4% des cas (n=4), et l'anémie réfractaire avec excès de myéloblastes en transformation dans 4,76% des cas (n=1).

On a noté dans notre étude un seul cas de leucémie myélomonocytaire chronique (4,76%).

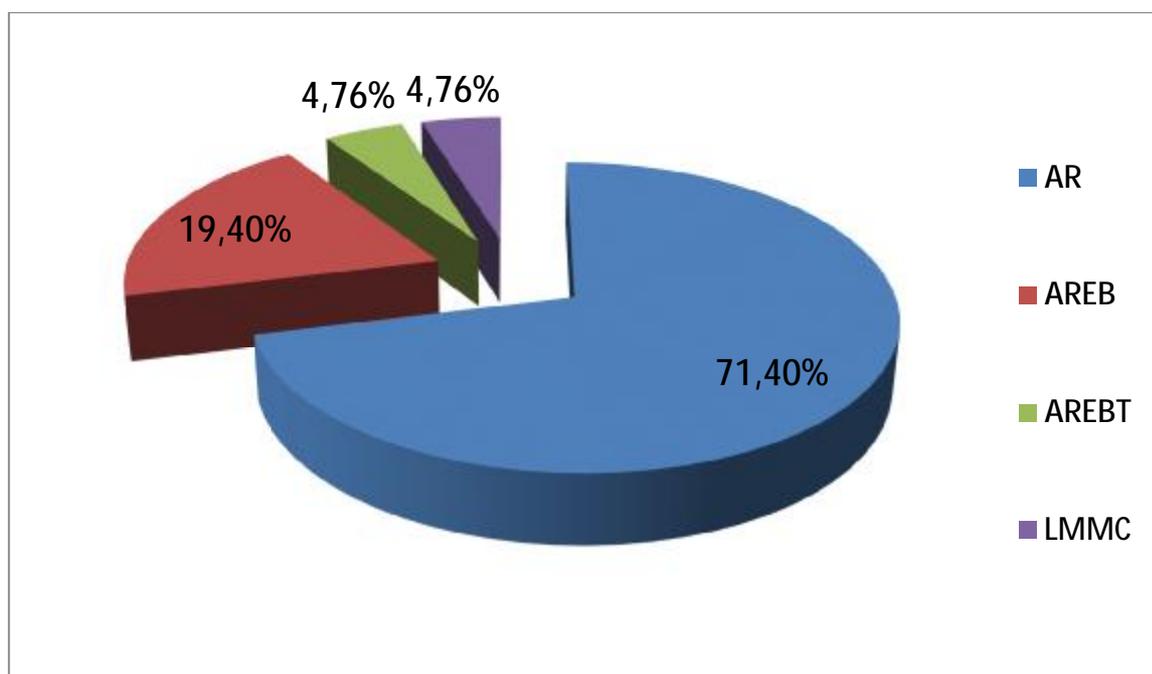


Figure 12 : répartition des cas selon la classification FAB

### V-DONNEES CYTOGENETIQUES:

L'étude cytogénétique était réalisée chez 85% des patients (n=18), Le caryotype médullaire était normal chez 8 patients, anormal chez 4 patients : monosomie 7 chez un patient, et complexe chez les 3 autres patients ; par contre un échec de culture a été rencontré chez 6 patients.

## VI-SCORE PRONOSTIC IPSS (annexe4):

L'IPSS est à 0 chez 52% des cas (n=11), permettant de classer le SMD à faible risque, entre 0,5 et 1 chez 23% des cas (n=5) donc SMD intermédiaire 1, entre 1 et 2 chez 3 patients, il s'agit d'un SMD intermédiaire 2, alors qu'il est supérieur à 2 chez 2 patients, chez ces deux patients le SMD est classé à haut risque.

Chez les patients sans caryotype, nous avons estimé le score IPSS en se basant sur le nombre de cytopénie et le taux de blastes. En effet, pour les patients avec un score IPSS intermédiaire 2 ou élevé, il ne sera pas influencé par le résultat du caryotype.

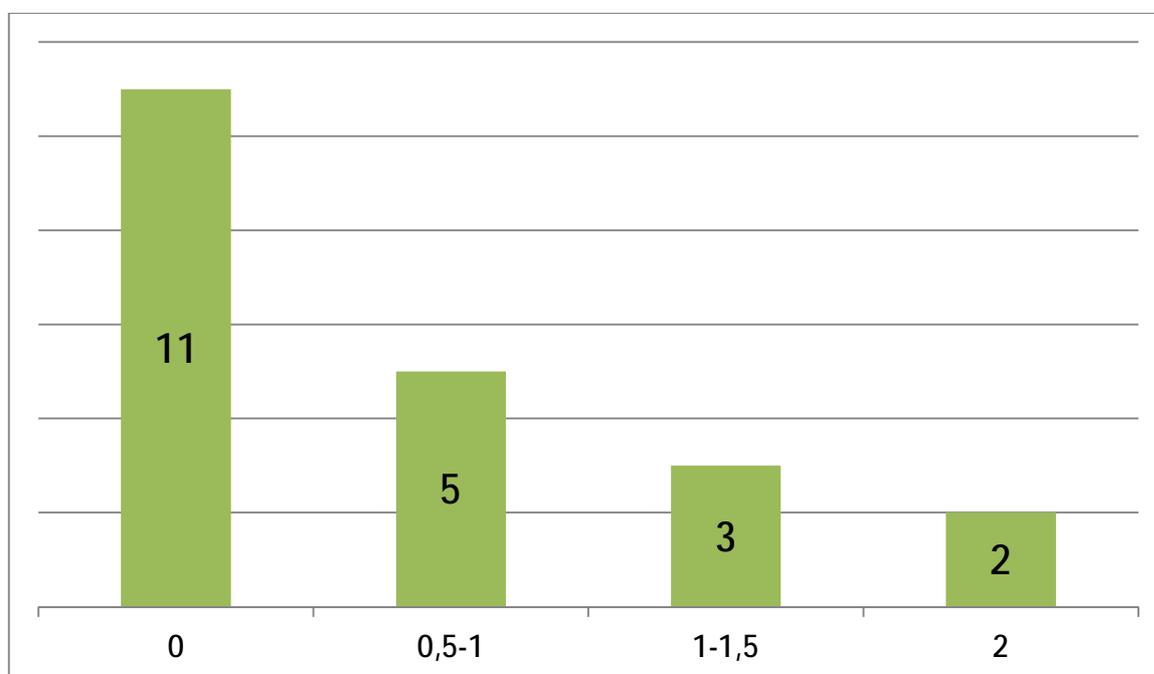


Figure 13: répartition des cas selon le score IPSS.

Figure 14 : le score IPSS selon le type de la classification OMS.

Score IPSS	RCDM	AREB2	CDRU	SMD 5q-
Faible	8	0	3	0
Intermédiaire1	2	2	0	1
Intermédiaire2	0	3	0	0
élevé	1	0	0	0

## VII-TRAITEMENT :

Le traitement de fond des SMD est différent selon que l'on considère les SMD de faible risque et les SMD de haut risque :

à Pour les SMD à haut risque : 5 patients soit 23% de l'ensemble des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie à base d'agents hypométhylants (azacitidine), dont deux ont reçu l'azacitidine seule et les trois autres patients l'ont reçu en association à l'aracytine.

à Alors que La correction des cytopénies constitue le principal enjeu thérapeutique pour les SMD à faible risque :

-Supports transfusionnels : 80% des patients (n=17) avaient un besoin transfusionnel régulier, par des culots globulaires chez les 17 malades à raison de 15 poches par an [3-40] ; et par des culots plaquettaires chez 5 patients à raison de 57 poches par an [16-120].

-Les chélateurs de fer ont été prescrits chez la moitié des malades (n=10) avec une ferritinémie moyenne à 2175µg/l [1200-2600] ; avec baisse de la ferritinémie 6 mois après le début du traitement de moitié.

-L'érythropoïétine était prescrite chez le tiers des patients.

## VIII-EVOLUTION/COMPLICATIONS :

Sur le plan évolutif, le tiers des patients des cas (n=7) sont toujours suivis, 47,6% des malades de notre série étaient perdus de vue. Nous déplorons 4 décès, soit 19% de nos patients dont 3 sont décédés par septicémie, un par hémorragie cérébrale.

Par contre un patient a évolué vers une leucémie aigue myéloblastique.

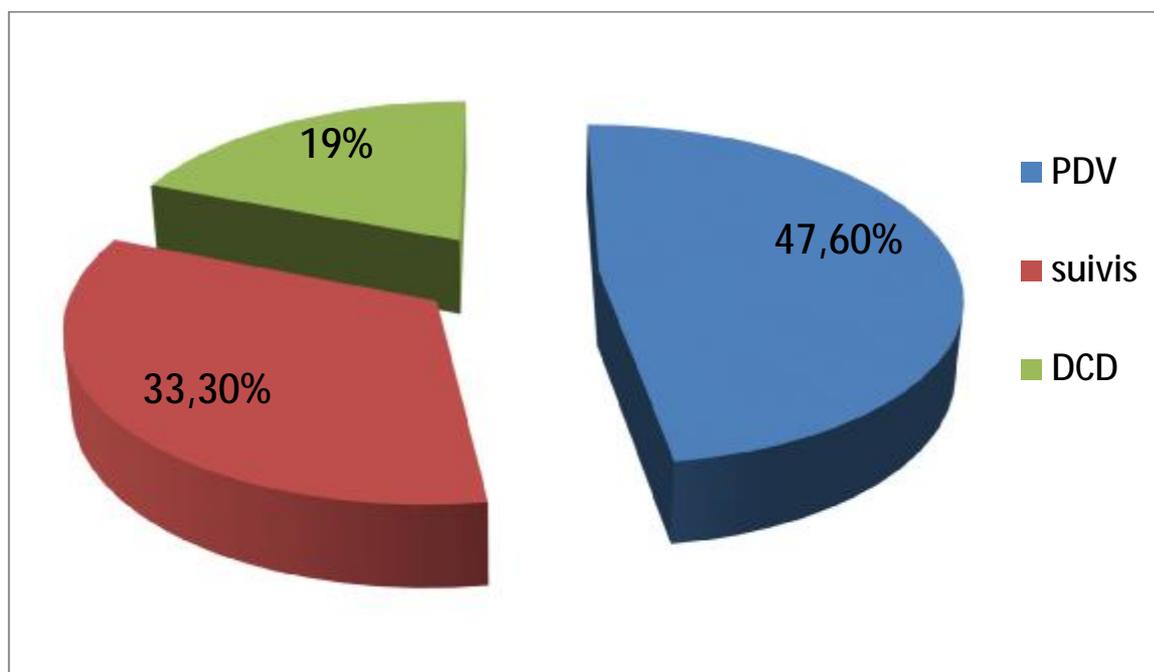


Figure 15 : évolution des malades.

# ANALYSE

Nous nous sommes intéressés aux différences entre les manifestations clinico-biologiques des SMD ainsi qu'à leur évolution, les besoins transfusionnels en fonction de la classification OMS et les principaux facteurs influençant la mortalité.

TABLEAU 1 : classification selon l'âge, les données de l'hémogramme et les besoins transfusionnels.

	RCMD	RCDU	RAEB1	RAEB2	LMMC	SMD5q-	P
Age moyen (ans)	71.1	57	52.5	64	67	66	NS
Hb (g/dl)	6.2	5.7	4.5	5.9	6.8	6.2	NS
GB/mm <sup>3</sup>	3346	4587	2200	2300	7100	6230	NS
Plaquettes/mm <sup>3</sup>	76000	132000	123400	65000	69000	57000	NS
Besoins transfusionnels (CG/mois/patient)	2.4	2.8	4	3	2.1	3	NS

L'âge moyen des patients est différent selon la classification mais pas de façon significative. Les patients avec le type RCMD ont un âge moyen le plus élevé et les patients avec le type RAEB1 ont un âge moyen le plus bas.

Nous n'avons pas trouvé de différences statistiquement significatives entre les différents types du SMD en ce qui concerne le taux moyen de l'hémoglobine, des globules blanc et des plaquettes.

Les différences en ce qui concerne les besoins transfusionnels entre les différents types OMS n'étaient pas statistiquement significatives. Les besoins transfusionnels sont plus élevés chez le type RAEB1 : 4cg/mois/patients ;

Pour déterminer les facteurs pronostiques des SMD chez nos patients, nous avons comparé la fréquence des différentes variables avec la mortalité liée à la maladie.

Dans 90% des cas de décès les patients étaient âgés de moins de 60 ans et 60% étaient de sexe féminin.

Les patients décédés avaient un taux d'hémoglobine < 10g/dl dans 100% des cas, un taux de PNN < 1800 e/mm<sup>3</sup> dans 34% des cas, un taux de Plaquettes < 100000e/mm<sup>3</sup> dans 66,7%.

Les blastes médullaires étaient > 5% chez 16,7% des patients décédés contre 3,6% chez les patients encore vivants.

80% des malades décédés avaient une complication infectieuse et les complications hémorragiques chez ces patients étaient présentes dans 16,7% des cas.

# DISCUSSION

## I-Physiopathologie

Les modèles physiopathologiques actuels menant au SMD reposent sur une pathogénèse en plusieurs étapes. Une première anomalie affecte une cellule souche normale et lui confère un avantage de croissance menant ainsi à la prolifération clonale d'une cellule souche anormale portant des caractéristiques de dysplasie morphologique et d'apoptose excessive. Un ou plusieurs événements secondaires vont altérer le cycle cellulaire, diminuant ainsi l'apoptose et conduisant à la transformation en LAM. On parle de modèle en deux étapes (*two hit hypothesis*).

On observe ainsi un continuum entre les différentes entités de la maladie : les SMD de faible risque évoluent vers des formes de haut risque après un temps plus ou moins important selon les caractéristiques initiales de la maladie, puis les formes de hauts risques peuvent à leur tour évoluer vers une LAM.

### A-Hématopoïèse inefficace

L'altération de l'hématopoïèse dans les syndromes myélodysplasiques résulte essentiellement de l'augmentation de la susceptibilité à l'apoptose des progéniteurs myéloïdes, ce qui entraîne d'importantes cytopénies périphériques avec une moelle hypercellulaire. Dans un second temps, des phénomènes d'échappement à l'apoptose seront à l'origine de l'évolution vers une LAM [1]. Dans la majorité des cas, l'évolution se fait selon un mode oligoclonal plutôt que monoclonal [2].

L'apoptose des précurseurs myéloïdes peut être liée à des éléments intrinsèques, comme l'altération du gène anti-apoptotique BCL2 [3], ou bien à des facteurs extrinsèques comme les signaux de mort cellulaire (Tumour Necrosis Factor, Fas ligand) [4].

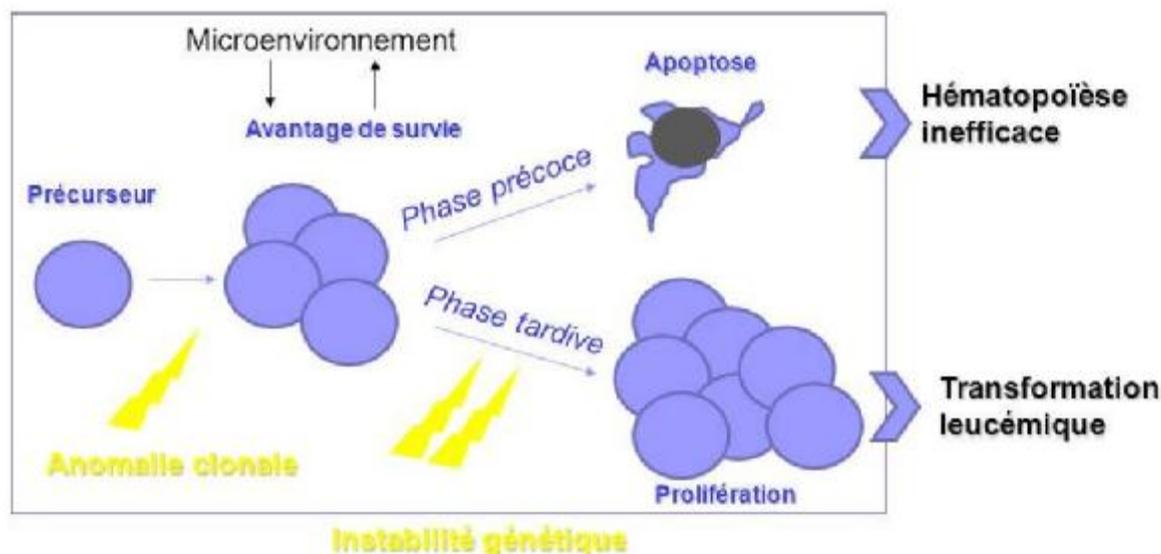


Figure 16 : physiopathologie des SMD.

## B-Bases moléculaires et signification clinique des mutations génétiques identifiées dans les SMD :

Les études précliniques ont clairement montré que le développement des SMD dérive de mutations génétiques acquises indépendamment de leur phénotype ou leur présentation morphologique [5].

Une autre preuve soutient également qu'un large éventail d'aberrations génétiques a été impliqué dans le pronostic et l'évolution des cas de SMD [6].

La plupart des patients atteints de SMD ont une mutation détectable de gène, rendant sa mise en œuvre clinique largement applicable. Au cours des dernières grandes études de cohorte de patients atteints de SMD, 72-90% des cas avaient au moins une mutation (en moyenne 3 / par cas) [7-8]. Actuellement, diverses mutations pilotes identifiées dans les SMD représentent des gènes impliqués dans des voies importantes de la régulation épigénétique, y compris la modification de la chromatine et la méthylation de l'ADN, la régulation de la transcription, la réparation de l'ADN, la transduction du signal, l'épissage d'ARN, et la cohésion du complexe.

Bien que plus de 60 gènes ont été récemment identifiés, il existe 6 gènes (gènes TET2, SF3B1, ASXL1, SRSF2, Dnmt3a, et RUNX1) qui sont toujours mutés dans 10% ou plus des patients atteints de SMD [9].

### 1. Méthylation de l'ADN :

Les voies épigénétiques sont impliquées dans la manipulation du niveau de méthylation de l'ADN et la modification de l'ADN ou de ses interactions avec les protéines, y compris la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation des résidus et des histones de nucléosomes autour desquels l'ADN enroule sa double hélice[10,11]. Fait à noter, la méthylation de l'ADN et la modification des histones associés à l'ADN représentent les mécanismes essentiels de la régulation épigénétique qui est altérée dans les SMD [figure 17]

Des anomalies de méthylation de cytosine peuvent résulter de mutations des gènes TET2, Dnmt3a et IDH1 / 2. Ci-dessous est un résumé des gènes fréquemment mutés dans les MDS et leurs conséquences.

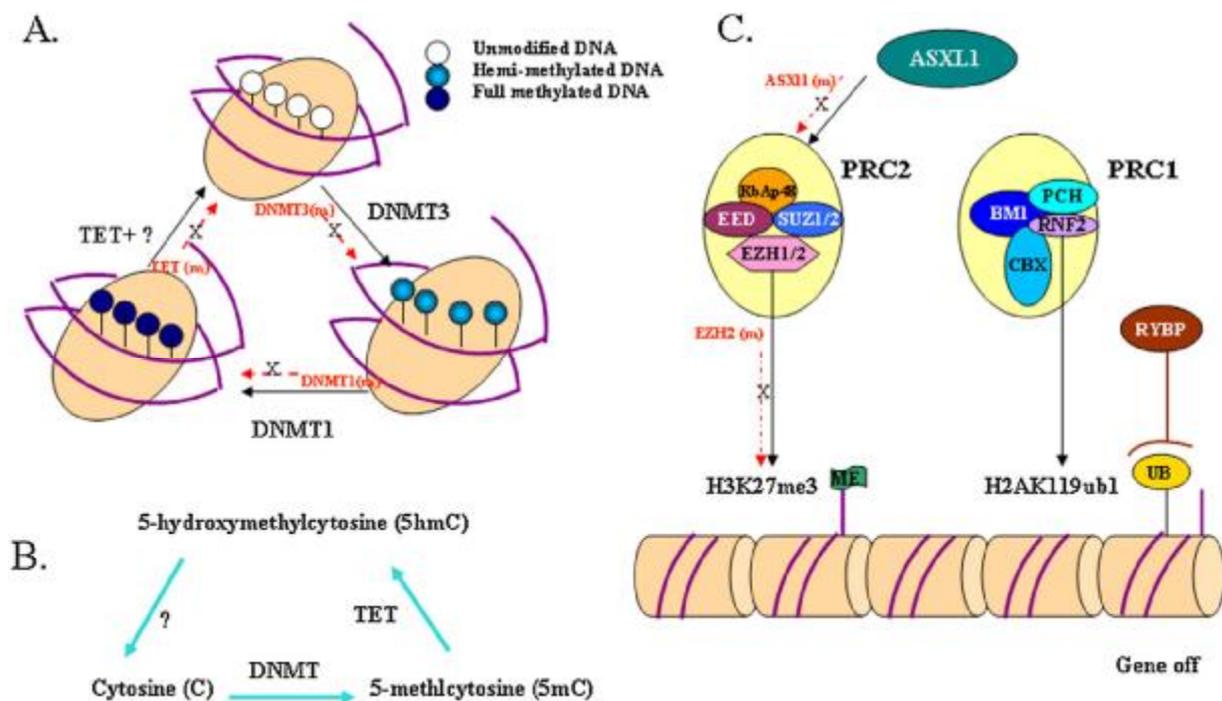


Figure 17 : régulation épigénétique de l'ADN (A. Méthylation de l'ADN, B. Groupe méthyl ajouté à la cytosine en position C5 par DNMT3 et hydroxylation de 5mC par TET, C. complexes polycombs répresseurs de gène).

### 1.1. TET2 (ten-eleven translocation (TET)2) :

TET méthylcytosine dioxygénase 2 (TET2) appartient à la famille oncogénique TET et est mappé sur 4q24. Les protéines de cette famille sont essentielles pour l'hydroxylation des résidus de cytosine méthylés.

TET2 convertit par voie enzymatique la 5-méthylcytosine (5mC) de 5-hydroxyméthyl-cytosine (5hmC) [12]. L'équilibre entre méthylation et déméthylation dépend de la 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC), qui contrôle la réplication de l'ADN et le développement du cancer dans les cellules. 5hmC, un produit d'oxydation de 5mC par la famille TET de fer (II) / dioxygénases alphacétoglutarate-dépendantes, est considéré comme un marqueur épigénétique important qui constitue le processus initial de la voie de déméthylation de l'ADN. Lorsque les cellules/ADN sont exposées à des agents cancérigènes, l'acquisition de 5hmC et la perte de 5mC se produisent dans les régions promotrices de ces gènes, entraînant une aberrance de méthylation retrouvée dans les cellules tumorales [12 à 15].

Les mutations du gène TET2 conduisent à une augmentation de l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et l'hyperplasie myéloïde. D'autres aberrations génétiques (par exemple, perte d'hétérozygotie ou délétion) peuvent également entraîner inactivation ou la diminution de fonction du gène [16].

Malgré une fréquence relativement élevée des mutations du gène TET2 dans les SMD, sa signification clinique et sa pathogenèse ne sont pas encore bien définies.

Des données contradictoires existent quant à l'impact pronostique des mutations de TET2 dans les SMD. Deux grandes études de cohorte ont indiqué que les mutations du gène TET2 n'affectent pas la survie globale [3] tandis que l'autre étude a montré que les patients atteints de la mutation TET2 ont une survie globale supérieure en comparaison avec ceux qui n'ont pas la mutation [17]. En ce qui

concerne le traitement, les mutations du gène TET2 semblent être un prédicateur génétique de réponse aux azanucléosides [(5-azacitidine (AZA) et décitabine (CAD))], principalement dans les SMD à haut risque [18,19].

### 1.2. DNMT3A :

DNMT3A (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha), gène situé sur 2p23, code pour une ADN méthyltransférase qui catalyse l'incorporation de groupes méthyl dans le résidu cytosine des dinucléotides CpG, contrôlant épigénétiquement l'expression du gène [35]. Les données in vitro suggèrent que les inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase (DNMTIs; par exemple, décitabine et azacitidine) suppriment l'expression de la protéine des gènes DNMT1 et DNMT3A, et par la suite la croissance et la méthylation dans des lignées cellulaires leucémiques [20].

Dans les SMD, le taux de mutations DNMT3A semble être de l'ordre de 2-8% [21,22]. Cliniquement, les patients hébergeant des mutations DNMT3A ont une évolution clinique plus agressive avec une survie globale plus courte et une augmentation du taux de transformation en LAM [23]. Une étude récente a démontré que cette mutation spécifique est l'une des biomarqueurs importants pour la réponse aux DNMTIs (DNMT inhibitors).

### 1.3. IDH1 / 2 :

Les gènes isocitrate déshydrogénase 1 et 2 (IDH 1/ 2) codent pour les isocitrate déshydrogénases (IDHS), qui catalysent le PNDA+ dépendant de la décarboxylation en isocitrate  $\alpha$  kétoglutarate ( $\alpha$ -KG) ou 2-oxoglutarate (2OG), un intermédiaire clé et un cofacteur essentiel pour un certain nombre d'enzymes du cycle de Krebs (le cycle de l'acide), ce qui conduit à la production de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) [24]. L'IDH1 est une enzyme cytosolique, tandis l'IDH2 se trouve dans les mitochondries. Les mutations des IDH1 et IDH2 ont été signalées dans plusieurs hémopathies malignes telles que les SMD, les

syndromes myéloproliféraires (SMP), les LAM (de novo ou secondaires aux MDS ou SMP), et les LMC en transformation blastique [25]. Les enzymes mutantes ne sont pas inactives. Au lieu de cela, les mutations sont cancérogènes par altération de l'activité catalytique des enzymes, ce qui entraîne l'accumulation de D-2-hydroxyglutarate (D-2HG) comme produit de réduction de l' $\alpha$ KG. Compte tenu de la similitude de structure entre D-2HG et  $\alpha$ -KG, D-2HG est considéré comme un oncométabolite en étant un inhibiteur compétitif des dioxygénases  $\alpha$ -KG-dépendantes. Ces enzymes comprennent les prolyl hydroxylases et les enzymes modifiant la chromatine (par exemple, l'histone déméthylases et TET-5mC hydroxylases). Ainsi, D-2HG devient un régulateur négatif de TET2, ce qui entraîne des anomalies de la méthylation de l'ADN [26].

L'incidence des mutations IDH1 / 2 dans les SMD est variable, allant de 2,2% à 12%. Dans l'ensemble, ces mutations apparaissent plus fréquentes dans l'anémie réfractaire avec excès de blastes de type II (23%) que dans l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) de type I (14%) et les SMD inclassables (14%) et ne sont pas observées dans les SMD avec del(5q) isolée [27]. Cliniquement, les mutations IDH peut être plus fréquemment observées chez les patients âgés avec un nombre plus élevé de plaquettes [28].

La pertinence pronostique des mutations IDH dépend de la mutation identifiée. Les mutations IDH impliquent généralement l'exon 4 et affectent trois résidus arginine spécifiques: Arg132 (IDH1), Arg172(IDH2), et Arg140 (IDH2) . Des mutations dans le codon 132 de l'IHD1(Arg132) et le codon 172 du IHD2 (Arg172) semblent être associées à une survie moyenne plus courte; Cependant, les mutations d' Arg140Q de l'IHD2 n'étaient pas liées à un mauvais pronostic de SMD[29].

Dans les SMD de faible risque, les mutations IDH2 se produisent avec d'autres mutations de DNMT3A, ASXL1 et SRSF2 et représentent un facteur pronostique défavorable dans la survie moyenne [28].

## 2. Modifications de la chromatine/ des histones :

ASXL1, EZH2 et UTX sont des éléments des voies qui contrôlent les modifications post-traductionnelles des histones. Des mutations des gènes ASXL1, EZH2, et UTX ont été identifiées dans les SMD et semblent modifier la biologie de l'histone, ce qui entraîne la dérégulation de l'expression génique dans les SMD[20].

### 2.1. ASXL1

ASXL1 (additional sex combs-like1 gene) est le régulateur clé des modifications des histones via son interaction avec PRC2 (polycomb complexe 2), qui méthyle le résidu lysine 27 de l'histone H3 (H3K27) [30]. Le complexe protéique PRC2 est un régulateur essentiel des cellules embryonnaires et des cellules souches hématopoïétiques et nécessaire pendant la différenciation cellulaire, pour le maintien de l'identité et de la prolifération cellulaire, et pour la plasticité des cellules souches [31]. Des études ont en outre démontré que la triméthylation du polycomb-histone H3 lysine 27(H3K27triM) joue un rôle essentiel dans le silence épigénétique des cellules tumorales [32].

Les mutations du gène ASXL1 sont généralement du cadre de lecture, ce qui entraîne la troncature et la perte de fonction, avec une perte subséquente de PRC2 médiée par la méthylation de l'histone lysine 27. Par ailleurs, l'augmentation de formation des colonies BFU-E, CFU-E et CFU-GM était observée dans les cellules primaires avec des mutations ASXL1. Dans une autre étude, les mutations ASXL1 avaient une prédilection au développement des SMD/SMP [33]. Une étude récente in vitro a montré que la perte de BAP1, un gène suppresseur de tumeur, est liée à aux

hémopathies myéloïdes par perte d'interactions avec les protéines du groupe Polycomb de ASXL1 et ASXL2, ainsi que le facteur-1 de la cellule et la O-N-acétylglucosamine transférase [34], ce qui pourrait fournir un mécanisme alternatif dans la dérégulation de l'épigenèse.

En utilisant la technologie de séquençage d'un gène cible, Gelsi-Boyer et al. était le premier à identifier des mutations de ASXL1 dans 11% des patients atteints de SMD et 43% des patients atteints de LMMC [35]. Une analyse ultérieure a confirmé trouver une fréquence globale de mutation de ASXL1 allant de 14,4% à 20,7% des SMD. À l'exception de l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC-T), des fréquences plus élevées (38-43%) semblent être associées à un phénotype SMD / SMP [36].

Cliniquement, les mutations ASXL1 apparaissent globalement défavorables dans de nombreuses hémopathies myéloïdes. Par exemple, la mutation ASXL1 est associée à la transformation leucémique en LMMC [37]. La présence de mutations ASXL1 a également été associée de façon indépendante à une survie moyenne inférieure chez les patients à faible et à haut risque [3].

Sa présence semble même rendre défavorables des lésions génétiques initialement favorables. Dans une étude allemande récente qui comprenait 305 patients atteints de SMD avec del (20q), 16,3% avaient la mutation d'ASXL1, qui a été associée à un taux de survie à deux ans plus courte [38].

## 2.2. EZH2

Comme la principale molécule catalytique du PRC, EZH2 (activateur de l'homologue zeste 2) est responsable de mono-, di-, et triméthylation de H3K27. Bien que la mutation EZH2 par gain de fonction (Try641) a été identifiée dans le lymphome folliculaire (7,2%) et centro-germinatif du lymphome B diffus à grandes

cellules B (21,7%)[39], la perte de fonction dans EZH2 a été trouvée dans les SMD et SMD/SMP.

La prévalence des mutations EZH2 dans les SMD est variable. Plusieurs études démontrent un taux de mutation de novo MDS de 6,4 à 12% [2,3].

Les mutations EZH2 peuvent également se coproduire avec les mutations TET2 et ont été fréquemment trouvés dans les SMD de haut grade [28].

Cliniquement, les mutations EZH2 ont également une valeur pronostique dans les SMD de faible et de haut risque et sont associées à une moyenne d'âge inférieure aux SMD sans mutation EZH2 [3,30]. Ces mutations sont également associées à un risque accru de transformation leucémique.

### 2.3. UTX :

Le gène régulateur épigénétique UTX (KDM6A), codant pour une protéine ubiquitaire transcrite au niveau du chromosome X, se trouve sur Xp11.2. Le gène contient un domaine JmjC et code pour la H3K27 déméthylase. UTX, conjointement avec les autres gènes épigénétiques (par exemple, EZH2), régule la méthylation des histones. Il est concevable que des mutations d'inactivation de ces gènes peuvent comprendre un mécanisme de déméthylation modifiée des histones, ce qui conduit à une répression de la transcription des gènes suppresseurs de tumeurs [40]. Les mutations UTX ont été identifiées dans une variété de cancers, y compris certaines lignées de cellules hématopoïétiques d'origine myéloïde, par exemple, la LMMC (8%) [41], mais ont été rarement trouvés dans les SMD (1%) [3]. La valeur clinique de la mutation dans les SMD est incertaine.

## 3. Régulation de la transcription:

### 3.1 RUNX1

Les gènes RUNX sont des régulateurs critiques de la différenciation myéloïde chez tous les vertébrés. Les mutations ponctuelles de RUNX1 ont été décrites pour la

première dans les troubles plaquettaires familiaux évoluant en LAM [42]. La mutation a été rapportée aussi dans les SMD et LMMC. Les mutations RUNX1 ont été trouvées à une fréquence beaucoup plus élevée (23,6%) chez des patients hospitalisés pour anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), AREB en transformation (AREB-T), et LAM, suggérant qu'il s'y associe un phénotype de haut risque. Une analyse multivariée a démontré que l'âge, le caryotype complexe, et les mutations de RUNX1 sont indépendamment associés à un mauvais pronostic dans les SMD [43].

### 3.2. BCOR et BCORL1 :

BCOR et BCORL1 (sur Xp11.4) codent pour une protéine qui fonctionne comme corépresseur de BCL6. Le complexe BCL6 / BCOR joue un rôle important dans le développement embryonnaire précoce [44]. BCORL1, également situé sur le chromosome X, a une action similaire. Une étude récente de 354 patients atteints de SMD a montré que les mutations de BCOR/BCORL1 ont été identifiées dans 4,8% et 0,8% des patients, respectivement, avec une fréquence plus élevée dans les LMMC et les LAM (7,4% et 9,1%, respectivement) [45]. En outre, une autre étude a montré que des mutations BCOR étaient plus fréquemment retrouvées dans les LAM avec caryotype normal (17,1%) que dans les cas non sélectionnés (3,8%) [46], mais avec aucune différence entre les sous-groupes à faible ou à haut risque MDS selon le score IPSS. Fait intéressant, ces mutations peuvent se produire chez les patients qui avaient des mutations RUNX1 and DNMT3A et ont été associés à une moyenne de survie inférieure et à un supérieur de transformation leucémique [45].

### 3.3. ETV6 :

ETV6, Ets variante 6, est un répresseur transcriptionnel de l'ETS (sur le locus 12p13) et joue un rôle essentiel dans l'embryogenèse et l'hématopoïèse. Sa translocation est l'aberration génétique la plus communément identifiée de l'ETV6,

pour laquelle environ 30 gènes partenaires ont été signalés et caractérisés au niveau moléculaire .Le gène partenaire le plus commun est EVI, comme en témoigne la translocation Thet (3; 12) (q26; p13) / EVI-ETV6 (TEL), qui a été initialement rapportée chez 4 patients atteints de SMD / LAM. La mutation ETV6 était trouvée chez les patients atteints de SMD transformés en LMMC [47]. La mutation ETV6 est également associée à des résultats cliniques défavorables chez les patients atteints de SMD (ratio de risque = 2,04; IC à 95%: 1,08 à 3,86). [3]

#### 3.4. SETBP1 :

Le gène SETBP1 code pour une protéine nucléaire de 170 kDa qui interagit avec un gène suppresseur de tumeur (PP2A), sa lecture joue un rôle critique dans la prolifération cellulaire [48] .les mutations de SETBP1 (sur 18q12.3) sont identifiées chez 2,2% de 4,3% des patients atteints de SMD et chez 6,2% à 15% des patients atteints de LMMC. Des études récentes ont trouvé des mutations de SETBP1 jusqu'à 9% des patients atteints de SMD / SMP, avec en particulier une haute fréquence (de 24 à 31,7%) dans les LMC atypiques. La mutation SETBP1 accompagne souvent les leucocytoses, la monosomie 7 / suppression de 7q, l'isochromosome de 17p, et les mutations ASXL1, EZH2 et SRSF2. Elle a également été considérée comme un indicateur indépendant de mauvais pronostic pour la survie [49,50]. Une étude récente de cohorte sur 430 patients atteints de SMD a également démontré que la mutation était associée à un mauvais pronostic chez ces patients. L'immortalisation des cellules murines porteuses du gène SETBP1 mutant a été démontrée, en soulignant son pouvoir oncogène [51]. Il a été également démontré que les mutations SETBP1 se produisent au moment de la transformation de la maladie, ce qui suggère que ces mutations peuvent avoir un mécanisme qui donne lieu à la transformation du SMD en leucémie myéloïde.

### 3.5. GATA2 :

Le gène codant pour GATA binding protein 2 (globine transcriptionfactor 2) (GATA2) est un facteur de transcription crucial pour la prolifération et la survie des cellules hématopoïétiques. Les mutations héréditaires de GATA2 sont associées à la surdité, le lymphoedème, la sensibilité aux infections, les SMD familiaux et les LAM [52,53]. L'identification des patients porteurs de la mutation GATA2 atteints de légère neutropénie chronique et évoluant ultérieurement vers un SMD / LAM suggère qu'il peut être incriminé dans l'initiation de la maladie [54].

## 4. Réparation de l'ADN / suppression de tumeur :

### 4.1. TP53 :

TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui joue un rôle critique dans la régulation à la fois du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN. Le gène codant pour TP53 se lie directement à l'ADN et détermine si l'ADN est endommagé en entraînant sa réparation et l'apoptose cellulaire. Les mutations de TP53 sont surviennent de façon ubiquitaire dans les cancers humains et ont été identifiées comme étant oncogènes [55]. Une première étude a montré des mutations de p53 ont été détectées chez 3 des 44 patients atteints de SMD de haut risque (AREB 2 et 1 AREB-T / LAM) [56]. Une technologie de séquençage de nouvelle génération permet une meilleure étude et détermine le taux global des mutations de TP53 à 7.5 à 9.4% [3], avec une incidence beaucoup plus élevée chez les patients avec del (5q) isolée (19%) et encore plus chez ceux présentant des anomalies cytogénétiques complexes incluant la monosomie 5 et / ou del (5q) (72%). Dans une autre étude, les mutations TP53 ont eu lieu chez 20% des patients de faible risque avec del (5q) au stade précoce de la maladie, ce qui suggère que ces patients peuvent présenter un risque accru de progression leucémique [57]. La présence de TP53 mutation a indépendamment un impact négatif sur le pronostic de tous les sous-types de SMD,

avec un taux de mortalité toute cause confondue de 2,48 (IC 95%, 1,60 à 3,84) [3]. En comparaison avec des patients n'étant pas porteurs de la mutation de P53, la survie moyenne médiane chez ceux porteurs de la mutation était beaucoup plus courte (66 contre 6 mois;  $P < 0,001$ ) [58].

## 5. Transduction du signal :

### 5.1. JAK2 :

Le gène JAK2 (Janus kinase 2), situé sur 9p24, appartient à la famille des Janus kinases et est la kinase sentinelle dans de nombreuses cascades de signalisation hématopoïétique. Une mutation faux-sens à l'intérieur du domaine pseudokinase de JAK2 (un changement de la valine à la phénylalanine en position 617) provoque l'activation constitutionnelle de la tyrosine kinase en absence de stimulation de ligand (par exemple, interféron, GM-CSF, érythropoïétine, et thrombopoïétine). La mutation JAK2 a été identifiée dans les syndromes myéloprolifératifs BCR-ABL-négatifs et dans les SMD (par exemple, RARS-T) [59]. Patnaik et al. ont identifié la mutation JAK2 chez 6,4% des patients atteints de SMD avec del (5q) isolée (5 sur 77 patients), avec un allèle JAK2 V617F allant de 1% à 10% [60]. Une étude récente de 132 patients de SMD excluant les RARS-T a démontré que la mutation JAK2 V617F est apparemment associée à une progression moindre vers la LAM et une tendance à une meilleure survie globale [61].

### 5.2. CBL :

Le gène CBL (Casitas B-lineage lymphoma), situé sur 11q23.3, code pour une protéine ayant une activité E3 ubiquitine ligase qui est un régulateur négatif du récepteur de la tyrosine kinase (RTK) de la voie signalisation de l'oncogénèse [62]. Le gain de fonction du gène suppresseur de tumeur C-CBL muté joue un rôle important dans le développement des hémopathies myéloïdes [63].

Vu que CBL mutant manque de l'activité E3 ubiquitine ligase, la pro-protéine est incapable d'agir comme un régulateur négatif pour atténuer la fonction de signalisation. Une étude in vitro a également démontré qu'une transduction de mutants C-CBL en c-CBL augmente la sensibilité des cellules souches hématopoïétiques à la stimulation de ligands (par exemple, interleukin3, FLT3LG (ligand de FLT3), thrombopoïétine, et stem cell factor) et a une capacité de repeuplement à long terme [64]. Le gène CBL muté a été détecté dans 18,5% des patients atteints de LMMC et a été identifié, plus généralement, chez environ 10% des patients atteints de SMD / SMP [65]. Fait intéressant, on a trouvé que le taux de mutations CBL est significativement plus élevé dans les SMD secondaires comparés aux SMD de novo (11,7% contre 0,6%, respectivement) [66].

### 5.3. N-RAS et K-RAS :

N-RAS, K-RAS, et H-RAS sont trois membres clés de la famille RAS. Les gènes codant pour les protéines Ras sont des petites GTPases intervenant dans la régulation de la prolifération cellulaire, la survie et la différenciation [67]. Il semble y avoir un faible taux d'incidence de N-RAS (~4-9%) chez les patients atteints de SMD [68]. Les mutations N-RAS et K-RAS ont une incidence plus élevées chez les patients atteints de LMMC, de l'ordre de 12,3% et 14,8%, respectivement. En termes de signification pronostique, la mutation N-RAS ne paraît pas affecter indépendamment la survie, mais elle est liée à la survenue de thrombopénie sévère. [3]

### 6. L'épissage de l'ARN :

L'épissage de l'ARN est un processus nécessaire de telle sorte que la transcription du pré-ARN messager (pré-ARNm) est traité de telle sorte que les introns et les exons se joignent pour former un ARN mature. Les principales protéines responsables de cette voie forment le complexe de spliceosome (figure 18). Des mutations ont été identifiées dans les hémopathies myéloïdes dérégulant

ainsi l'épissage de l'ARN. Les mutations des gènes de l'épissage de l'ARN sont les mutations le plus fréquemment observées dans SMD, leur survenue peut atteindre 50% des cas, les plus communes comprennent celles de U2AF1 (U2AF35), SRSF2 (SC35), SF3B1 (SF3B155 ou SAP155), et ZRSR2 (URP) [69]. Les gènes mutés sont engagés principalement dans la reconnaissance du site 3-splice au cours du traitement du pré-ARNm, conduisant à un épissage anormal de l'ARN et une hématopoïèse inefficace [70]. Les mutations hétérozygotes sont largement présentes avec un motif mutuellement exclusif [71].

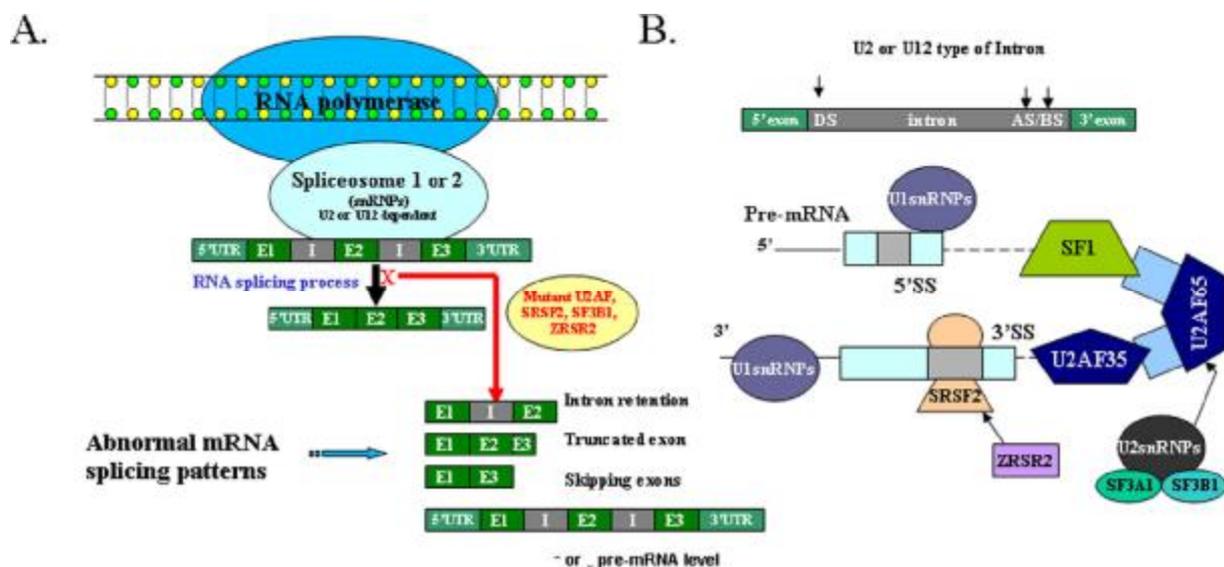


Figure 18 : épissage de l'ARN (A : formations du pré-ARN messenger, B : épissage de l'ARN faisant intervenir les introns U2et U12 dépendants des spliceosomes).

### 7. Complexes cohésine :

Les complexes cohésine comprennent SMC1, SMC3, SCC1 / RAD21, SCC3 / STAG, WPL1 et PDS5B. Ces gènes sont situés sur divers locus chromosomiaux mais agissent ensemble pour le contrôle de la division cellulaire (centrosomes, hétérochromatine, duplication de l'ADN, expression des gènes, ségrégation des chromosomes) à travers la régulation de la dissociation des chromatides sœurs

au cours de la mitose ou la méiose [72]. Les mutations dans la famille des gènes cohésine (principalement STAG1, STAG2, SMC3, SMC1A, PDS5B et RAD21) ont été récemment rapportées dans les hémopathies myéloïdes. Le séquençage de grandes cohortes ont définies des mutations et des suppressions chez des patients atteints de SMD (8%, 18/224), LMMC (10%, 9/88) et LAM (12%, 19/157) [73]. Dans une autre cohorte, STAG2 muté a été trouvé chez 6% des patients atteints de SMD, de bas grade (RCMD) et de haut grade (AREB) [74]. La présence de la mutation STAG2 semble être associée à une présentation clinique défavorable et une élévation des blastes dans la moelle osseuse. Cependant, d'autres études ont démontré que la présence de ces mutations n'avait pas d'impact négatif sur la survie ou la réponse au traitement dans les LAM [75].

### C-Microenvironnement et cellules immunitaires :

Les expérimentations *in vitro* ont montré le rôle crucial du microenvironnement dans l'expression et l'entretien des SMD. Par exemple, la mutation d'un gène des précurseurs des ostéoblastes (Dicer 1) a montré une augmentation très importante de l'incidence de dysplasies et de leucémies aiguës dans le modèle animal comparé au groupe où la mutation est absente. La délétion de Dicer 1 est en fait à l'origine d'une diminution de l'expression de Sbd5 qui est le gène muté dans le syndrome de Shwachman ; syndrome où l'évolution vers un SMD ou une LAM est très fréquente [76]. Les modifications des fonctions du stroma impliquées dans le maintien des îlots hématopoïétiques ont donc un rôle important dans l'altération de la différenciation, dans la prolifération et dans l'apoptose cellulaire.

Le système immunitaire joue également un rôle non négligeable dans les SMD. La majorité des patients montre en effet une augmentation des cellules T régulatrices. Plusieurs sous populations sont impliquées, les Th17 (IL-17 producing

T cells) contribuent à l'inefficacité de l'hématopoïèse chez les patients avec un SMD de faible risque[77] alors que les cellules T régulatrices favorisent les mécanismes d'échappement dans les SMD de haut risque[78].

Enfin le mode d'action de certains médicaments utilisés dans les SMD, tel que le lénalidomide ou bien les agents hypométhylants, pourrait impliquer le microenvironnement et des modifications du système immunitaire au-delà de leur action sur les cellules clonales.

## II-ETIOGENIE DES SMD :

### 1 Thérapies liées aux SMD :

Parmi les quelques facteurs de risque connus pour le développement des SMD, un traitement cytotoxique antérieur. Les SMD sont appelés «secondaires» (vs.«primaires» ou de novo) si le diagnostic fait suite à un traitement par chimiothérapie ou une radiothérapie pour une maladie quelconque (mais le plus souvent pour un cancer) ou à une exposition accidentelle à des rayonnements ionisants ou du benzène.

Les néoplasmes myéloïdes liées au traitement sont définies selon la classification de l'OMS comme une entité hétérogène qui contient un composite de SMD, LAM, et SMD / SMP (Vardiman et al.)[79].

Sekeres et al. a rapporté que dans 10% des SMD diagnostiqués récemment les patients ont été exposés à une chimiothérapie récente, une radiothérapie, ou autre exposition aux produits chimiques [80].

Toutefois, compte tenu du fait que 26% des nouveaux patients diagnostiqués rapportés dans SEER de 2001-2006 avaient des cancers précédents (De Roos et al.), les traitements du cancer peuvent contribuer à une plus grande proportion de SMD que ce qui est cliniquement reconnue [81].

Le risque de développer un néoplasme myéloïde lié à une thérapie diffère considérablement selon le type de cancer initial. Par exemple, jusqu'à 10% des patients traités pour néoplasie lymphoproliférative développent un néoplasme myéloprolifératif secondaire à une thérapie dans les 10 ans, alors qu'environ 0,55% des patients atteints de cancer du sein développent une LAM secondaire en 8 ans (Leone et al.)[82]. Ces risques sont différents selon la cytotoxicité du protocole thérapeutique selon la sensibilité sous-jacente du patient à développer un SMD.

Les observations cliniques suggèrent un plus mauvais pronostic pour les SMD liés au traitement que pour les SMD de novo.

La comparaison des caractéristiques histopathologiques des SMD liés aux thérapies et de novo montre des différences biologiques qui peuvent expliquer les variations dans les résultats cliniques.

Les anomalies chromosomiques clonales se trouvent chez 40 à 50% des patients atteints de SMD de novo par rapport à un maximum de 95% de ceux atteints de SMD liés aux thérapies (Même s'il est à noter que récemment, des technologies plus sensibles détectent de telles anomalies dans une plus grande proportion SMD de novo [83]). En outre, la proportion de la cytogénétique "à haut risque" (Par exemple, des délétions du chromosome 7 ou caryotype complexe) est plus élevée dans les SMD liés aux thérapies que ceux de novo. La monosomie du chromosome 5 ou suppression de 5q (-5 / 5q) et / ou la monosomie du chromosome 7 ou la suppression de 7q (-7 / 7q-) sont fréquemment associées à une chimiothérapie antérieure, notamment par des agents alkylants. En revanche, aucun modèle chromosomique prototypique n'a été retrouvé pour les néoplasmes myéloïdes secondaires aux rayonnements [82]. Une analyse des données SEER montre une survie plus courte observée chez les patients qui ont eu un diagnostic de cancer précédent que chez ceux atteints de SMD de novo et l'on a constaté que

l'augmentation du risque était assez constante pendant une période de suivi de 47 mois après le diagnostic de SMD [81].

La radiothérapie pour un cancer antérieur était un facteur prédictif indépendant de mortalité chez les patients atteints de SMD, qui était significative pour les cas de SMD diagnostiqués entre 5 et 10 ans après l'irradiation [81].

Ces résultats suggèrent que les thérapies d'un cancer antérieur peuvent contribuer à l'étiopathogénie des SMD jusqu'à une décennie ou plus après traitement.

## 2 Mode de vie et facteurs de risque environnementaux :

Peu de facteurs de risque sont connus pour les SMD, en dehors des thérapies pour les cancers précédents et d'autres conditions.

La recherche épidémiologique à ce jour a largement porté sur le tabagisme, la consommation d'alcool, et les expositions professionnelles aux solvants et l'alcool. En effet, les SMD peuvent avoir des facteurs de risque en commun avec les LAM, comme l'a démontré la cohorte des survivants de la bombe atomique à Hiroshima et de Nagasaki, au Japon, avec un excès de risque significatif de LAM et de SMD de 4,3 et 5,3 pour une dose d'1 Gy de rayonnement ionisant, respectivement [84].

### 2.1 Mode de vie

Plusieurs facteurs liés au mode de vie comme le tabagisme et la consommation d'alcool ont été étudiés comme causes possibles de SMD dans de multiples études. Cependant, les risques associés à ces facteurs ne sont pas encore bien décrits en termes d'agents étiologiquement pertinents lors de l'exposition et leurs effets histologiques pour des sous-types spécifiques.

Dans une méta-analyse de dix ans, des études ont trouvé un risque significativement accru de SMD associé au tabagisme (RR = 1,5, 95% IC = 1,2-1,7).

Dans une cohorte prospective de l'american association of Retired Persons (AARP) les risques associés au tabagisme étaient plus élevés chez les fumeurs actuels (HR = 3,2, IC à 95% = 2,0-5,0) que les fumeurs sevrés (HR = 1,7, IC à 95% = 1,2-2,4) comparativement aux non fumeurs et augmentent par le nombre de paquets par jour [85]. Bjork et al. ont également trouvé un risque plus élevé associé au tabagisme "récent" que de ne jamais fumer et estimé une augmentation de 1,3% du risque de SMD par paquet-année d'exposition, d'un montant de risque de 71% (IC 95% = 3-180) associé à 40 paquets-années de tabagisme [86]. Plusieurs études ont évalué les facteurs de risque pour les sous-groupes de cas de SMD classés par sous-types histologiques anomalies chromosomiques. Une étude a révélé que les patients atteints d'AREB / AREB-t étaient plus susceptibles d'être des fumeurs que ceux atteints de RA / RARS (18% contre 10%) et que les patients atteints de SMD avec anomalies chromosomiques étaient plus susceptibles d'être non tabagiques que ceux avec un caryotype normal (73%vs 59%) (Strom et al., 2005). De même, une étude menée en Chine a trouvé des associations significatives avec le tabagisme seulement chez les patients atteints d'AREB [87]. Une autre étude a révélé que le tabagisme a été particulièrement associé aux SMD caractérisés par des anomalies chromosomiques spécifiques (-5 / 5q -, - 7 / 7q-, +8), avec une estimation du risque 2,8 fois plus accru pour ce sous-groupe de patients présentant un SMD par rapport aux non fumeurs (95% CI = 1.0-7.6). Une preuve supplémentaire de différences cytogénétiques dans les SMD liés au tabagisme est supportée par une observation de la mortalité accrue parmi les cas qui ont déjà fumé (HR = 1,2, IC à 95% = 1,0-1,3), et la survie encore plus court associée à une fréquence plus élevée de tabagisme [85].

Ma et al. a trouvé dans une cohorte prospective des membres de l'American Association of Retired Persons (AARP) que l'obésité a été significativement associée

au risque de SMD et il y avait de plus en plus de risque augmentant selon les catégories d'indice de masse corporelle (kg / m<sup>2</sup>). Les participants très obèses (IMC ≥ 35) avaient jusqu'à 2,5 fois plus de risque (95% CI = 1.5-4.4) de développer SMD pendant l'étude, comparativement aux participants avec un poids normal (IMC de 18,5 à <25). Le poids plus élevé était associé aux SMD dans une autre étude, bien que l'association ne fût pas significative. La plausibilité de ces conclusions est renforcée par plusieurs études décrivant le risque augmenté de leucémie myéloïde lors de surpoids et d'obésité (De Roos et al. 2010b; Lichtman 2010; MacInnis et al. 2005; Ross et al. 2004).

Plusieurs autres facteurs de style de vie ont été évalués dans quelques études, et en général, les détails des questionnaires utilisés étaient limités.

Les indicateurs du statut socio-économique n'ont pas été associés à un risque de SMD dans la plupart des rares études qui ont évalué ces facteurs, y compris l'éducation, l'occupation professionnelle ou non, et la race / l'origine ethnique [88].

L'utilisation de teintures capillaires était significativement associée à un risque accru de SMD (OR = 2,0, 95% CI = 1/2 à 3/4) dans une étude menée au Japon [89], avec une tendance claire d'augmenter le risque avec la durée et la fréquence cumulée d'utilisation. Plusieurs autres études ont trouvé une augmentation moins cohérente associée à l'utilisation de teinture pour cheveux.

## 2.2 L'agriculture et l'exposition aux pesticides :

L'agriculture, comme profession, est associée à des risques accrus de nombreux types de néoplasmes hématopoïétiques et lymphatiques, y compris les leucémies myéloïdes et lymphoïdes, les lymphomes non hodgkiniens (LNH), la maladie de Hodgkin, et le myélome multiple, et les pesticides sont soupçonnés d'être des agents étiopathogéniques. En ce qui concerne les SMD, spécifiquement, plusieurs études ont trouvé des associations de risque accru lié à l'exposition aux

pesticides [90]. D'autres études n'ont trouvé aucune association entre SMD et exposition aux pesticides ou profession d'agriculteurs. Une étude menée dans une région agricole de La Grèce a posé des questions relativement détaillées sur l'histoire de l'utilisation des pesticides [90]. Ils ont rapporté 2,1 fois de risque accru de SMD associé à une forte ou faible / aucune exposition aux pesticides (IC à 95% = 1,0 à 4,3) et 1.7 fois de risque associé à travailler dans l'agriculture (IC à 95% = 1,1-2,8). Des risques particulièrement élevés ont été trouvés lors d'application de pesticides aux graines (OR = 5,1, IC à 95% = 1,5 à 16,8) et en fumant durant l'application de pesticides (OR = 3,7, IC à 95% = 01/02 au 12/01) [90].

### 2.3. Solvants

Les solvants ont été scrutés dans le groupe d'expositions ayant un risque d'hémopathies myéloïdes. Les mécanismes plausibles par lesquels divers solvants peuvent induire des hémopathies myéloïdes incluent des mutations de l'ADN, l'hypométhylation de l'ADN, et la dysrégulation du système immunitaire. Les "Solvants" sont une très vaste catégorie qui comprend de nombreux produits chimiques dans diverses formules, principalement utilisés pour le nettoyage et le dégraissage et pour le mélange d'autres produits (par exemple, peintures). La plupart des preuves pour un risque de SMD existe pour le benzène, un hydrocarbure aromatique hydrocarboné qui est une cause connue de LAM basée sur les données des études humaines et ayant des preuves claires de sa toxicité au niveau de la moelle osseuse [91]. Le temps d'exposition peut être important à l'égard de l'étiopathogénie des SMD. Hayes et al. a trouvé dans son étude sur les professionnels en Chine exposés au benzène à une intensité moyenne inférieure à 10 ppm que le risque de SMD augmentait significativement lors de l'exposition dans les 10 dernières années (RR = 5,3, 95% CI = 1,8 à 15,6; p-trend = 0,003), mais n'a pas été clairement associé à l'exposition dans le passé lointain (p = 0,51 -trend).

Plusieurs études cas-témoins ont étudié les solvants par rapport aux SMD et ont trouvé des éléments de preuve soutenant le risque accru associé à l'exposition au benzène (Blair et al 2001; Lv et al. 2007) ou l'exposition aux solvants en général. Ces études sont soumises aux mêmes contraintes que les études sur les pesticides, en termes de possibilité de biais de rappel et de l'information de l'exposition limitée. Une étude menée à Houston, au Texas, aux Etats-Unis, a trouvé que l'association avec des solvants était plus forte pour les AREB / AREB-t que pour les RA / RARS (Strom et al. 2005). Une étude à Shanghai, en Chine, a constaté que des cas avec une forte exposition au benzène étaient plus susceptibles d'être atteints de SMD inclassables (OR = 11,1, IC à 95% = 1,3 à 92,4) ou d'AREB (OR = 1,4, IC à 95% = 0,2 à 11,1) que les autres sous-types [92]. Cependant, des cas hautement exposés au benzène étaient moins susceptibles d'avoir des anomalies cytogénétiques clonales (OR = 0,5, IC à 95% = 0,2 à 1,3) [92]. Une autre étude n'a trouvé aucune association entre l'exposition aux solvants et le nombre ou le type d'anomalies chromosomiques [93].

#### 2.4 Autres expositions environnementales :

Il y'a plusieurs autres expositions environnementales qui sont associées aux SMD, généralement pas dans les enquêtes ciblées mais plutôt dans des études incluant un grand nombre de facteurs de risque possibles. Des risques accrus ont été observés dans au moins une étude de travail dans les industries: les minéraux non métalliques; la plomberie, le chauffage et la climatisation, les ventes, la transformation des métaux.... Des expositions spécifiques associées à un risque accru de MDS dans au moins une étude concernent l'ammoniac, diesel, pétrole, métaux, cuivre, engrais, poussière de céréales, volaille, bétail, agents de maladies... [93].

### 3-comorbidités :

En dehors des paramètres propres de l'hémopathie qui influencent la survie des patients, des facteurs liés à l'individu ont également un impact sur le pronostic. Ces paramètres extra-hématologiques sont appelés comorbidités. Il s'agit de l'ensemble des pathologies significatives que présente le patient en dehors du SMD, par exemple une cardiopathie, un diabète ou encore des troubles cognitifs, leur fréquence augmente avec l'âge des patients.

Le premier score développé pour mesurer l'impact des comorbidités sur la survie des patients a été l'index de Charlson (tableau 2). Ainsi, un patient qui n'a pas de comorbidité ou, à l'inverse, qui présente un score de comorbidité de 1-2, 3-4 et  $\geq 5$  a un taux de mortalité à 1 an respectivement de 12, 26, 52 ou 85%. Ainsi, en termes de pronostic, ces comorbidités vont entrer en compétition avec le SMD et il est actuellement possible de les prendre en compte pour déterminer le pronostic global du patient.

Au cours des SMD, le rôle des comorbidités a été appréhendé pour la première fois à travers le score IPSS, puisque l'âge représente un facteur indépendant qui influence la survie, en particulier au cours des SMD de faible risque, suggérant un fort impact dans cette catégorie des comorbidités. En effet, celles-ci représentent la cause de décès de 80% des cas des SMD de faible risque alors qu'à l'inverse pour les SMD de haut risque ce pourcentage n'est plus que de 55%.

Par la suite, les études ont cherché à évaluer les comorbidités significatives lorsqu'on envisage une prise en charge intensive comme l'allogreffe de moelle. Le score HCT-CI (hematopoietic cell trasplantation-comorbidity index) a ainsi été établi à partir de 1055 patients allogreffés (tableau 3): les affections qui conditionnent la mortalité non liée à l'hémopathie sont les pathologies respiratoires, cardiaques, hépatiques et rénales. Ce score permet de prédire l'évolution après transplantation

au cours des SMD mais peut s'appliquer aussi à l'ensemble des SMD ou encore aux sujets âgés atteints de LAM. Les score de Charlson peut aussi être utilisé pour les SMD et influence la survie indépendamment de l'IPSS. Ainsi la mortalité non liée à la transformation leucémique au cours d'un SMD est d'autant plus importante que le patient présente des comorbidités. La difficulté actuelle est de pouvoir établir un score propre aux SMD (faible risque et haut risque) quelle que soit la thérapeutique choisie [94].

Dans notre série, 42% de nos patients avaient des comorbidités à type de diabète, d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale.

TABLEAU 2 : score de comorbidité de Charlson

Catégorie	score	Critères à satisfaire
Infarctus du myocarde	1	Antécédent d'IM documenté
Insuffisance cardiaque	1	IC symptomatique avec réponse au traitement spécifique
Maladie vasculaire périphérique	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrisme non traité ( $\geq 6\text{cm}$ )
Accident vasculaire cérébral (sauf hémiplégie)	1	AIT ou AVC +/- séquelles mineures
démence	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	1	Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique (dont l'asthme)
connectivite	1	LED, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR modérée à sévère
Ulcère gastroduodénal	1	Ulcère nécessitant un traitement
Maladie hépatique légère	1	Cirrhose sans http, hépatite chronique
Diabète (sans complication)	2	Diabète sous thérapie médicamenteuse
Diabète avec atteinte d'organe cible	2	Rétino-, neuro-, néphro-pathie
hémiplégie	2	Hémi-ou paraplégie
Maladie rénale modérée ou sévère	2	Créatininémie $> \text{mg/dl}$ , dialyse, transplantation, syndrome urémique
Tumeur solide secondaire (non métastatique)	2	Thérapie initiale $\leq 5$ dernières années : exclure cancers cutanés hors mélanomes, carcinomes in situ du col utérin
leucémie	2	LMC, LLC, LAM, LAL, PV
lymphome	2	Lymphome de type +/- hodgkinien
Maladie hépatique modérée ou sévère	3	Cirrhose avec http
Tumeur solide secondaire métastatique	6	Métastase
SIDA	6	SIDA et complication(s) lié(es) au SIDA

TABLEAU 3 : score de comorbidité HCT-CI : trois groupes de risque sont définis selon les comorbidités : faible (score 0), intermédiaire (score 1 et 2), élevé (score  $\geq 3$ )

Comorbidité	définition	Score
arythmie	Fibrillation auriculaire ou flutter ou maladie du sinus auriculaire ou arythmies ventriculaires	1
cardiaque	Coronaropathie (sténose avec traitement médical ou pontage ou stent) ou insuffisance cardiaque congestive ou infarctus du myocarde ou fraction d'éjection $\leq 50\%$	1
Maladie inflammatoire intestinale	maladie de Crohn ou RCH	1
diabètes	Insulinothérapie ou hypoglycémiant oraux nécessaires (régime seul exclu)	1
Maladie vasculaire cérébrale	AIT ou AVC	1
Trouble psychiatrique	Dépression ou anxiété motivant une prise en charge spécifique	1
Hépatique, légère	Hépatite chronique, bilirubinémie $>1$ N et $\leq 1.5$ N ou TGO ou TGP $>1$ N et $\leq 2.5$ N	1
obésité	Index masse corporelle $> 35$ kg/m <sup>2</sup>	1
infection	Poursuite nécessaire du traitement anti-infectieux après le JO de la greffe	1
rhumatologique	LED ou polymyosite ou connectivite mixte ou PPR ou PR	2
Ulcère gastroduodéal	Nécessitant un traitement	2
Rénale, modérée ou sévère	Céatininémie $>2$ mg/dl ou dialyse ou transplant rénal antérieur	2
Pulmonaire, modéré	DLCO et/ou VEMS 66-80% ou dyspnée d'effort lors activité douce	2
Tumeur solide antérieure	Thérapie antérieure sans délai d'ancienneté, en excluant les cancers cutanés hors mélanomes	3
Cardiopathie valvulaire	A l'exception des prolapsus sur valve mitrale	3
Pulmonaire sévère	DLCO et/ou VEMS $\leq 65\%$ ou dyspnée de repos ou nécessitant une oxygénothérapie	3
Hépatique, modérée ou sévère	Cirrhose, bilirubinémie $>1.5$ N ou TGO ou TGP $>2.5$ N	3

### III-EPIDEMIOLOGIE :

Dans ce chapitre, nous rapporterons les résultats des grandes études menées à l'échelle internationale sur l'épidémiologie des SMD.

Les données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), du programme de surveillance de cancer aux états unis, de 2001 à 2003, sur un échantillon de 7131 patients admis de 17 régions, indiquent que le risque de SMD augmente avec l'âge, et environ 86% des cas ont été diagnostiqués chez des individus âgés de 60 ans (âge médian au diagnostic de 76 ans). L'incidence des MDS variait légèrement en fonction des années, le taux d'incidence selon l'âge était 3,28 pour 100.000 habitants par an en 2001, 3,37 pour 100 000 habitants par an en 2002, et de 3,56 pour 100.000 habitants par an en 2003.

Les hommes avaient une incidence significativement plus élevée que les femmes (4,5 contre 2,7 pour 100 000 par an). Parmi les groupes raciaux, les individus blancs avaient le taux d'incidence le plus élevé [95].

En Allemagne, l'incidence des SMD était estimée à 4.9 par 100000 habitants par an chez les personnes âgées de 50 à 69 ans et de 22.8 par 100,000 par an chez les personnes âgées de plus de 70 ans dans la région de Duesseldorf [96].

L'étude britannique a estimé l'incidence de MDS à environ 857 patients qui avaient une RA , RARS , AREB , ou une leucémie myélomonocytaire chronique sur une population d'étude d'environ 16 millions. Les taux d'incidence selon l'âge déclaré dans l'Étude britannique était de 4,1 pour 100.000 par an , 5,1 pour 100.000 par an, de 12,7 pour 100.000 par an , 23,4 pour 100.000 habitants par an, de 42,5 pour 100 000 habitants par an , et de 53,8 par 100.000 habitants par an chez les patients âgés de 60 à 64 ans de 65 à 69 ans, 70 à 74 ans 75 à 79 ans , 80 à 84 années et 85 ans, respectivement .

En Norvège, au cours d'une étude menée sur une période de 1993 à 2006, on a identifié 1497 nouveaux cas de MDS (hors LMMC) dont 842 (56%) étaient des hommes. Le taux brut d'incidence était de 2,71 pour 100.000 habitants par an, pour les hommes et de 2,07 pour 100.000 habitants par an pour les femmes et est resté stable au cours de la période d'étude. Les taux d'incidence étaient moins de 1 pour 100 000 habitants par an pour les hommes et les femmes de moins de 55 ans, ce taux a fortement augmenté avec l'âge, avec un maximum estimé chez les hommes et les femmes de plus de 85 ans (38 et 20 pour 100 000 par an, respectivement) [97].

Dans une étude française, Maynadie et al. [99] ont publié des données sur l'incidence des SMD dans le département de la Côte d'Or qui est située en Bourgogne en France. 480 000 habitants vivent dans cette région [99]. Au cours de la période d'étude (1980-1990), un total de 167 cas de MDS a été diagnostiqué. Les personnes vivant dans les zones urbaines avaient un risque plus élevé de SMD que ceux qui vivent à la campagne. L'incidence brute de SMD était de 3,2 pour 100 000 habitants par an.

Aux Pays-Bas, l'étude menée par Avinash G. et al avait montré une incidence de SMD selon l'âge de 2,3 / 100 000habitants en 2001-2005, et 2,8 / 100 000 en 2006-2010. L'incidence augmente avec l'âge, la plus élevée est à l'âge de 80 ans (32,1 / 100 000 habitants en 2006-2010).[102]

L'incidence des SMD varie selon les zones géographiques entre un taux brut d'incidence pour les deux sexes de 1,0/100 000 au Japon, 6,14/100 000 en Basse-Normandie, 4,4 en Côte-d'Or variant entre 3,2 et 4,4 [103, 104, 105], 8,1 en Espagne [106], et 3,5 en Suède [107].

Dans la plupart des séries, il a été constaté que SMD est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, le sex-ratio variant entre 1.1 et 2. Cette caractéristique est plus évidente dans le groupe d'âge  $\geq 70$ ans.

En Chine, L'incidence annuelle moyenne de SMD nouvellement diagnostiqués pour la période 2004-2007 chez 236 patients adultes à Shanghai était de 1,51 / 100000, l'incidence chez les sujets de sexe masculin était de 1.48 / 100000 et celle chez les femmes était de 1,54 / 100000. La moyenne d'âge chez patients atteints de SMD inscrits dans cette étude était de 62 ans. L'incidence annuelle pour les populations âgées de 18-34 ans, 35-59 années, et  $\geq 60$  ans étaient de 0,34 / 100000, 1,09 / 100000 et 3,97 / 100000.[108]

855 patients ont été diagnostiqués entre 1990 et 2009 en Grèce occidentale. Parmi eux, 606 (71%) étaient des hommes et 249 (29%) des femmes (sex ratio=2,43). L'âge moyen au diagnostic était de  $73,1 \pm 18,9$  ans (en moyenne 74 ans) et il n'a pas été significativement différent entre les hommes et les femmes, dans chaque sous-type de SMD, et dans l'ensemble.

Parmi les 855 patients, 721 (84,3%) vivaient dans la Grèce occidentale [Achaïe (N = 371), Ilia (N = 175), Etolia / Acarnanie (N = 175)], et 134 (15,7%) en préfectures voisines, [Kefallinia et akynthos (N = 41), Korinthia (N = 28), Fokida (N = 15), Messinia (N = 14), et l'autre (N = 36)]. 483 patients (56,7%) étaient vivant dans les zones rurales ou semi-urbaines, tandis que 341 (39,9%) résidaient dans les zones urbaines. Pour 29 patients (0,3%), la région de résidence était inconnu [109].

Malgré que notre série est de faible effectif (21 cas au total sur une période de 5 ans), elle rejoint ces séries publiées en ce qui concerne l'âge de diagnostic puisque plus des deux tiers de nos patients étaient âgés de plus de 60ans, avec une prédominance masculine.

## IV CLASSIFICATIONS DES SMD :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies myéloïdes qui présentent une grande diversité clinique et biologique et dont le diagnostic repose dans la plupart des cas sur l'examen du sang et de la moelle. Les classifications successives (FAB-1982, OMS-2001, OMS-2008) ont eu pour but de préciser les critères minimaux de diagnostic des SMD (cytopénie(s) et  $\geq 10\%$  d'éléments dysplasiques dans une ou plusieurs lignées), de distinguer ces syndromes d'autres pathologies myéloïdes, notamment des leucémies aiguës myéloïdes (définies par  $\geq 20\%$  de blastes sanguins et/ou médullaires) et des leucémies myélomonocytaires chroniques (monocytes  $\geq 1 \times 10^9/L$ ) et de définir des sous-groupes les plus homogènes possible sur le plan cytologique et éventuellement pronostique.

La classification actuelle (OMS-2008) tient compte :

- du nombre de cytopénies périphériques,
- du pourcentage de blastes circulants et médullaires,
- de la présence de sidéroblastes en couronne ( $> 15\%$ ),
- de la présence éventuelle de corps d'Auer, et
- d'une anomalie cytogénétique, la délétion 5q isolée.

Sont ainsi définis : l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée, les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée, l'anémie réfractaire avec excès de blastes, le SMD avec délétion 5q isolée et les SMD inclassables. Les SMD de l'enfant sont également décrits.

La classification de l'OMS 2008 inclut la leucémie myélomonocytaire chronique et l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne associée à une thrombocytose dans une catégorie frontière, les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP).

Nous aborderons les différentes classifications utilisées actuellement, en détaillant la plus récente, proposée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 2008. Nous exposerons successivement les syndromes myélodysplasiques de l'adulte et de l'enfant, puis les formes frontières des syndromes myélodysplasiques avec les syndromes myéloprolifératifs.

### 1-Classification Franco- Américano-Britannique :

La classification Franco-Américano-Britannique (FAB) élaborée en 1982 s'appuyait sur des critères morphologiques, comme la présence de signes de dysplasie, de sidéroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et celui des monocytes circulants [110].

Elle individualisait 5 sous-types de syndromes myélodysplasiques (annexe 2), différant par leurs médianes de survie et leurs taux de transformation en leucémie aiguë. Cependant, alors qu'elle est encore largement utilisée, l'intérêt de cette classification est limité par la diversité clinique et biologique qui persiste au sein de ses sous-types.

### 2-Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2001 (OMS 2001,WorldHealthOrganization WHO 2001) :

En 2001, l'OMS a proposé une nouvelle classification des pathologies hématologiques, introduisant de nouveaux paramètres, principalement l'analyse cytogénétique pour les syndromes myélodysplasiques [111]. Cette classification, évolution de la précédente, a permis une meilleure définition pronostique de chaque sous-type en précisant :

- le nombre de lignées touchées par la dysplasie myéloïde ;

- le pourcentage de blastes médullaires et sanguins : (i) les syndromes myélodysplasiques sont définis par un nombre de blastes inférieur à 20 % dans le sang et dans la moelle ; le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation est supprimé et un pourcentage de blastes sanguins ou médullaires supérieur à 20 % définit une leucémie aiguë ; (ii) le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes est divisé en deux types, 1 et 2, définis respectivement par 5 à 9 % et 10 à 19 % de blastes médullaires ;
- la monocytose sanguine, inférieure à  $1 \times 10^9/L$  ; désormais la leucémie myélomonocytaire chronique est classée dans le nouveau groupe des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs ;
- le rôle diagnostique de la cytogénétique, définissant un nouveau sous-type, le syndrome myélodysplasique 5q-.

### 3-Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS 2008) :

Le développement et l'introduction récents de nouveaux traitements incitent à élaborer des classifications de plus en plus performantes. Celles-ci doivent permettre d'identifier des groupes de patients homogènes dans leur évolution clinique, non seulement en terme de survie ou de transformation en leucémie aiguë myéloïde, mais aussi en terme de réponse au traitement et de qualité de vie.

Cela a conduit l'OMS à affiner, en 2008, les critères de la précédente classification.

### 3.1. Généralités :

Les cytopénies, et plus particulièrement l'anémie, sont les modes de découverte des syndromes myélodysplasiques les plus fréquemment observés. En 2008, l'OMS propose les valeurs seuils suivantes :

- un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dL pour l'anémie,
- moins de  $1,8 \times 10^9/L$  polynucléaires neutrophiles pour la neutropénie,
- moins de  $100 \times 10^9/L$  plaquettes pour la thrombopénie.

Ces limites sont à nuancer suivant les valeurs de référence, définies notamment en fonction des populations analysées.

La notion de persistance des cytopénies est également à prendre en compte, en l'absence d'étiologie. Par définition, la monocytose sanguine est inférieure à  $1 \times 10^9/L$  et le pourcentage de blastes sanguins et médullaires inférieur à 20 %. La distinction, établie en 2001, entre les entités ayant entre 5 et 9 % de blastes médullaires de celles en ayant entre 10 et 19 % est conservée.

Pour considérer une lignée comme significativement dysplasique, l'OMS recommande :

- au moins 10 % des précurseurs érythroblastiques dysplasiques pour la dysérythropoïèse,
- au moins 10 % des éléments granuleux sanguins ou médullaires dysplasiques pour la dysgranulopoïèse,
- au moins 10 % des mégacaryocytes dysplasiques pour la dysmégacaryopoïèse, à condition d'en avoir observé plus de 30.

En l'absence de dysplasie significative, la présence d'une ou plusieurs cytopénie(s) est insuffisante pour diagnostiquer un syndrome myélodysplasique. Si certaines anomalies cytogénétiques évocatrices sont présentes, le diagnostic peut être envisagé et le patient sera suivi attentivement afin de surveiller l'évolution de sa

pathologie. Une nouvelle entité est proposée, la cytopénie idiopathique de signification indéterminée (CISI, idiopathic cytopenia of undetermined significance ICUS) qui regroupe les patients ayant une ou plusieurs cytopénie(s) persistante(s) sans étiologie retrouvée, sans dysplasie significative ni anomalie cytogénétique évocatrice. Dans ce cas aussi, une surveillance attentive de l'évolution sera assurée.

Les nouveautés de la classification OMS 2008 permettent de définir plus précisément les sous-groupes créés en 2001. Ainsi, les paramètres suivants interviennent maintenant dans la classification :

- la nature de la dysplasie « unilignée » qui individualise chaque cytopénie réfractaire ;
- le nombre de cytopénies sanguines qui sépare les cytopénies réfractaires « unilignées » des syndromes myélodysplasiques inclassables ;
- le pourcentage de blastes circulants qui devient discriminant, pour identifier les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1, ou de type 2 ou les syndromes myélodysplasiques inclassables ;
- la présence de Corps d'Auer qui fait classer le cas en anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2, indépendamment du pourcentage de blastes sanguins ou médullaires.

Dans les paragraphes suivants, nous détaillerons chacune des entités ainsi définies. Leurs principales caractéristiques sont résumées dans l'annexe 3[112].

### 3.2. Cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée :

L'anémie réfractaire pure (AR, refractory anemia RA), déjà identifiée dans la classification OMS 2001 est caractérisée par une atteinte isolée de la lignée érythroïde dans la moelle, avec une dysérythropoïèse touchant plus de 10 % des érythroblastes. Deux autres entités sont définies en 2008 : la neutropénie réfractaire (NR, refractory neutropenia RN), avec dysgranulopoïèse isolée de plus de 10 % des

éléments granuleux sanguins ou médullaires, et la thrombopénie réfractaire (TR, RT refractory thrombocytopenia), avec dysmégacaryopoïèse isolée de plus de 10 % des mégacaryocytes. Ces trois entités sont regroupées sous le terme de cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU, refractory cytopenia with unilineage dysplasia RCUD) [113].

Dans ce groupe, une cytopénie isolée est le plus souvent observée, rarement une bicytopénie ; généralement, la cytopénie périphérique correspond à la lignée dysplasique dans la moelle, mais une discordance peut être observée.

Les blastes circulants sont absents ou rares, inférieurs à 1 %. L'anémie des anémies réfractaires est normochrome, normo- ou macrocytaire ; une anisocytose ou une poïkilocytose peuvent être observées ; la dysérythropoïèse est souvent modérée. Dans la neutropénie réfractaire, la dysgranulopoïèse se manifeste généralement par des polynucléaires neutrophiles hypolobés et/ou hypo- voire dégranulés dans le sang et la moelle. Dans les thrombopénies réfractaires, la lignée mégacaryocytaire est typiquement touchée, avec des anomalies variables (noyaux hypolobés ou multiples, micromégacaryocytes,...). La moelle des cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée est généralement riche, parfois normo- ou hypoplasique ; la lignée dysplasique est souvent augmentée plus rarement diminuée. On compte moins de 5 % de blastes et moins de 15 % de sidéoblastes en couronne.

Les anomalies cytogénétiques peuvent atteindre jusqu'à 50 % des patients, mais aucune n'est spécifique de ce sous-groupe.

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée représentent 10 à 20 % des syndromes myélodysplasiques.

### 3.3. Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne :

L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS, refractory anemia with ring sideroblasts RARS), identifiée dans la classification OMS 2001, est définie par une anémie, et une dysérythropoïèse médullaire isolée caractérisée par plus de 15 % de sidéroblastes en couronne parmi les précurseurs érythroïdes. Il n'y a pas de blastes circulants et moins de 5 % de blastes médullaires [114].

L'anémie est en général normochrome, normocytaire ou typiquement macrocytaire. Les anomalies des hématies sont souvent marquées. Une double population d'hématies normo- et hypochrome, en l'absence de traitement particulier, est un bon élément d'orientation. De rares patients peuvent avoir une neutropénie ou une thrombopénie. Dans la moelle, la lignée érythroïde est fréquemment hyperplasique et nettement dysplasique, les autres lignées ne montrent pas de dysplasie significative.

Une anomalie cytogénétique est retrouvée chez 5 à 20 % des patients, n'impliquant, généralement, qu'un seul chromosome.

Les anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne représentent 3 à 11 % des syndromes myélodysplasiques, et touchent des sujets dont l'âge médian varie de 60 à 73 ans. La médiane de survie est de 69 à 108 mois. L'évolution vers une leucémie aiguë est rare, 1 à 2 % des cas.

### 3.4. Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée :

La cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM, refractory cytopenia with multilineage dysplasia RCMD) est caractérisée par une ou plusieurs cytopénie(s) associée(s) à une dysplasie de 2 ou 3 lignées dans la moelle. Le pourcentage de blastes est inférieur à 1 % dans le sang périphérique et à 5 % dans la moelle. Ils n'ont pas de corps d'Auer [115]. Dans le sang, la dysplasie des neutrophiles est souvent révélée par une hypo-dégranulation et/ou une hyposegmentation du noyau avec

condensation plus ou moins marquée de la chromatine. La moelle est généralement riche, avec 2 ou 3 lignées dysplasiques. La dysgranulopoïèse est souvent marquée. La dysérythropoïèse est variable avec parfois la présence de sidéroblastes en couronne. Des anomalies des mégacaryocytes sont assez fréquemment observées.

La fréquence des anomalies cytogénétiques, touchant un ou plusieurs chromosomes, jusqu'aux caryotypes complexes peut atteindre 50 % des cas de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée.

Cette entité représente approximativement 30 % des syndromes myélodysplasiques.

La fréquence d'évolution en leucémie aiguë myéloïde est voisine de 10 % à 2 ans. La médiane de survie est proche de 30 mois. Les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée avec caryotype complexe ont un pronostic voisin des anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1.

### 3.5. Anémie réfractaire avec excès de blastes :

La différence de pronostic entre les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1 et de type 2 a été validée par différentes études et conservée dans la classification de 2008 [116]. De plus, cette classification affine leur définition et crée une nouvelle entité : l'anémie réfractaire avec excès de blastes et myélofibrose.

- L'anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 est un syndrome myélodysplasique défini soit (i) par une blastose médullaire comprise entre 5 et 9 %, soit (ii), si le nombre de blastes médullaires est inférieur à 5 %, par un pourcentage de blastes circulants compris entre 2 % et 4 %. Les blastes n'ont pas de corps d'Auer.
- L'anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 est un syndrome myélodysplasique défini (i) par une blastose médullaire comprise entre 10 et 19 %, ou (ii) si le nombre de blastes médullaires est inférieur à 10 %, par un

pourcentage de blastes circulants compris entre 5 % et 19 % ou (iii) indépendamment du nombre de blastes circulants ou médullaires, par la présence de corps d'Auer.

Le nombre des cytopénies est variable. Le frottis sanguin montre fréquemment des anomalies des 3 lignées, notamment une anisopoïkilocytose marquée des érythrocytes, des polynucléaires hypo- ou dégranulés, avec des anomalies de segmentation nucléaire, des plaquettes de grande taille voire géantes, parfois dégranulées. La moelle est typiquement hypercellulaire, avec un degré variable de dysplasie. La dysérythropoïèse ou la dysgranulopoïèse sont plus ou moins marquées. La dysmégacaryopoïèse est très fréquente avec des mégacaryocytes de petite taille, incluant des micromégacaryocytes, des formes avec des noyaux séparés. Dans une minorité de cas, la moelle est normo- voire hypocellulaire, et la réalisation d'une biopsie médullaire peut être utile.

- Environ 15 % des syndromes myélodysplasiques ont un certain degré de myélofibrose. La myélodysplasie avec myélofibrose est actuellement définie par la présence d'un réseau de réticuline diffus et épais, avec ou sans collagénisation, associée à une dysplasie d'au moins 2 lignées. La plupart des myélodysplasies avec myélofibrose sont des anémies réfractaires avec excès de blastes identifiées comme anémies réfractaires avec excès de blastes et myélofibrose. L'importance de la myélofibrose comme facteur pronostique reste à déterminer.

Les anémies réfractaires avec excès de blastes touchent préférentiellement les patients de plus de 50 ans, et représentent plus de 40 % des syndromes myélodysplasiques.

Les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1 se transforment en leucémies aiguës myéloïdes dans environ 25 % des cas, les anémies réfractaires avec

excès de blastes de type 2 dans un peu plus de 30 %. Elles ont des médianes de survie respectives d'approximativement 16 et 9 mois. Les patients ayant une anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 avec une blastose périphérique élevée ont un pronostic se rapprochant de celui des leucémies aiguës myéloïdes avec dysmyélopoïèse.

### 3.6. Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée :

Le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée, déjà identifié dans la classification de 2001 sous le terme de « syndrome 5q- », est un syndrome myélodysplasique défini par une anémie, souvent isolée, et/ou une thrombocytose, et pour lequel la seule anomalie cytogénétique retrouvée est la délétion du bras long du chromosome 5 (del(5q)). Les blastes circulants sont absents ou rares (moins de 1 %), représentent moins de 5 % des cellules nucléées médullaires, et n'ont pas de corps d'Auer [117].

L'anémie, habituellement macrocytaire, est souvent sévère et révélatrice. Une thrombocytose est présente dans un tiers à la moitié des cas, alors qu'une thrombopénie est peu fréquente. La cytologie médullaire est particulière, avec une dysmégacaryopoïèse souvent évocatrice : le nombre de mégacaryocytes est normal ou augmenté ; leur taille est légèrement diminuée et leur noyau hypolobé. Généralement, la dysplasie des autres lignées est absente ou discrète, avec souvent une hypoplasie de la lignée érythroïde.

Par définition, la seule anomalie cytogénétique retrouvée est une délétion du bras long du chromosome 5, avec au moins une délétion de la bande q31-q33. Si une autre anomalie cytogénétique est retrouvée, à l'exception de la perte du chromosome Y, le patient ne doit pas être classé dans cette catégorie. Certains patients avec un syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée ont également une mutation de la tyrosine kinase JAK2 (V617F) : en l'absence de données

suffisantes concernant l'évolution de ce sous-groupe, l'OMS recommande de le classer dans le groupe des syndromes myélodysplasiques avec del(5q) isolée, plutôt que dans celui des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

Le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée est plus souvent observé chez les femmes, avec un âge médian de 67 ans. Cette pathologie est associée à une médiane de survie de 145 mois. Moins de 10 % des patients évoluent vers une leucémie aiguë myéloïde. Chez les patients avec délétion 5q, isolée ou non, le traitement par lénalidomide permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans deux tiers des cas.

### 3.7. Syndromes myélodysplasiques inclassables

Les syndromes myélodysplasiques inclassables regroupent l'ensemble des myélodysplasies ne répondant pas aux critères précédemment définis. La classification OMS 2008 précise leurs caractéristiques sanguines et médullaires et identifie trois situations particulières [118].

- Présence de rares blastes circulants (1 %) sans excès de blastes médullaires.
- Présence d'une pancytopénie avec dysplasie médullaire d'une seule lignée.
- Présence d'une cytopénie sans dysplasie significative, avec anomalie cytogénétique.

Les patients classés dans cette catégorie doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de dépister leur évolution vers un syndrome myélodysplasique plus spécifique. La récente définition de ce groupe de syndromes myélodysplasiques ne permet pas encore de rapporter de données pronostiques précises.

### 3.8. Syndrome myélodysplasique de l'enfant :

Les syndromes myélodysplasiques sont très rares chez les enfants et représentent moins de 5 % de toutes les pathologies hématologiques néoplasiques des enfants de moins de 14 ans. Les formes de novo doivent être différenciées des myélodysplasies secondaires aux insuffisances médullaires congénitales ou acquises, et des syndromes post-chimiothérapie cytotoxique. Les syndromes myélodysplasiques associés au syndrome de Down sont désormais considérés comme une entité particulière, classée dans les leucémies liées au syndrome de Down.

La plupart des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques et génétiques des syndromes myélodysplasiques des adultes sont aussi observées dans les formes pédiatriques, mais il existe certaines différences, notamment pour les formes sans excès de blastes. Les sous-types d'anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne, et les syndromes myélodysplasiques avec del(5q) isolée sont extrêmement rares chez les enfants.

### 3.9. Syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

En 2008, l'OMS a également modifié la classification 2001 des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs, qu'elle a renommé mixed myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). Cet ensemble présente à la fois les caractéristiques des syndromes myélodysplasiques et des syndromes myéloprolifératifs.

Certaines affections, telles la leucémie myélomonocytaire chronique ou les anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne avec thrombocytose, précédemment classées parmi les syndromes myélodysplasiques dans les classifications FAB ou OMS 2001, appartiennent désormais à ce groupe. Leurs

principales caractéristiques seront évoquées dans ce chapitre, avec pour objectif de les différencier des syndromes myélodysplasiques.

### 3.9.1. Leucémie myélomonocytaire chronique :

Les aspects cliniques, hématologiques et morphologiques des leucémies myélomonocytaires chroniques sont hétérogènes. Tous les stades intermédiaires entre syndrome myélodysplasique et syndrome myéloprolifératif peuvent être observés. Une splénomégalie ou une hépato-splénomégalie sont plus fréquentes chez les patients avec une hyperleucocytose. Une infiltration extramédullaire par des cellules leucémiques peut être observée dans la peau ou les ganglions. L'âge médian au diagnostic se situe entre 65 et 75 ans, avec une prédominance masculine.

Classée en 2001 par l'OMS au sein des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs, la leucémie myélomonocytaire chronique est définie en 2008 par (i) une monocytose périphérique persistante de plus de  $1 \times 10^9/L$ , (ii) l'absence du chromosome Philadelphie ou du gène de fusion BCR-ABL1, (iii) l'absence de réarrangement de PDG-FRA ou PDGFRB (à éliminer en cas d'hyperéosinophilie), (iv) moins de 20 % de blastes sanguins ou médullaires, les promonocytes étant considérés comme des blastes, et (v) une dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s). Cependant, même en l'absence de dysplasie, le diagnostic de leucémie myélomonocytaire chronique peut être retenu si les autres caractéristiques sont présentes et qu'une anomalie clonale acquise, moléculaire ou génétique, est retrouvée ou que la monocytose persiste depuis plus de 3 mois, en l'absence d'autre cause [119].

La monocytose, habituellement entre  $2$  et  $5 \times 10^9/L$ , mais pouvant atteindre des valeurs très élevées (supérieures à  $80 \times 10^9/L$ ), est en général d'aspect mature.

Une anémie modérée est habituelle, parfois macrocytaire.

Une thrombopénie est fréquente, avec occasionnellement des plaquettes géantes.

La moelle est hypercellulaire dans plus de 75 % des cas, avec le plus souvent, une hyperplasie de la lignée granuleuse et un excès de monocytes.

Chez la plupart des patients, des signes de dysplasie peuvent être observés dans les trois lignées myéloïdes.

Les leucémies myélomonocytaires chroniques sont elles-mêmes divisées en deux entités, définies par le nombre de blastes (incluant les promonocytes) dans le sang périphérique ou la moelle : les leucémies myélomonocytaires chroniques de type 1 (LMMC-1) ayant moins de 5 % de blastes circulants et moins de 10 % de blastes médullaires, et les leucémies myélomonocytaires chroniques de type 2 (LMMC-2) ayant entre 5 et 19 % de blastes circulants ou entre 10 et 19 % de blastes médullaires, ou en cas de présence de corps d'Auer, indépendamment du nombre de blastes.

Des anomalies cytogénétiques clonales sont détectées chez 20 à 40 % des patients, mais aucune ne semble spécifique. La médiane de survie, retrouvée dans la plupart des séries, est de 20 à 40 mois. Le pourcentage de blastes est le plus important facteur de pronostic.

### 3.9.2. Leucémie myéloïde chronique atypique :

La leucémie myéloïde chronique atypique, BCR-ABL1 négative, se présente aussi au diagnostic avec des caractéristiques de syndrome myélodysplasique et de syndrome myéloprolifératif. Elle touche plutôt des sujets âgés, même si quelques cas ont été décrits chez des adolescents.

La leucémie myéloïde chronique atypique est caractérisée par une hyperleucocytose à polynucléaires avec myélémie et signes de dysgranulopoïèse. Une dysplasie de deux ou trois lignées est habituelle. La leucocytose dépasse

toujours  $13 \times 10^9/L$ , et certains cas ont été décrits avec plus de  $300 \times 10^9/L$ . Les blastes sont en général inférieurs à 5 %. La myélémie est habituellement comprise entre 10 et 20 %, et la monocytose rarement supérieure à 10 % [120].

La dysgranulopoïèse est souvent marquée, une anémie fréquente et une thrombopénie classique. La moelle est riche avec une hyperplasie de la lignée granuleuse, avec ou sans augmentation de blastes. La dysgranulopoïèse est constante, même si la dysmyélopoïèse touche les trois lignées dans la plupart des cas.

Des anomalies cytogénétiques clonales sont rapportées dans plus de 80 % des cas. Le pronostic des leucémies myéloïdes chroniques atypiques est péjoratif, avec des évolutions en quelques mois vers une leucémie aiguë myéloïde ou une insuffisance médullaire.

### 3.9.3. Leucémie myélomonocytaire chronique juvénile :

La leucémie myélomonocytaire chronique juvénile est une pathologie hématologique clonale de l'enfant qui représente moins de 2 à 3 % des leucémies de l'enfant mais 20 à 30 % des syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs. Les trois quarts des cas surviennent avant 3 ans.

La leucémie myélomonocytaire juvénile est caractérisée par une prolifération touchant principalement les lignées granulocytaire et monocytaire. Les blastes, incluant les promonocytes, représentent moins de 20 % des éléments nucléés périphériques ou médullaires [121]. Un examen attentif du sang permet d'évoquer le diagnostic. Habituellement, il retrouve, associée à une thrombopénie et souvent une anémie, une hyperleucocytose, autour de  $25$  à  $30 \times 10^9/L$ , composée principalement de polynucléaires et de monocytes, avec une érythro-myélémie modérée. La moelle est hypercellulaire, avec une hyperplasie de la lignée granuleuse. Les anomalies des lignées érythroïdes et mégacaryocytaires sont habituelles mais modérées.

La cytogénétique montre un caryotype normal chez 65 % des enfants. Le gène de fusion BCR-ABL1 est absent alors que des mutations impliquant des gènes des voies RAS/MAPK sont caractéristiques. Sans traitement, la médiane de survie est d'un an.

#### 3.9.4. Syndromes frontières myélodysplasiques / myéloprolifératifs inclassables :

La classification OMS 2008 précise les caractéristiques des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs inclassables.

Il s'agit d'un patient qui présente (i) les spécificités cliniques, biologiques et morphologiques d'un syndrome myélodysplasique (cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée, anémie réfractaire avec excès de blastes) et a moins de 20 % de blastes dans le sang et dans la moelle ; il possède également (ii) des critères de syndrome myéloprolifératif, tels une thrombocytose supérieure à  $450 \times 10^9/L$  associée à une prolifération mégacaryocytaire, ou une leucocytose supérieure à  $13 \times 10^9/L$  avec ou sans splénomégalie ; (iii) les antécédents du patient ne révèlent ni syndrome myélodysplasique, ni syndrome myéloprolifératif latent, pas de chimiothérapie cytotoxique ni de facteurs de croissance récemment administrés qui pourraient expliquer la dysplasie ou la myéloprolifération, et les anomalies cytogénétiques suivantes : gène de fusion BCR-ABL1, réarrangement PDGFRA, PDGFRB, PDGFR1, délétion du bras long du chromosome 5 isolée,  $t(3;3)(q21;q26)$ , ou  $inv(3)(q21;q26)$ , ne sont pas détectées.

L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne associée à une thrombocytose marquée (ARS-T, refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis RARS-T) est une forme particulière de syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif inclassable puisqu'elle associe les caractéristiques de l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (syndrome

myélodysplasique) à une thrombocytose (supérieure à  $450 \times 10^9/L$ , selon la définition de 2008) et à une dysmégacaryopoïèse semblables à celle observée dans la thrombocytémie essentielle ou la myélofibrose primitive (syndromes myéloprolifératifs).

## V-DIAGNOSTIC POSITIF :

### 1-clinique :

Les manifestations cliniques des SMD ne sont pas spécifiques et varient considérablement selon le sous-type et la gravité des cytopénies.

Un bilan diagnostique est souvent, mais pas toujours, déclenché par des symptômes ou des signes évocateurs de cytopénies, y compris la fatigue et la baisse des activités de la vie indicatives d'anémie, les infections révélant une neutropénie, et les fréquentes hémorragies en cas de thrombopénie. [122]

Beaucoup de patients atteints de SMD sont asymptomatiques et sont donc diagnostiqués lors de l'évaluation d'autres comorbidités, tels que l'insuffisance cardiaque ou rénale, lorsque les caractéristiques typiques de SMD retrouvées dans le sang périphérique et la moelle osseuse.

Les patients atteints de SMD de haut risque, qui représentent environ 30% de l'ensemble de la population atteinte et ont un plus mauvais pronostic, sont souvent plus faciles à diagnostiquer. Leur état clinique lors de la présentation est généralement plus sévère, avec des infections fréquentes et des hémorragies inexplicables, et la circulation de cellules myéloïdes immatures ou blastes. Le résultat biologique le plus commun est l'anémie avec un taux de réticulocytes bas, présente dans presque tous les patients adultes atteints de SMD.

Au niveau plaquettaire, la thrombopénie est le plus souvent modérée mais la thrombopathie peut être aggravée notamment par une prise médicamenteuse

comme les anti-aggrégants plaquettaires. Elle se révèle alors par des saignements anormaux tels que des gingivorragies, des épistaxis ou parfois plus graves comme des hémorragies digestives.

La neutropénie peut être symptomatique avec des épisodes infectieux récidivants le plus souvent pulmonaires ou digestifs.

Beaucoup de difficultés diagnostiques se posent : l'anémie est très répandue chez les personnes âgées; environ 11% des hommes et 10,2% des femmes âgées de plus de 65 ans ont une anémie [123]. Parmi les patients atteints de la maladie, environ un tiers ont une carence en éléments nutritifs, un tiers souffrent d'anémie inflammatoire chronique ou une maladie rénale chronique, et un tiers ont une anémie inexpliquée.

Rarement ce sont des manifestations extra-hématologiques qui révèlent la maladie telles que des atteintes cutanées, articulaires ou bien un aspect de chondrocalcinose. En effet, les patients atteints de SMD ont significativement plus de manifestations systémiques que la population générale. Le diagnostic des SMD repose avant tout sur les résultats de l'hémogramme et du myélogramme.

## 2-Manifestations auto immunes au cours des SMD

Les relations entre syndromes myélodysplasiques (SMD) et manifestations ou maladies systémiques et auto-immunes (MAI) sont multiples et les mécanismes en sont variés. Les SMD peuvent être secondaires aux traitements utilisés dans les maladies systémiques, mais ils s'associent également de façon non fortuite à des manifestations systémiques (vascularites, syndrome de Sweet, polychondrite atrophique) qui peuvent révéler ou être satellites du SMD, l'évolution strictement paranéoplasique étant cependant inconstante.

Une étude épidémiologique aux États-Unis portant sur 13 486 hémopathies myéloïdes et 160 086 témoins a montré que les maladies auto-immunes étaient associées à une augmentation du risque de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (odds ratio [OR] : 1,29) et de SMD (OR : 1,50). Les SMD étaient associés à la polyarthrite rhumatoïde (OR : 1,52), au syndrome de Sjögren (OR : 1,78), au lupus (OR : 1,82), à la pseudopolyarthrite rhizomélique (OR : 1,47), à la périartérite noueuse (OR : 4,31), aux anémies hémolytiques auto-immunes (OR : 4,12) et à l'anémie de Biermer (OR : 2,38). Les liens évoqués entre MAI et SMD étaient les traitements immunosuppresseurs utilisés dans les MAI et une prédisposition génétique commune [124].

## 2.1 Syndromes myélodysplasiques secondaires aux traitements immunosuppresseurs

Les traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des maladies systémiques (vascularites, lupus...), au premier rang desquels le cyclophosphamide, sont responsables de SMD. Reinhold-Keller et al. [125] signalent 8 % de SMD sur une série de 142 patients ayant une maladie de Wegener et traités par cyclophosphamide avec un suivi de sept ans. Il s'agit essentiellement d'anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), d'AREB en transformation ou de SMDinclassés. Les doses moyennes cumulées de cyclophosphamide sont très importantes (118 g) de même que les durées moyennes de traitement (4,4 ans).

L'azathioprine est également associée à un risque augmenté de SMD, 100 fois plus élevé que celui de la population générale âgée de 40 à 55 ans dans le Dusseldorf MDS Registry. La durée médiane de traitement avant la survenue d'un SMD était de 65 mois (extrêmes : 6–192) sur les 56 cas rapportés par Kwong [126], et la dose cumulée médiane de 146 g.

## 2.2 Manifestations systémiques et auto-immunes au cours des SMD

L'incidence des manifestations systémiques et auto-immunes (Vascularites, polyarthrites souvent inclassées, syndromes de Sweet et anomalies hématologiques auto-immunes) varie de 10 à 30 % au cours des SMD.

Les SMD associés aux affections systémiques sont de façon prédominante des AREB : 86 % d'AREB parmi les SMD avec manifestation systémiques versus 52 % des SMD isolés dans la série de Berthier et al. [127]. Il s'agit principalement d'hommes (71 %) âgés (moyenne : 83 ans).

### a- Vascularites

La survenue d'une vascularite au cours d'un SMD peut être le fait d'une infection virale, bactérienne ou fongique ou d'un médicament (antibiotique, chimiothérapie, cytokines, facteur de croissance hématopoïétique). Mais il existe des vascularites associées au SMD sans autre facteur étiologique retrouvé que la maladie hématologique. Les vascularites décrites sont dans plus de 60 % des cas des vascularites leucocytoclasiques, plus rarement des périartérites noueuses (PAN), des micropolyangéites ou des granulomatoses de Wegener. Hamidou et al., dans une étude prospective sur 60 SMD, signalent une positivité des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans 5 % des cas (trois patients) : un patient est asymptomatique (p-ANCA), un a une dermatose neutrophilique (p-ANCA) et une vascularite systémique (c-ANCA).

Les vascularites sont sensibles à la corticothérapie. Les immunosuppresseurs majorent à la fois le risque infectieux et celui de transformation en leucémie aiguë. Les vascularites des SMD se différencient des vascularites des hémopathies lymphoïdes et de celles des tumeurs solides par une atteinte articulaire et rénale plus fréquente et la corticodépendance, alors que l'atteinte neurogène périphérique et la guérison de la vascularite sont plus rares [128].

### b- Erythema elevatum diutinum (EED)

Il s'agit d'une forme frontière entre vascularite et dermatose neutrophilique responsable de nodules ou papules violacées sur les membres supérieurs et les genoux. L'étude histologique met en évidence une vascularite leucocytoclasique et un infiltrat dermique de polynucléaires. L'association à une hémopathie est décrite dans près de 50 % des cas : essentiellement gammopathie monoclonale IgA, myélome, lymphome. L'association à un SMD est plus rare.

### c- Polychondrite atrophiante

La fréquence des polychondrites dans les SMD varie de 0,7 à 5,4 %. Dans les séries de polychondrite, la fréquence des SMD est de 9,6 à 28%. Les polychondrites associées aux SMD surviennent de façon prédominante chez l'homme (> 80 %) et l'âge de début de la polychondrite est plus élevé que chez les sujets présentant un SMD isolé : 60,8 versus 40,7 ans, ( $p < 0,01$ ). Quarante pour cent des sujets de plus de 60 ans présentant une polychondrite ont une myélodysplasie. La polychondrite apparaît de façon concomitante au diagnostic de SMD dans 50 % des cas. Les manifestations cutanées (aphtes, purpura, livedo, urticaire, nodules) sont plus fréquentes au cours des polychondrites associées aux SMD que dans les polychondrites isolées (91 % versus 35,4 %) [129].

### d- Dermatoses neutrophiliques

#### Syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet est classiquement caractérisé par une prédominance féminine, de la fièvre, des arthralgies, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un infiltrat dermique de neutrophiles, une corticosensibilité. Il est associé dans 10 à 15 % des cas à une néoplasie, principalement une hémopathie (85 % des cas) : leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (43 %) et SMD (13 %). Dans les

syndromes de Sweet associés à des SMD, la présentation est atypique et l'hyperleucocytose est inconstante.

#### Pyoderma gangrenosum

L'association de cette dermatose neutrophilique à une néoplasie est signalée dans 7 % des cas. Il s'agit habituellement de LAM ou de leucémie myéloïde chronique (LMC). Une trentaine d'observations a été rapportée au cours d'AREB principalement, avec un pronostic très péjoratif (durée moyenne de survie : six mois). Ces pyoderma gangrenosum sont volontiers bulleux et ont une évolution ulcéronécrotique. La corticothérapie à fortes doses peut contrôler le pyoderma gangrenosum malgré une évolution vers une leucémie aiguë [130].

#### e-Manifestations articulaires

Au cours des SMD, les manifestations articulaires peuvent être secondaires à une hyperuricémie, une hémosidérose ou encore une infiltration synoviale par des monocytes (dans la LMMC). Il peut s'agir de polyarthrites séronégatives ou d'oligoarthrites survenant de façon contemporaine au SMD avec dans la moitié des cas des manifestations systémiques pseudolupiques : fièvre, éruption cutanée, et plus rarement sérites, anémie hémolytique. L'évolution des manifestations articulaires est favorable sous salicylés ou corticoïdes indépendamment de l'évolution de l'hémopathie. Dans deux cas, l'évolution hématologique est favorable sous corticothérapie.

#### f- Maladie de Behçet

Des maladies de Behçet sont décrites au cours des SMD. Sur les 20 cas rapportés par Kimura et al. [131] regroupant les données de la littérature et huit cas personnels, huit patients ont une localisation digestive (ulcérations intestinales) dont trois associées à des thromboses, et des thromboses isolées sont notées dans deux cas ; mais aucune atteinte neurologique ou ophtalmologique n'est décrite.

### g-Glomérulopathies

La présence d'une glomérulopathie au cours d'un SMD est signalée dans 0,5 à 4% [132] des cas. Un syndrome néphrotique est présent dans 0,4 à 2,4 %. Les quelques cas rapportés sont plutôt associés à une LMMC. Des glomérulonéphrites extracapillaires, extramembraneuse, mésangiale ont été décrites ainsi qu'une amyloseAL. L'évolution a été favorable dans quelques cas sous étoposide ou hydroxyurée dans le cadre de LMMC.

### h- Maladie de Crohn

Eng et al. [133] rapportent quatre observations de maladie de Crohn associées à un SMD dont trois anémies sidéroblastiques et une anémie réfractaire. Les sujets sont plus âgés que ceux ayant une maladie de Crohn isolée (71 ans) et présentent une pancytopénie sans carence vitaminique.

### i-Protéinose alvéolaire

Treize cas de protéinose alvéolaire associés à un SMD ont été rapportés [134]. La présence d'auto-anticorps anti-GM-CSF est à l'origine de la forme idiopathique auto-immune de la maladie.

### j-biologie

Les anomalies immunologiques décrites au cours des SMD sont variées. Elles concernent l'immunité humorale : hypergammaglobulinémie polyclonale dans les LMMC, hypogammaglobulinémie dans les anémies sidéroblastiques, présence de gammopathie monoclonale, d'anticorps anti-hématies. Les auto-anticorps sont deux fois plus fréquents dans les LMMC que dans une population témoin. Les lymphocytes B peuvent également présenter un déficit fonctionnel. Une lymphopénie CD4 peut exister de même qu'un déficit qualitatif et quantitatif des cellules NK, une augmentation(LMMC) ou une diminution des monocytes. Un déficit fonctionnel du

système monocytes-macrophages est fréquent avec un défaut de présentation antigénique et des anomalies des sécrétions des cytokines.

#### k-Myélodysplasie auto-immune

Cette entité associe une pancytopénie avec anémie macrocytaire, une réticulocytose entre 50 000 et 100000/mm<sup>3</sup> et sur le myélogramme des signes dysplasiques avec moins de 5 % de blastes et sans anomalies cytogénétiques. Les immunosuppresseurs, le sérum antilymphocytaire, les antithymocytes et la cyclosporine peuvent être efficaces en association aux facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF ou érythropoïétine). Une érythroblastopénie est parfois associée. Lin et al. [135] signalent des SMD associés à des anémies hémolytiques autoimmunes avec une régression de l'hémolyse corticorésistante sous mycophénolate-mofétil.

### 3-biologie :

Le diagnostic repose principalement sur l'examen de la moelle osseuse et du sang périphérique.

#### a-Analyses biologiques recommandées

Le groupe francophone des myélodysplasies recommande une série d'analyses biologiques à réaliser afin d'aider au diagnostic. Ils permettent entre autres de mettre en évidence des facteurs potentiellement responsable de dysmyélopoïèse comme des carences vitaminiques, des infections (VIH) ou encore une inflammation. Ces recommandations ont été reprises par le groupe « European LeukemiaNet » [136]

Hématologie :	Numération formule sanguine avec examen du frottis sanguin Réticulocytes
Biochimie :	Bilan vitaminique (B9/B12) Bilan ferrique LDH Bilirubine Haptoglobine CRP Transaminase PAL Albumine Acide urique Créatinine Electrophorèse des protéines sériques $\beta$ 2-microglobuline Bilan thyroïdien Electrophorèse de l'hémoglobine
Virologie :	Sérologie HIV, B19 et CMV AgHbs et sérologie Hépatite C chez patient avec soutien transfusionnel
Autres :	Recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne

### b-Hémogramme :

La numération formule sanguine va confirmer la présence d'une ou plusieurs cytopénies chroniques (supérieure à six mois) ; l'anémie étant la principale cytopénie retrouvée (90% des cas). Celle-ci est macrocytaire ou normocytaire et normochrome. La mesure du nombre de réticulocytes peut être informative. Un nombre diminué indique une anémie arégénérative d'origine centrale ce qui est en faveur d'un SMD. Une autre cytopénie est associée dans 50% des cas. Les neutropénies ou thrombopénies isolées sont beaucoup moins fréquentes [136].

L'examen du frottis sanguin peut mettre en évidence des anomalies pouvant orienter le clinicien telles qu'une dégranulation des polynucléaires neutrophiles. Cette anomalie est très spécifique des SMD. Les anomalies nucléaires sont également assez fréquentes avec une condensation de la chromatine et/ou de segmentation des noyaux conduisant à l'existence de formes bilobées, en « bissac » ou monolobées avec un aspect de type pseudo-Pelger-Huët. Les anomalies dans le sang sont toujours moins intenses que dans la moelle. Cela tient au fait que seules les cellules matures accèdent au compartiment sanguin, restreignant la diversité des types cytologiques et donc des anomalies.

La présence de quelques blastes est possible. Ceux-ci doivent être minutieusement recherchés et dénombrés sur un nombre suffisant d'éléments (au moins 200). La présence de corps d'Auer doit également être signalée [137].

La cytologie sanguine a plutôt une valeur d'orientation ; ce n'est qu'après étude cytologique d'un frottis médullaire de qualité que le diagnostic pourra être affirmé.

### c- Le myélogramme

L'analyse cytologique du myélogramme est déterminante pour le diagnostic. Cette analyse consiste en un décompte des éléments et une étude qualitative

morphologique. Celui-ci doit être effectué selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) sur au moins 500 éléments afin d'apprécier le nombre de blastes le plus précisément possible. En effet, le diagnostic, la classification et le pronostic en dépendent [138]. L'OMS définit une lignée comme dysplasique lorsque les anomalies qualitatives cytologiques sont observées sur plus de 10% des cellules de la lignée.

Par définition, le décompte des blastes doit être compris entre 0 et 19%. Au-delà, le diagnostic de LAM doit être porté. Les blastes sont en principe de taille moyenne avec un rapport nucléocytoplasmique élevé. Les contours nucléaires sont souvent ovoïdes avec une chromatine fine et un nucléole visible. Le cytoplasme est basophile, sans archoplasme visible, la présence ou non de fines granulations définissant respectivement les blastes granulaires et agranulaires [139].

La dysmégacaryopoïèse est variable, avec plus fréquemment des anomalies du noyau, même si la taille et le cytoplasme peuvent aussi être anormaux. Pour cela, l'observation d'au moins 30 mégacaryocytes est recommandée. Les micromégacaryocytes doivent être recherchés ; ce sont des cellules de petites tailles pouvant être aussi petit qu'un lymphocyte, avec un noyau à chromatine dense et un cytoplasme peu abondant, souvent entouré de plaquettes. Les mégacaryocytes anormaux peuvent avoir un noyau mono ou hypolobé. Les mégacaryocytes caractéristiques de SMD del(5q) ont un cytoplasme bien délimité, ovoïde et un petit noyau unique excentré, arrondi, à chromatine dense. D'autres encore présentent des noyaux bien séparés, multiples, arrondis à chromatine dense et sans pont de chromatine. On parle de mégacaryocytes en « sac de billes ».

Les éléments granuleux et, plus particulièrement, les précurseurs les plus matures sont souvent agranulaires (spécifique) ou hypogranulaires (peu spécifique). Les anomalies du noyau sont particulièrement significatives, les plus fréquentes étant des anomalies de segmentation du noyau irrégulière ou incomplète se

traduisant par des lobes anormaux insuffisamment diminués en taille pour des cellules matures. On peut également observer des polynucléaires neutrophiles au noyau bilobé d'aspect pseudo-Pelger-Huët. Ces anomalies sont souvent associées à une condensation imparfaite de la chromatine avec une alternance de zones très denses et de zones plus claires( figure 20).

La lignée érythroïde est généralement hyperplasique dans la moelle. Une dysérythropoïèse est habituellement observée dans la plupart des SMD, surtout marquée en cas d'anémie réfractaire avec sidéroblastes (ARS). Des formes mégaloblastiques sont observées plus ou moins associées à un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Le cytoplasme peut être de coloration hétérogène, traduisant un défaut d'hémoglobinisation, donnant classiquement un aspect feuilleté, vacuolisé ou complètement clair devant faire rechercher la présence de sidéroblastes en couronne après coloration de Perls. Les noyaux peuvent présenter des formes anormales ovoïdes, un contour irrégulier voire une fragmentation nucléaire. Certains érythroblastes sont bi ou multinucléés (figure 21).

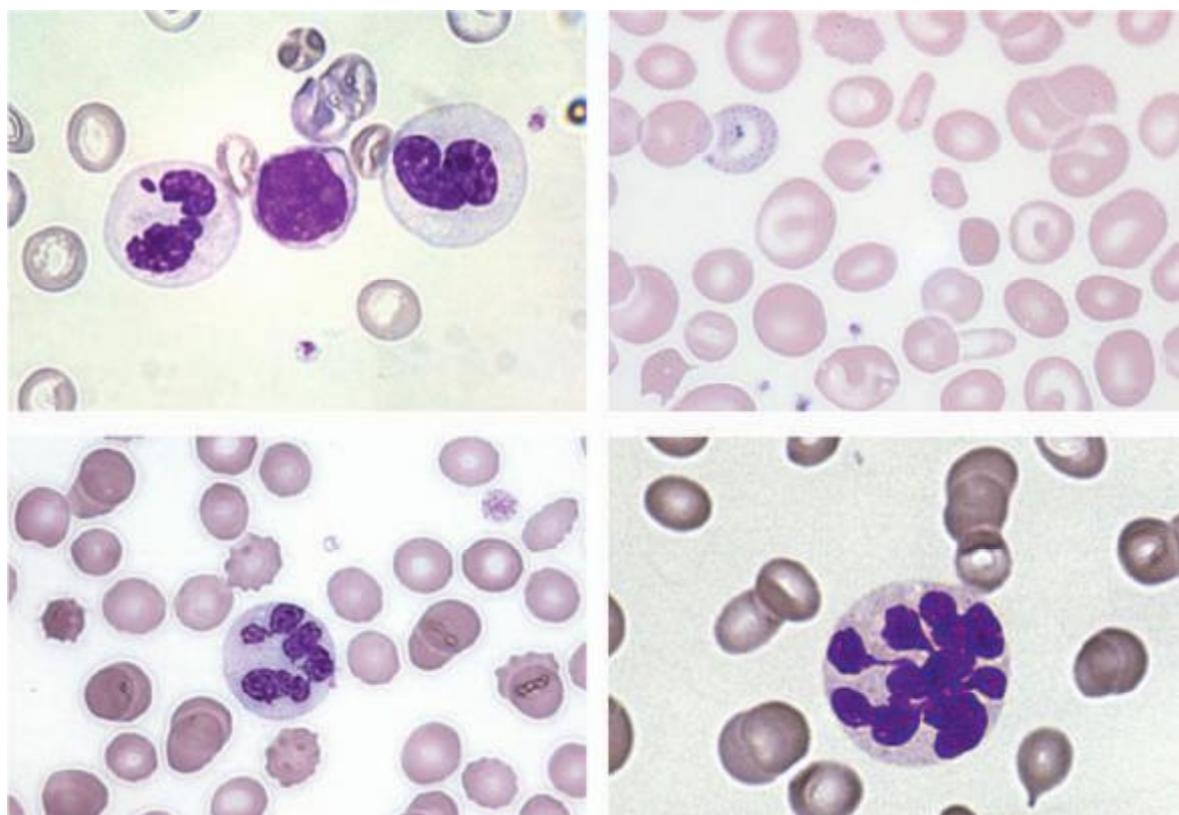


Figure 20 : (A) Cytoplasme hypo- à agrané de 2 granulocytes neutrophiles. (B) Nette anisocytose, macrocytose, ponctuation basophile, poikilocytose. (C) Granulocyte neutrophile hypoàagranulé avec noyau hypersegmenté. (D) Granulocyte neutrophile avec noyau hypersegmenté et cytoplasme ypogranulé.

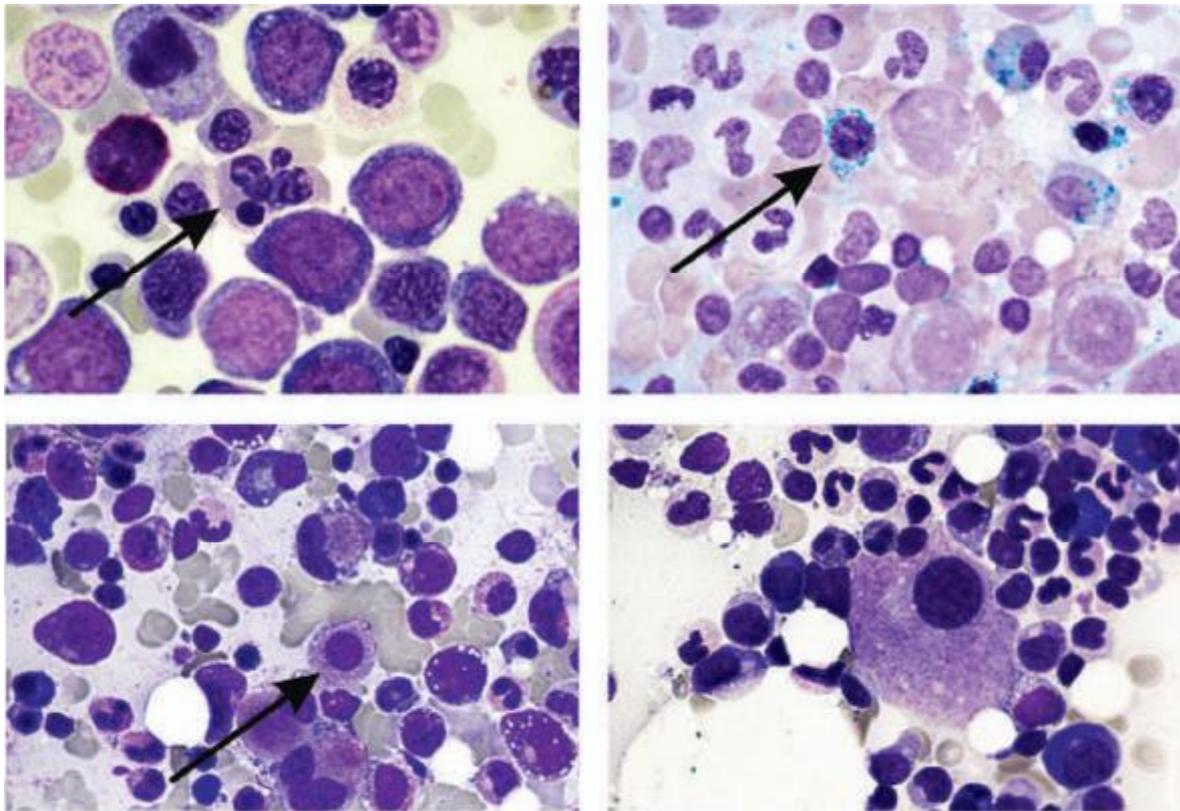


Figure 21: (A) Erythropoïèse macroblastique avec érythroblaste aryorrhéctique. (B) Sidéroblastes en couronne. (C) Micromégacaryocyte. (D) Mégacaryocyte avec noyau hypolobé, compatible avec diagnostic de SMD avec del (5q).

Au total, l'étude cytologique des frottis médullaires s'attachera à évaluer le plus précisément possible le nombre de lignées atteintes et bien entendu le décompte des blastes.

d-La coloration de Perls :

La coloration de Perls est un examen cytochimique utile au diagnostic des SMD. Elle permet de mettre en évidence la présence de sidéroblastes, c'est-à-dire d'érythroblastes contenant du fer extra-hémique sous forme de granules dans leur cytoplasme. Il existe trois types de sidéroblastes :

- Type I : moins de 5 granules ;
- Type II : plus de 5 granules sans répartition périnucléaire ;
- Type III : plus de 5 granules tous avec une répartition périnucléaire entourant au moins 1/3 du noyau.

Ces derniers sont appelés sidéroblastes en anneau. Leur décompte doit être effectué sur au moins 100 érythroblastes. En l'absence d'excès de blastes, si seule la lignée érythroïde est dysplasique, un excès de sidéroblastes en anneau supérieur au seuil de 15% permet le diagnostic d'ARS.

Dans un cinquième des cas, le processus de diagnostic des SMD peut être entravé en raison de moelle pauvre révélant soit une forme hypoplasique soit une myélofibrose associée. Chez le sujet âgé, il peut s'agir d'une involution médullaire et un prélèvement dans un autre territoire permettra d'analyser une moelle de richesse acceptable. Mais en cas d'échec persistant, une biopsie médullaire est alors nécessaire [140].

c-Biopsie ostéo-médullaire :

L'étude histologique de la moelle osseuse donne des informations qui complètent celles de la cytologie sur la richesse cellulaire et la répartition des différentes variétés de cellules. En particulier, elle permet d'étudier des

modifications de l'architecture et de la distribution topographique des trois lignées. Des précurseurs myéloïdes (myéloblastes et promyélocytes) peuvent former des petits nids siégeant au centre des espaces médullaires et appelés « ALIP » (abnormal localization of immature precursors). La présence de ces nids d'ALIP a été considérée comme un facteur de pronostic défavorable. La BOM permet, par l'appréciation de la richesse cellulaire, le diagnostic de SMD de type hypoplasique. Essentiellement reconnue grâce à la BOM, cette variété représente environ 10 % des SMD. La BOM seule permet le diagnostic formel de fibrose médullaire [141] et donc celui de SMD avec fibrose. Une telle fibrose est observée dans environ 10 % des SMD.

#### d-Caryotype

Des anomalies cytogénétiques sont mises en évidence chez 50% des patients nouvellement diagnostiqués pour un SMD. Ce chiffre monte à 80% pour les myélodysplasies secondaires à une chimiothérapie ou à l'exposition à des agents leucémogènes. Contrairement aux LAM, où dominent des phénomènes de translocation, inversion ou bien encore insertion, les SMD se caractérisent par une perte ou un gain complet ou partiel de chromosomes. L'anomalie la plus fréquemment observée est la délétion partielle du bras long du chromosome 5 qui définit une entité à part entière au sein des SMD, le syndrome 5q-. L'analyse cytogénétique est d'importance pour l'évaluation pronostique mais également pour aider au diagnostic dans certains cas difficiles.

#### e-cytométrie de flux :

Tout d'abord son intérêt diagnostique, avec le « *flow cytometry score* » (FCM) présenté par M. Della Porta. À ce jour, la classification OMS 2008 permet d'effectuer le diagnostic de SMD grâce notamment au critère diagnostique qu'est la dysplasie. Malheureusement, il reste difficile de différencier les sous-groupes de SMD dans de nombreux cas. La cytométrie, grâce à des données qualitatives et quantitatives,

pourrait être un bon outil diagnostique permettant de diminuer les erreurs dues à l'étude de la morphologie [142]. Le score FCM proposé utilise quatre paramètres : le pourcentage de blastes exprimant le CD34, le pourcentage de cellules exprimant le CD34 dans le compartiment des cellules B, le rapport d'expression du CD45 lymphocytes/blastes et le rapport Side Scatter (SSC) granulocytes/lymphocytes (*tableau 5*).

Tableau 5 : Paramètres du score FCM.

Paramètres du score FCM	Résultats (%)	Score en fonction du résultat ci-contre (points)
% de myéloblastes exprimant le CD34	< 2	1
% de cellules B exprimant le CD34	> 5	1
Rapport CD45lymphocytes/myéloblastes	> 4 et < 7,5	1
Rapport de SSCgranulocytes/lymphocytes	> 6	1

#### f-L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) :

La FISH est la technique la plus facile à mettre en œuvre dans les laboratoires de diagnostic, elle nécessite un microscope en fluorescence avec analyseur d'image et une plaque d'hybridation en plus de l'équipement habituel du laboratoire. Les différentes stratégies de la FISH comprennent l'hybridation à l'aide d'un panel de sondes ciblant les principales anomalies. Les panels de sondes les plus fréquemment employés dans l'étude des SMD sont les sondes alpha satellites des chromosomes 7 et 8 et de façon moins courante du chromosome 1, les sondes spécifiques pour la recherche des délétions ; la sonde EGR1 située en 5q31, une ou 2 sondes ciblant la délétion 7q couplées à une sonde alpha satellite permettant de différencier une délétion d'une monosomie totale, les sondes pour les délétions 20q, 13q, 12p et 17p. Des sondes spécifiques de gènes : EVI1 en 3q26, MLL en

11q23, AML1 ou RUNX1 en 21q21 pouvant être réarrangés. L'avantage de la FISH est sa plus grande sensibilité par rapport à la cytogénétique puisqu'il est possible d'analyser une à plusieurs centaines de cellules en interphase (non proliférantes) par rapport à une vingtaine de métaphases pour la cytogénétique conventionnelle.

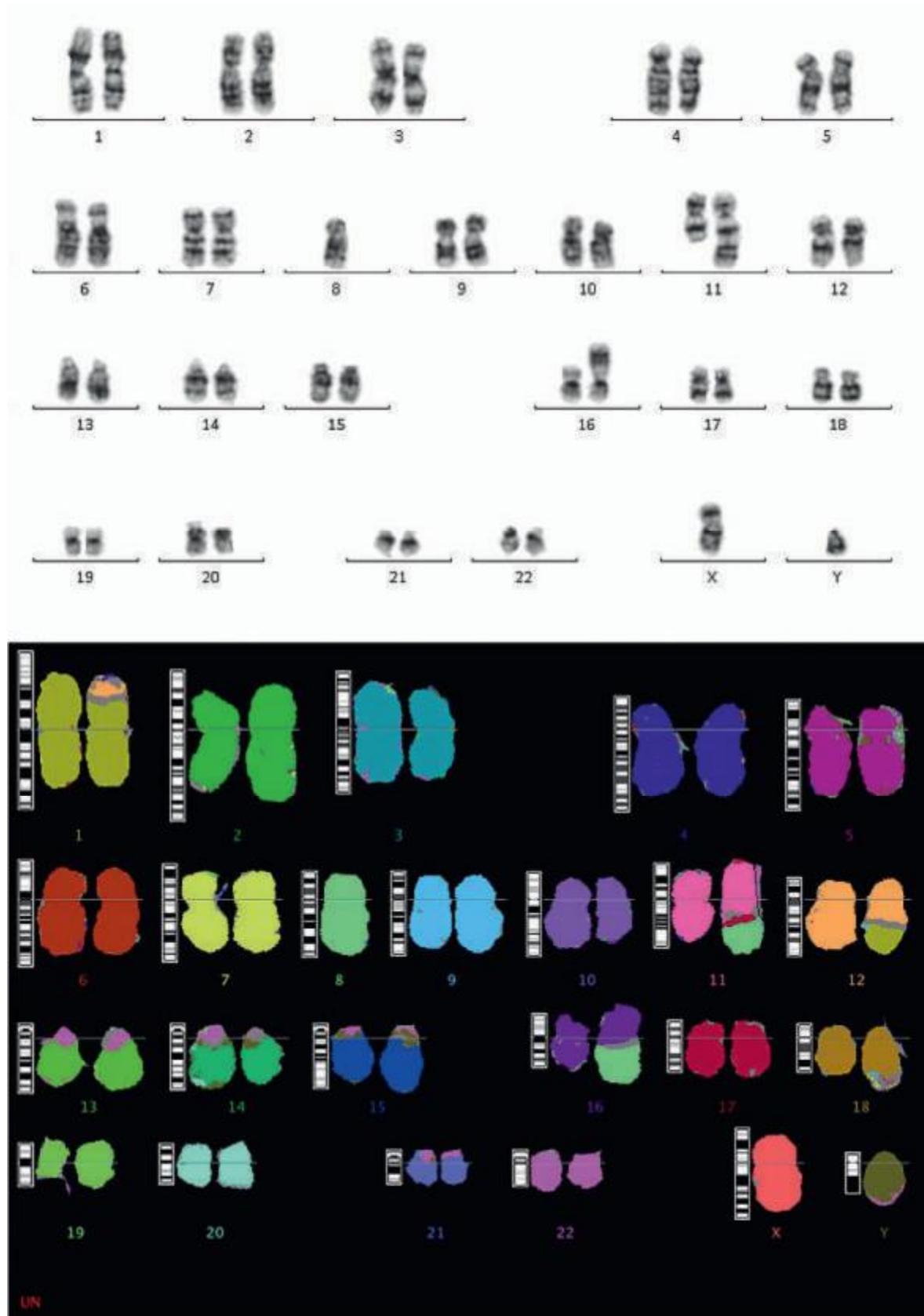


Figure 22 : Découverte d'un caryotype complexe précisée par multicolor-FISH (mFISH): 45,XY,t(1;12) (p31;q13), -8, der(11)t(8;11)(q13;q23), der(16)t(8;16) (q13;p13.?).

g-Apport des nouvelles techniques d'analyse du génome, notamment pour l'analyse des mutations ponctuelles :

Du fait de la grande rareté des translocations équilibrées dans les SMD (contrairement aux leucémies aiguës, où ces translocations ont fait découvrir depuis de nombreuses années des gènes d'intérêt), la reconnaissance des anomalies génétiques dans les SMD n'a été rendue possible que par l'avènement de nouvelles méthodes d'analyse du génome (comme la *single nucleotide polymorphism array* [SNP- array], le séquençage haut débit, l'utilisation de méthodes d'ARN interférence, l'analyse du profil d'expression génique et des profils de méthylation génique). Ces techniques sont principalement utilisées actuellement dans le cadre de la recherche, mais certaines d'entre elles pourront probablement dans un futur proche devenir des outils de routine à visée diagnostique ou pronostique. Ces techniques permettent une résolution beaucoup plus fine que la cytogénétique (20 Kb vs 1 Mb) [143].

Ces méthodes ont schématiquement permis de mettre en évidence :

- le rôle physiopathologique de l'haplo-insuffisance de certains gènes dans les SMD porteurs de délétions chromosomiques (particulièrement la del(5q), où une haplo-insuffisance pour les gènes codant RPS 14, miRNA 145 et 146 semble jouer un rôle fondamental) ;
- l'importance des mécanismes épigénétiques (principalement la méthylation génique) dans la progression des SMD ;
- de nombreuses mutations géniques ponctuelles, souvent découvertes dans des régions où les méthodes de SNP-array ont mis en évidence des « disomies uniparentales ».

Les principales mutations actuellement reconnues sont résumées sur le *tableau 6*.

Tableau6 : Mutations retrouvées dans les SMD.

Gènes	Fréquence	Fonction probable	Valeur pronostique
<i>TET2</i>	20-25 %	Conversion 5MC en 5HMC	Favorable ?
<i>EZH2</i>	6 %	Méthylation H3K27	Défavorable
<i>ASXL1</i>	10 %	Cofacteur du récepteur RAR	Défavorable
<i>DNMT3</i>	8 %	Méthylation de l'ADN	Défavorable
<i>IDH1/IDH2</i>	5-10 %	Nécessaire au cycle de Krebs pour générer de l' $\alpha$ -kétoglutarate	Défavorable
<i>UTX</i>	2-5 %	Méthylation H3K27	Non Définie
<i>Nras/Kras</i>	10-15 %	Signal de transduction	Plutôt défavorable
<i>TP53</i>	5-10 %	Réparation ADN, apoptose, régulation du cycle cellulaire	Défavorable
<i>RUNX1/AML1</i>	10-15 %	Facteur de transcription	Défavorable
<i>NPM1</i>	5 %	Transport nucléaire, fonction P53 et facteur de transcription	Non définie
<i>JAK2</i>	2-5 %	Tyrosine kinase, signal de transduction intracellulaire	Favorable ?
<i>FLT3</i>	2-5 %	Récepteur de facteur de croissance	Non définie
<i>CEBP<math>\alpha</math></i>	1-4 %	Facteur de transcription	Non définie
<i>EVI1</i>	2 %	Facteur de transcription	Non définie

## VI-Classifications pronostiques et critères de réponses :

### A. Classifications pronostiques :

Le pronostic des patients atteint de SMD est très hétérogène. La stratification du risque chez ces patients est donc fondamentale. Depuis 1997, l'IPSS est le score le plus utilisé pour stratifier le risque chez les patients atteints de myélodysplasie. Cependant, la sous-estimation du risque pour les catégories « Bas » et « Intermédiaire-1 » a conduit à la révision du score ce qui a donné naissance à l'International Prognostic Scoring System – Revised (IPSS-R). Ce dernier est de plus en plus adopté par les cliniciens [30].

#### *a) The International Prognostic Scoring System (IPSS)(annexe 4)*

Le score IPSS a été le premier validé et utilisé en clinique de routine en 1997[144]. Il a été déterminé par l'étude de la survie globale de 816 patients atteints de MDS. Il ne prend en compte que 3 critères (proportion de blastes dans la moelle osseuse, anomalies cytogénétiques et le nombre de cytopénies périphériques) et permet de stratifier le pronostic des patients selon 4 catégories. La mise en pratique est simple en raison du nombre de critères d'autant plus qu'ils font partie du bilan initial de routine chez un patient atteint de SMD. En revanche, le score IPSS n'a pas été conçu pour être utilisé après le diagnostic initial et surtout après la mise en place de traitement. De plus, il prend en compte le nombre de cytopénies et non pas la profondeur des cytopénies ce qui a pour conséquence de sous-estimer le risque pour certains patients. Enfin, le critère de pourcentage de blastes dans la moelle prend en compte une plage jusqu'à 30% alors qu'il s'agit à partir de 20%, selon les critères de l'OMS, d'une LAM.

#### *b) Revised IPSS (IPSS-R)*

Le score IPSS a été récemment révisé pour donner naissance au score IPSS-R (annexe 5). Il a été défini par l'étude de 7012 patients atteints de MDS à travers

l'Europe et les Etats-Unis [145]. Il a initialement été évalué chez des patients naïfs de traitement. Cependant, il s'avère en pratique qu'il est utilisable même après l'induction d'un traitement. L'avancée la plus significative dans l'IPSS-R est l'inclusion de nombreuses anomalies cytogénétiques stratifiées en 5 groupes contrairement à l'IPSS qui ne comprend que 3 groupes de risques. Le score prend en compte les cytopénies de manière indépendante mais aussi la profondeur de celle-ci. Ces éléments permettent de définir le risque chez les patients selon 5 groupes. Schanz et al. montrent que la cytogénétique joue un rôle pronostique sur la survie aussi important, voire davantage, que la blastose médullaire. Au total, le score IPSS-R permet une meilleure stratification du risque sans qu'il ne requière de données supplémentaires par rapport à l'IPSS.

*c) WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS)(annexe 6)*

Le score WPSS est basé sur la classification de l'OMS, sur des anomalies cytogénétiques ainsi que sur la présence d'une anémie sévère [146]. Ces éléments permettent de stratifier le risque des patients atteints de SMD selon 5 groupes. C'est un score facile d'utilisation en routine et qui ne nécessite pas d'examen spécialisés en dehors du bilan initial. Ce score est validé pour être utilisé à tout moment de la pathologie même après mise en place d'un traitement.

*d) Autres classifications pronostiques*

Il existe également d'autres classifications pronostiques qui ne sont pas ou très peu utilisées en pratique clinique. Il s'agit du score LR-PSS qui a été défini pour restratifier le risque des patients classés comme étant bas ou intermédiaire-1 avec l'IPSS. Ou bien encore du score MDA-CSS qui prend en compte, contrairement au score IPSS, les patients atteints de leucémie myélo-monocytaire chronique et les patients préalablement traités.

## B. Critères de réponses :

Les syndromes myélodysplasiques présentent une hétérogénéité importante tant sur le plan clinique, que biologique. Cette hétérogénéité entraîne des difficultés dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique. En 2000, l'International Working Group (IWG) a proposé les premiers critères standardisés afin d'évaluer la réponse aux traitements proposés. Ces critères prennent en compte la progression de la maladie, l'amélioration hématologique, la réponse cytogénétique et enfin la qualité de vie du patient. Ces propositions ont été validées prospectivement au cours d'études et d'essais cliniques. Cependant, plusieurs limites ont fait surface à l'usage ce qui a conduit à la révision des critères en 2006.

Les critères de l'IWG sont basés sur 4 éléments qui reprennent les objectifs du traitement [147].

### *a) Modification de la progression de la maladie*

Ce critère se base sur des éléments mesurables au niveau périphérique (sang) et au niveau central (moelle osseuse). Des limites précises ont été définies afin de savoir si le patient est en réponse complète (CR), partielle (PR) ou bien si la maladie est en progression.

### *b) Réponse cytogénétique*

Les critères de l'IWG requièrent au moins 20 métaphases analysables pour exclure ou bien diagnostiquer des anomalies cytogénétiques. De la même manière, selon le guide « the International System for Human Cytogenetic Nomenclature » (ISCN) une anomalie de structure ou bien un chromosome additionnel doit être mis en évidence sur 2 ou plus des métaphases étudiées. Pour une perte de chromosome, ce sont 3 métaphases ou plus qui doivent mettre en évidence l'anomalie. Enfin, dans le cadre précis de la réponse cytogénétique, il convient d'étudier 20 métaphases dans l'idéal mais il s'agit d'une condition non nécessaire [148].

Au final, une réponse cytogénétique majeure se définit comme la disparition complète des anomalies. Une réponse cytogénétique mineure correspond à la réduction de 50% ou plus des anomalies préalablement mises en évidence.

*c) Amélioration hématologique*

L'amélioration hématologique (HI) est évaluée sur les 3 lignées dans le cas où l'évaluation initiale a montré un niveau d'hémoglobine < 11g/dL (ou bien une dépendance transfusionnelle en culot globulaire), un niveau de plaquettes < 100G/L (ou bien une dépendance transfusionnelle en plaquettes) et un niveau en PNN < 1G/L. Cette évaluation est effectuée chez un patient naïf de traitement et en dehors de tout contexte transfusionnel. Cette réponse doit au moins durer 8 semaines pour être prise en compte. Des critères précis ont été définis pour l'amélioration hématologique.

*d) Qualité de vie*

La qualité de vie des patients fait partie intégrante de la prise en charge des cancers et notamment chez le sujet âgé. Au cours des SMD, la qualité de vie va dépendre de nombreux facteurs tels que l'état de santé général, le mode de vie et bien sûr le retentissement de la maladie. L'incertitude liée à l'évolution de la maladie pèse également sur le moral des patients. C'est l'anémie qui présente le lien le plus étroit avec la qualité de vie tout d'abord parce qu'il s'agit de la cytopénie la plus fréquente dans les SMD mais également à cause de sa prise en charge qui repose initialement sur un soutien transfusionnel. La prise en charge précoce de l'anémie et la limitation des variations de l'hémoglobine sont primordiales pour maintenir une qualité de vie correcte.

## C. Facteurs prédictifs de survie et de réponse chez les sujets traités

### *a) Liés à la maladie*

Les facteurs pronostiques de réponse et de survie globale chez les patients atteints de SMD de haut risque traités par AZA n'ont été étudiés que très récemment. Itzykson et al. ont étudié à travers les 42 centres participant au GFM (Groupe Français des Myélodysplasies), les facteurs pronostiques associés à la survie globale d'une part et la réponse au traitement par AZA chez 282 patients atteints de SMD ou de LAN pauci-blastique [149].

Les facteurs prédictifs péjoratifs indépendants de survie globale mis en évidence sont l'indice de performance  $\geq 2$ , la présence de blastes circulants, la dépendance transfusionnelle ( $\geq 4$  culots globulaires en 8 semaines) ainsi qu'un caryotype intermédiaire ou défavorable selon l'IPSS.

Les facteurs prédictifs indépendants de moins bonne réponse à l'AZA sont un traitement préalable par de faibles doses d'aracytine, des blastes médullaires  $> 15\%$  et un caryotype anormal. La présence d'un caryotype complexe chez les patients est associée à une durée de réponse significativement plus courte. Aucuns facteurs non liés à la maladie n'avaient d'impact sur la réponse au traitement.

### *b) Non liés à la maladie*

Les études publiées sur les facteurs prédictifs de survie et de réponse au traitement chez les patients atteints de SMD ne prennent pas en compte les particularités du sujet âgé et notamment l'impact des comorbidités sur le pronostic du patient traité. De la même manière, les scores pronostics précédemment détaillés ne prennent pas en compte celle-ci. Ces comorbidités sont définies par la présence de pathologies pré-existantes non liées au cancer et pouvant influencer de manière compétitive son pronostic. Elles apparaissent comme des facteurs pronostiques indépendantes de survie chez le sujet âgé atteint de cancer.

L'analyse des comorbidités est donc importante pour la prise en charge des patients âgés et donc parfaitement adapté au cadre des SMD. Par la suite, un score spécifique des SMD a été développé, le Myelodysplastic Syndrome Comorbidity Index (MDSCI) [150]. Il permet de prédire l'impact pronostique des comorbidités sur l'histoire naturelle des SMD.

## VII-traitement :

La première étape dans la stratégie thérapeutique des SMD est de déterminer pour tout patient atteint de MDS les objectifs de la thérapie. La décision de procéder au traitement curatif contre une approche thérapeutique non curative est généralement entreprise après discussion entre le médecin traitant et le patient, en tenant compte de la perspective pronostique de la maladie, son état fonctionnel et ses comorbidités médicales, son âge et ses attitudes quant à la prise de risque par rapport à l'aversion au risque. L'IPSS est l'outil le plus largement utilisé pour la stratification des risques et le guidage des thérapeutiques recommandées. Pour la prise de décisions cliniques, les patients avec un IPSS faible ou INT-1 sont généralement classés comme à faible risque (FR), tandis que ceux avec les catégories INT-2 et plus sont classés comme à haut risque (HR).

### 1. Traitement des SMD de faible risque :

Pour les patients atteints de SMD de faible risque, les thérapies visent d'améliorer la symptomatologie et la qualité de la vie. Les trois options plus couramment utilisées comprennent: les agents stimulant l'érythropoïèse, les thérapies immunosuppressives, et le lénalidomide. Le choix du traitement dépend du phénotype de la maladie, du caryotype, et des facteurs liés au patient.

### 1.1. Traitements symptomatiques :

En l'absence de thérapeutique standard efficace, le traitement symptomatique a longtemps représenté le principal élément de la thérapeutique des SMD pour corriger les cytopénies et pour améliorer la qualité de vie des patients.

Les transfusions des concentrés de globules rouges (CGR) sont prescrites pour traiter l'anémie cliniquement symptomatique ou si l'hémoglobine est inférieure à 8,5g\dl et des concentrés plaquettaires (CP) pour traiter les complications de la thrombopénie.

La fréquence de transfusion dépend de la gravité de la maladie et la présence de maladies associées.

Des antibiotiques à large spectre sont nécessaires pour traiter les infections à répétition.

### 1.2. Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)

L'anémie est un contributeur majeur à la morbidité associée au SMD. Environ 80 à 90% des patients atteints de SMD développent l'anémie au cours de leur maladie, dont 40% deviennent dépendants à la transfusion par des globules rouges. La réponse optimale à l'érythropoïétine chez certains patients atteints de SMD constitue une justification biologique au traitement de l'anémie liée au SMD par ASE. Malgré qu'ils ne soient pas approuvés par la FDA pour leur utilisation dans l'anémie associée au SMD, les ASE sont largement utilisés en clinique et sont le traitement le plus couramment utilisé pour les SMD. Une analyse des données SEER-Medicare entre 2001 et 2005 a révélé que 62% des patients ont reçu des ASE [151].

Les études suggèrent que le traitement par des ASE mène à une importante réponse érythroïde dans 20 à 70% des patients non sélectionnés atteints de SMD et dans environ 40% des patients atteints de SMD de faible risque avec une durée de réponse médiane de l'ordre de 2 ans et sans augmentation de risque de progression

leucémique. Les doses des ASE utilisées pour l'anémie liée aux SMD, qui sont associées la résistance intrinsèque à l'érythropoïétine, sont plus élevées que celles utilisées pour l'anémie d'origine rénale qui est généralement associée à une réactivité médullaire normale. Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), les doses de départ recommandées sont 40 000 à 60 000 unités administrées 1-3 fois par semaine pour l'érythropoïétine alpha humaine recombinante (rEPO) et 150-300 microgramme / semaine pour la forme darbépoïétine à action prolongée, administrées par voie sous-cutanée [152]. La darbépoïétine administrée toutes les 3 semaines à une dose de 500 mcg semble également efficace pour corriger l'anémie associée au SMD de faible risque. Certaines études précliniques et cliniques ont suggéré que des facteurs stimulateurs des colonies granulocytaires (G-CSF) peut avoir des effets synergiques avec ASE et ont recommandé d'ajouter de petites doses de G-CSF pour améliorer les réponses érythroïdes chez certains patients, en particulier chez ceux avec ARES, soit initiaux ou en cas de manque de réponse au traitement unique par l'ASE. En outre, les patients atteints de SMD de faible risque et qui avaient des niveaux d'érythropoïétine sérique bas (>200-500 mU / ml) et ceux qui avaient des besoins transfusionnels minimales (> 2 unités / mois) avaient plus de réponse érythroïde aux ASE [153]. La durée minimale du traitement par ASE est de 6 à 8 semaines et la réponse devrait être évaluée avant d'autoriser l'arrêt du traitement.

### 1.3. Lénalidomide :

Dans des études prospectives, le lénalidomide a permis une réponse significative dans la population de patients nécessitant un taux d'indépendance transfusionnelle de 56% à 67% et une durée de réponse cytogénétique médiane de plus de 104 semaines (de 50 à 76%), ce qui prouve un effet cytotoxique direct du lénalidomide sur les clones néoplasiques [154]. Basé sur ces résultats, la FDA a

approuvé l'utilisation du lénalidomide (Revlimid®) pour les patients atteints de SMD de faible risque (IPSS faible ou INT-1) avec anémie et suppressions 5q suppressions avec ou sans aberrations chromosomiques supplémentaires.

MDS 001 était la première étude à montrer l'activité du lénalidomide chez les patients anémiques avec SMD de faible risque et suggérer une sélectivité du médicament chez les patients atteints de suppressions 5q31.1 [155], qui a ensuite été confirmée dans les études MDS 003 et MDS 004. Cette réponse plus faible et plus courte en durée chez les patients qui ne sont pas atteints d'un syndrome 5q [156]. L'étude MDS 004 randomisée a suggéré une réponse hématologique et cytogénétique dose-effet au traitement par lénalidomide significativement plus élevée à 10 mg par rapport à 5 mg. En dépit des excellentes réponses dans le syndrome 5q-, la thérapie par lénalidomide n'a pas encore été démontrée de façon prospective au profit des patients atteints de SMD.

Après un suivi médian de 4.3 à 4.6 ans, le taux de survie moyenne à 2 ans était significativement plus élevé dans le groupe traité par lénalidomide (89,9% [IC 95%: 84.1- 96.0] contre 74,4% [IC 95%: 66,1 à 83,7], HR 0,597, P = 0,012). Les taux de progression leucémique ne sont pas statistiquement significativement différents entre les 2 groupes (taux de progression leucémique cumulatif de 2 ans était de 6,9% par rapport à 12,1%, HR, 0,969, P = 0,930) [157].

Par conséquent, le lénalidomide peut être considéré comme un traitement alternatif chez certains patients dépendants de la transfusion ou ayant une résistance primaire ou secondaire aux ASE, ou comme traitement initial chez les personnes ayant des niveaux élevés d'érythropoïétine endogène sérique qui sont moins susceptibles de répondre au traitement par ASE.

Un polymorphisme dans cereblon, une protéine d'ubiquitine ligase E3 qui est une cible moléculaire directe de la cytotoxicité de la thalidomide et du lénalidomide

dans le myélome multiple, a été récemment identifié comme biomarqueur de la réponse au traitement par légalidomide chez les patients atteints de SMD avec un 5q-[158]. Ces résultats nécessitent une validation prospective avant de pouvoir être utilisés pour sélectionner les patients pour le traitement par légalidomide.

Notre compréhension des mécanismes d'action du légalidomide est à la traîne de la démonstration empirique de l'activité sélective du médicament chez les patients atteints de SMD avec 5q-. Malgré les découvertes récentes dans la pathogénie du syndrome 5q- et les effets moléculaires du traitement par légalidomide chez ces patients, les mécanismes d'action du légalidomide dans les SMD ne sont pas encore entièrement compris. Plusieurs mécanismes pléiotropiques spécifiques au caryotype ont été proposés. Dans les SMD de faible risque avec 5q-, le légalidomide semble disposer d'un mécanisme d'action spécifique au caryotype dans lequel son effet cytotoxique est exercé sur le clone néoplasique 5q [159].

En revanche, un certain nombre de mécanismes d'action potentiels de légalidomide ont été proposés pour expliquer ses effets chez les patients atteints de SMD de faible risque sans 5q-. Ces mécanismes incluent la stimulation directe de l'érythropoïèse, l'inhibition de l'angiogénèse, des effets immunomodulateurs, des changements anti-inflammatoires, et des altérations du microenvironnement médullaire [160].

#### 1.4. Le traitement immunosuppresseur (TIS) :

La justification de l'utilisation du TIS comme une option thérapeutique pour certains patients atteints de SMD repose sur plusieurs observations importantes. Tout d'abord, une association a été notée entre SMD et certaines maladies auto-immunes, les troubles du tissu conjonctif et rhumatologiques, et la leucémie lymphocytaire granulaire (LGL), incitant à la question d'une étiologie auto-immune éventuellement partagée [161]. Deuxièmement, des aberrations dans le système

immunitaire humoral et cellulaire, dans l'immunité innée et acquise, ont été documentées chez les patients atteints de SMD.

Plusieurs études prospectives ont évalué différentes formes de TIS comme intervention thérapeutique pour les SMD. Les agents les plus couramment étudiés incluent la cyclosporine A (CSA), la globuline antihymocytaire du cheval et du lapin(ATG), l'anticorps monoclonal anti-CD52 ; alemtuzumab, l'inhibiteur de TNF alpha ; etanercept, et lesirolimus. La comparaison des résultats entre différentes études utilisant différentes doses et horaires est très difficile en raison des critères variables d'inclusion et les populations de patients étudiées. Bien que les réponses hématologiques signalées étaient largement variables comprises entre 0% et 73%, des études qui ont sélectionné des patients plus susceptibles de répondre au TIS ont généralement révélé des taux de réponse plus élevés. Les réponses hématologiques au TIS sont généralement lentes et peuvent nécessiter jusqu'à six mois pour se manifester pleinement [163].

Dans une analyse de 139 patients atteints de SMD qui ont reçu des TIS (ATG, CSA, ou en combinaison) avec un suivi médian de 3 ans, le taux de réponse hématologique globale était de 30% (8% pour CSA, 24% pour ATG, et 48% pour la combinaison ATG + CSA) [164]. Les auteurs ont identifié seulement 3 facteurs prédictifs de la réponse dans l'analyse multivariée: le plus jeune âge, le statut HLA-DR15, et la thérapie ATG + CSA.

Cette analyse a également confirmé qu'à long terme, les patients atteints de SMD et répondeurs au TIS avaient des taux inférieurs de progression leucémique par rapport au groupe non traité d'IPSS appariés, tandis que les non répondeurs au TIS avaient un taux de progression leucémique similaire à celui du groupe témoin non traité. Les auteurs ont conclu que sous TIS, on obtient une réponse hématologique significative dans une proportion significative de SMD et une amélioration de la

survie moyenne, en particulier chez les patients jeunes atteints de SMD de faible risque.

Une étude prospective randomisée a été menée chez 45 patients recevant l'ATG du cheval (15 mg / kg de pendant 5 jours) avec la CSA orale (pendant 6 mois) et 43 patients bénéficiant d'un soutien transfusionnel. La plupart des patients avaient un SMD de faible risque (IPSS faible ou INT-1, RA ou RARS). Par mois 6, 29% avaient atteint une réponse hématologique dans le premier groupe contre 9% dans le deuxième (P = 0,0156). Néanmoins, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les taux de survie à 2 ans sans transformation (46% vs 55%, P = 0,730) ou la survie moyenne (49% vs 63%, P = 0,828) entre les 2 groupes [165].

Une autre étude prospective avait évalué la monothérapie par alemtuzumab (dose d'essai de 1 mg IV le premier jour suivi par 10 mg IV par jour pendant 10 jours) chez 32 patients atteints de SMD qui étaient présélectionnés en se basant sur la haute probabilité de répondre aux TIS [166]. Dans cette population de patients hautement sélectionnés, le taux de réponse hématologique était impressionnant, de l'ordre de 68% (77% chez les patients de risque INT-1 et 57% de risque INT-2) avec un temps médian de réponse de 3 mois. Quatre sur sept des patients évalués qui avaient des aberrations chromosomiques avant la thérapie avaient atteint une normalisation de la cytogénétique dans une année. En outre, 5 sur 9 des patients (56%) avaient des numérations sanguines normales à 12 mois et 7 sur 9 (78%) étaient indépendants des transfusions. Le traitement a été bien toléré sans aucune toxicité excessive, progression leucémique, ou réactivation clinique du virus Epstein-Bar ou cytomégalovirus chez les patients qui en sont porteurs. Ces résultats doivent encore être validés par des études prospectives.

## 2. traitement des SMD de haut risque :

Les patients atteints de SMD de haut risque ont des résultats médiocres et leur survie est considérablement limitée. Si non traités par des traitements agissant sur la maladie ou par allogreffe, ces patients ont une survie moyenne de moins d'un an. Le but de la thérapie dans cette catégorie de patients est de modifier l'histoire naturelle de la maladie en prolongeant la survie des patients qui peuvent tolérer les AHM ou des thérapies plus intensives. Les 3 traitements couramment utilisés sont les AHM par l'azacitidine ou décitabine, allogreffe des SCH, ou, plus rarement, la chimiothérapie intensive.

### 2.1. Agents hypométhylants (AHM)

Les 2 AHM approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des MDS sont l'azacitidine (5-azacytidine, Vidaza®, Celgene), et la décitabine (5-aza-2'-désoxycytidine, Dacogen®, Eisai). Ces deux azanucléosidescytidines sont des analogues qui inhibent un groupe d'enzymes appelées ADN méthyltransférases (de DNMTs) et conduisent ensuite à la déméthylation des résidus cytosine dans les îlots promoteurs associés aux CpG [167]. Ces AHM à forte dose (>100 mg/m<sup>2</sup> pour l'azacitidine ; >50 mg/m<sup>2</sup> pour la décitabine), se comportent comme des agents cytotoxiques conventionnels, mais dévoilent une activité hypométhylante à plus faible dose (azacitidine : 50-75 mg/m<sup>2</sup> ; décitabine : 15-20 mg/m<sup>2</sup>). Après incorporation des 5-aza-nucléotides dans l'ADN génomique à la place des cytosines, les résidus 5-aza lient de façon covalente les DNMT, les inhibant de façon irréversible et induisant ainsi l'hypométhylation génomique des cellules filles après plusieurs cycles de réplication cellulaire. Ces agents sont donc cycle-dépendants. Les deux molécules diffèrent essentiellement par leur métabolisme : la décitabine s'insère exclusivement dans l'ADN tandis que l'azacitidine s'insère, en partie, dans l'ADN, mais pour l'essentiel dans l'ARN,

entraînant une inhibition traductionnelle dont les conséquences biologiques dans les SMD sont encore inconnues.

Les deux AHM sont actifs sur le spectre morphologique et pronostique des SMD et le résultat dans les réponses hématologiques est objectivé chez 40-60% des patients dont 10-20% rémission complète 10-20% de rémission partielle, ils retardent la progression leucémique, améliorent la qualité de vie des patients atteints de SMD, et, dans le cas de l'azacitidine, prolongent la survie [168], d'où la recommandation de cette dernière comme traitement de première lignée pour les SMD de haut risque.

### 2.1.1. Azacitidine

À la suite des essais de phase I d'AZA, le groupe américain Cancer and Leukemia Group B (CALGB) a retenu un schéma à 75 mg/m<sup>2</sup> administré sept jours par cycle mensuel par voie IV dans un essai de phase II conduit chez 43 patients SMD de haut risque, avec un taux de réponse global de 49 %, dont seulement 12 % de réponses complètes (RC). De façon notable, chez 12 % des patients, une amélioration hématologique (*hematologic improvement* [HI]), c'est-à-dire une correction partielle ou totale des cytopénies était observée, sans que le taux de blastes médullaires ne soit réduit.

Un essai de phase II consécutif a permis de montrer l'équivalence d'un schéma à dose identique (75 mg/m<sup>2</sup> administré sept jours par cycle mensuel), administré en ambulatoire par voie sous-cutanée (SC). C'est donc ce schéma qui a été retenu pour les essais de phase III. Celui conduit par le CALGB comparait le schéma SC d'AZA contre les soins de support (*best supportive care* [BSC]). Cet essai, portait sur 191 patients essentiellement à risque *International Prognostic Scoring System* (IPSS) intermédiaire ou élevé, en majorité dépendant des transfusions en concentrés de globules rouges (CGR). L'essai prévoyait un *crossover* autorisant les patients en

échec des soins de support (en progression blastique ou restant cytopéniques) à recevoir dans un second temps de l'AZA : 51 des 92 patients du bras BSC et 51 patients ont basculé dans le bras AZA selon le *crossover* prévu. Cet essai confirmait le taux élevé de réponse important de l'AZA (60 %), mais comportant une minorité de RC ou réponses partielles (23 %), et une majorité d'améliorations hématologiques (37 %). Notamment, l'azacitidine permettait l'obtention d'une indépendance transfusionnelle chez 45 % des patients, quel que soit leur risque IPSS. La durée médiane de réponse était de 15 mois. La survie globale médiane des patients dans le bras AZA était de 20 mois contre 14 mois dans le bras BSC [169].

### 2.1.2. Décitabine

Les premiers essais sur la décitabine ont opté pour un schéma d'administration IV continue de 45 mg/m<sup>2</sup> sur trois jours, donc nécessairement hospitalier, et répété toutes les six semaines. Ce schéma semblait donner un taux de RC plus élevé que dans les essais analogues avec azacitidine (de l'ordre de 30 %), au prix d'une toxicité hématologique accrue, conduisant à une mortalité liée au traitement de 7 % [170]. Un essai de phase III a donc été conduit sur un schéma analogue (trois perfusions de 15 mg/m<sup>2</sup> par huit heures pendant trois jours, répétées toutes les six semaines), là encore hospitalier. Cet essai, portant sur 170 SMD en majorité de haut risque prévoyait l'administration de six à huit cycles de DAC et l'arrêt prématuré du traitement en fonction d'une évaluation réalisée tous les deux cycles. Le taux de réponse global s'y est avéré décevant (29 %), de même que le taux de RC (9 %). Bien que la décitabine ait permis de retarder la transformation des patients à IPSS intermédiaire-2 ou élevé, aucun bénéfice significatif de survie globale n'était observé. Cette absence de résultat positif tient probablement au faible nombre de cycles prévu par l'essai (en moyenne trois cycles reçus), mais aussi à la mortalité toxique importante (10 %, *versus* 1 % pour l'azacitidine dans l'essai

correspondant), tenant à la myélosuppression plus importante réalisée par la décitabine. Les premiers résultats d'un autre essai de phase III de schéma équivalent, conduit par l'EORTC, ont confirmé ces résultats. Il semble cependant, d'après une comparaison historique, que la décitabine confère un avantage de survie par rapport à la chimiothérapie intensive dans les SMD de haut risque [171]. Afin de contourner ces écueils, un schéma ambulatoire de décitabine à dose réduite (20 mg/m<sup>2</sup> par jour IV pendant cinq jours) a été mis au point dans une étude de phase II monocentrique. Une augmentation de la dose-intensité était obtenue en rapprochant les cycles, et la réponse était évaluée après au moins trois cycles. Cet essai a ainsi rapporté chez 64 patients un taux de RC de 39 % [172].

Dans une série rétrospective française, les patients présentant un caryotype normal, un pourcentage faible de blastes médullaires (<15 %) et n'ayant jamais été exposés à l'AraC à faible dose avaient un taux de réponse légèrement supérieur [173].

La découverte récente dans les SMD de mutations récurrentes dans plusieurs gènes impliqués dans la régulation épigénétique, tels que *TET2*, *EZH2*, *ASXL1* ou *DNMT3A*, ouvre la voie à des travaux corrélant ces profils mutationnels et la sensibilité aux agents hypométhylants [35]. Dans une série rétrospective de SMD de haut risque ou transformés traités par azacitidine, un taux de réponse deux fois supérieur a ainsi été rapporté chez les patients présentant une mutation du gène *TET2*, sans toutefois que leur survie globale en soit améliorée.

## 2.2. La chimiothérapie intensive dans les SMD de haut risque :

La chimiothérapie intensive AML-like entraîne une toxicité significative et une réponse modeste chez les patients atteints de SMD de haut risque, appartenant à une population en grande partie de personnes âgées à forte prévalence de comorbidités médicales; limitant ainsi leur utilisation. Le taux de RC associé à la

chimiothérapie intensive pour les SMD est inférieur à celle observée chez les patients atteints de LAM de novo (40-60%) et est généralement plus limité dans la durée (Durée médiane de RC de moins d'un an). En outre, la toxicité hématologique et non hématologique est observée à des taux plus élevés de mortalité d'environ 20% [174]. Les caryotypes à faible risque, l'âge avancé, et le mauvais « performance status » ont été associés à des résultats défavorables chez les patients recevant une chimiothérapie intensive [175]. Une étude rétrospective a évalué 510 patients atteints de SMD de haut risque qui ont été traités par une chimiothérapie intensive, et a signalé un taux de 53% de RC, la mortalité liée à l'induction de 17%, et un taux de survie globale à 5 ans de 8%. Les patients de moins de 65 ans avec un caryotype normal avaient les meilleurs résultats (taux de survie à 5 ans de 27%), tandis que les patients de plus de 65 ans avaient un taux de mortalité à l'induction de 29%. Aucun régime spécifique d'induction de chimiothérapie intensive ne semble supérieur aux autres dans les SMD de haut risque [176].

Etant donné la forte toxicité associée à chimiothérapie et l'absence de résultats supérieurs démontrés par rapport au traitement hypométhylant, l'utilisation de la chimiothérapie intensive dans les SMD est généralement limitée aux rares cas de jeunes patients nécessitant une cytoréduction avant allogreffe de CSH, en particulier ceux avec des caryotypes normaux [177].

Les patients âgés présentant des comorbidités, en particulier ceux avec monosomie 7 ou présentant des risques cytogénétiques faibles sont probablement mieux traités par agents hypométhylants.

### 2.3. Cytarabine à faible dose

La cytarabine à faible dose est utilisée chez les patients de 60-65 ans jusqu'à 75 ans et permet d'obtenir 15% de RC et 20% de RP. Ce traitement semble inférieur aux agents hypométhylants et est de moins en moins utilisé.

#### 2.4. Stratégies combinées

L'azacitidine est le seul traitement, à court de l'allogreffe, qui a montré prospectivement son efficacité vis-à-vis de la prolongation de la survie chez les patients atteints de SMD. Néanmoins, les AHM conduisent à des réponses objectives dans seulement la moitié des patients, y compris un taux de RC modeste de 10-20%, les patients présentant une résistance primaire ou secondaire aux AHM ont un pronostic sombre, de même que les patients répondeurs qui ne sont pas guéris et qui sont susceptible de perdre leur réponse en moins de 2 ans [178]. Par conséquent, de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires.

La combinaison AHM-azacitidine, compte tenu de l'avantage de survie éprouvée de l'azacitidine, semble attrayante.

Les inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACIs) inhibent un groupe d'enzymes appelées histone désacétylases (HDAC) qui sont importantes dans la modification des histones post-traductionnelles et exercent un contrôle épigénétique au cours de l'expression génique. Les HDAC inhibées pharmacologiquement peuvent entraîner l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose subséquente. Bien que les HDACIs tels que le vorinostat, panobinostat, entinostat et belinostat ont démontré une activité d'agent unique très modeste dans les essais cliniques dans les SMD et les LAM, des expériences in vitro ont montré qu'ils potentialisent renversement la méthylation du gène promoteur silencieux [179].

L'activité antileucémique synergique peut être réalisée in vitro en combinant AHM et HDACI. Les premiers essais de phase qui ont évalué la combinaison de l'acide valproïque ou le phénylbutyrate de sodium, deux HDACIs plus âgés, avec l'azacitidine ou décitabine ont montré que les combinaisons étaient associées à une activité clinique modeste. Plusieurs HDACIs récents (par exemple entinostat, belinostat, vorinostat, panobinostat) ont été évalués dans des essais de phase

précoce en combinaison avec les AHM. Pracinostat (SB939), un HDACI concurrentiel avec une sélectivité 1000 fois plus pour les classes d'HDAC 1 et 2 par rapport à la classe 3 a été combiné avec l'azacitidine dans une étude de phase II au MD Anderson Cancer Center. La combinaison a entraîné un taux RC / RCI impressionnante de 78% (7 patients sur 9). Une étude randomisée de phase 2 chez 150 patients a rapporté que la combinaison azacitidine + vortinostat par rapport à l'azacitidine en monothérapie n'avait pas de différence significative en matière de survie globale médiane entre le 2 groupes après un suivi médian de 17 mois (18 mois dans le bras monothérapie contre 13 mois dans le bras combinaison B,  $P = 0,15$ ) [180].

Les mécanismes d'action complémentaires éventuellement de l'azacitidine, qui vise le clone néoplasique, et le lénalidomide, qui a un effet significatif sur le microenvironnement médullaire, étaient à la base des essais combinant les deux agents dans les SMD de haut risque [181]. Le but de cette association est d'augmenter et/ou approfondir et/ou prolonger les réponses, et finalement prolonger la survie par rapport à l'usage de l'azacitidine.

Afin d'améliorer la réponse érythroïde, des thérapies de combinaison ont été évaluées chez les patients atteints de SMD de faible risque. Ainsi, pour les SMD de faible risque, un essai publié récemment a évalué l'utilisation d'un régime de combinaison du lénalidomide avec l'EPOr chez les patients dépendants de la transfusion qui ont échoué antérieurement au traitement par ASE. Dans la première étape de l'étude, les patients ont été traités par lénalidomide en monothérapie (10 ou 15 mg par jour) pendant 16 semaines. Les non répondeurs avaient reçu le régime de combinaison à l'aide d'EPOr à 40 000 U par semaine. Dans la première étape, 6 patients sur 7 avec 5q- (86%) et 8 patients sur 32 non -5q (25%; 17,7% pour la dose de 10 mg et de 33,3% pour la dose de 15 mg) ont obtenu réponse érythroïde par lénalidomide en monothérapie. 23 patients ont reçu la thérapie de combinaison et 6

d'entre eux (26%) ont obtenu une réponse érythroïde comprenant 4 sur 19 non 5q- (21,1%). Ces résultats ont conduit à une étude randomisée de phase 3 qui a évalué les avantages du traitement par lénalidomide-rEPO [182].

### 2.5. La greffe allogénique de cellules souches (AlloSCT)

La greffe allogénique de CSH est la seule approche thérapeutique avec un potentiel curatif connu pour les patients atteints de SMD. Néanmoins, la plupart des patients atteints de SMD n'en bénéficient pas en raison de la toxicité compromettant la réserve de fonction d'organe, l'âge avancé et la coexistence de comorbidités médicales, ou en raison de difficultés de localisation d'une source appropriée de cellules [183].

#### 2.5.1. Facteurs à prendre en compte au moment de l'allogreffe

##### a- Caractéristiques de la maladie

Les anomalies cytogénétiques influencent le pronostic des patients atteints de SMD de manière encore plus importante que le pourcentage de blastes médullaires. Plusieurs publications ont ainsi observé des taux de réponses plus faibles après chimiothérapie intensive chez les patients porteurs d'un caryotype anormal et rapporté des durées de réponse plus courtes après traitement par AZA [184]. Les avancées dans le domaine de la biologie moléculaire des SMD ont été majeures ces dix dernières années et ont permis l'identification de nombreuses mutations géniques récurrentes. Certaines de ces mutations semblent être des facteurs déterminants du pronostic et pourraient de même influencer la réponse aux AHM [185]. L'interprétation de ces données moléculaires, et en particulier leur apport dans le processus décisionnel, restent à préciser dans le cadre de protocoles prospectifs.

### b-Caractéristiques du patient

En plus des caractéristiques de l'hémopathie, des facteurs propres au patient doivent bien sûr être considérés. Il est essentiel de prendre en compte le biais de sélection présent dans la totalité des études rétrospectives mentionnées jusqu'à présent. En effet la décision d'administrer un traitement avant l'allogreffe et ses modalités repose sur l'évaluation de l'état clinique du patient. Les malades se présentant avec un SMD de haut risque ou une maladie évoluée sans comorbidités seront de meilleurs candidats à un traitement pré-transplantation, et recevront dans la majorité des cas un traitement intensif de type CI. À l'inverse, les patients porteurs de comorbidités ne seront pas traités ou recevront des AHM, et un grand nombre ne sera pas transplanté. Chez ces patients fragiles pour lesquels l'indication d'allogreffe est retenue on proposera la plupart du temps un conditionnement atténué, mieux toléré mais exposant à un risque plus élevé de rechute.

### c-Existence d'un donneur et origine du greffon

Environ 30 % des patients possèdent un donneur familial HLA-compatible, actuellement considéré comme le greffon de choix dans cette indication. Avec plus de 22 millions de donneurs volontaires enregistrés dans le monde, un donneur HLA-compatible non apparenté est identifié pour 30 à 60 % des patients, selon leur ethnie. Les résultats obtenus avec un donneur non apparenté HLA-compatible à haute résolution (10/10) sont comparables à ceux obtenus après une allogreffe géno-identique. À l'inverse, l'allogreffe pour les SMD de risque intermédiaire avec un donneur possédant un mismatch HLA n'atteint pas les mêmes taux de réponse qu'avec des donneurs HLA-compatibles, différence cependant moins franche pour les SMD de haut risque. Le sang de cordon et les donneurs familiaux haplo-identiques représentent des alternatives pour les patients atteints de SMD avancés, bien que peu de données aient été publiées. L'origine du greffon (moelle osseuse ou

cellules souches périphériques) influence la cinétique de la prise de greffe, l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte et l'effet Graft Versus Leukemia GVL. Cet effet GVL est plus fréquemment observé après réinjection de cellules souches périphériques (CSP) et ces dernières sont de ce fait plus fréquemment utilisées en cas de SMD avancé et/ou de haut risque. Cependant, un risque plus important de GVH (réaction du greffon contre l'hôte) chronique est décrit après allogreffe de CSP [186].

#### d-Choix du conditionnement

Il n'existe pas à ce jour de conditionnement de référence avant l'allogreffe quand l'indication est posée dans le cadre de la prise en charge d'un SMD. Le conditionnement idéal associerait un minimum de toxicité à une action anti-tumorale maximale. Un essai prospectif randomisé mené récemment aux États-Unis par le Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) a évalué chez des patients porteurs d'un SMD sans excès de blastes l'intérêt d'un conditionnement atténué par rapport à une chimiothérapie myéloablative. Les données de cette étude sont en cours d'analyse. Schématiquement, on considère que les conditionnements intensifs sont à privilégier chez les patients les plus jeunes, jusqu'à 60-65 ans, et qu'il est préférable de réserver les conditionnements atténués aux patients plus âgés et/ou souffrants de comorbidités.

2.5.2. Stratégies thérapeutiques avant l'allogreffe:

	avantages	Inconvénients
Chimiothérapie intensive (CI)	Obtention de taux plus élevés de RC en comparaison aux AHM réduisant le risque de rechute post-allogreffe, en particulier après un conditionnement non myéloablatif/d'intensité réduite Coût relativement faible	Toxicité élevée chez les patients âgés et/ou porteurs de comorbidités Nécessité d'une hospitalisation prolongée Inefficacité en cas d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic Pas d'intérêt en cas de blastosemédullaire normale
Agents hypométhylants (AHM)	Faible toxicité Traitement possible en hôpital de jour Plus efficace que la CI en présence d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic	Coût élevé Faibles taux de RC Traitement prolongé avant de pouvoir évaluer la réponse Réponses courtes en cas d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic Risque élevé de ne pas accéder à l'allogreffe du fait de complications intercurrentes ou d'une transformation aiguë en LAM
Allogreffe d'emblée sans traitement préalable	Absence de toxicité liée à d'éventuels traitements antérieurs L'allogreffe peut être programmée dès l'identification d'un donneur adéquat	Risque de transformation aiguë en LAM avant l'allogreffe Nécessité de mettre en place des traitements après l'allogreffe, en particulier après un conditionnement non myéloablatif ou d'intensité réduite Risque élevé de rechute en cas de maladie progressive au moment de l'allogreffe

### 2.5.3. Résultats :

Les résultats de l'allogreffe sont largement tributaires de la maladie et des facteurs liés au patient. Le statut cytogénétique, le pourcentage des blastes médullaires, l'âge, les comorbidités médicales, la dépendance à la transfusion et la surcharge en fer affectent tous les résultats de l'allogreffe. La Classifications FAB et de l'OMS, l'IPSS (au moment du diagnostic et au moment de l'allogreffe), et les scores de risque cytogénétique étaient tous rétrospectivement évalués pour prédire les résultats post-allogreffe[187]. Une analyse Markov publiée en 2004 avait montré que le gain maximal en années de vie était obtenu pour les patients ayant un IPSS INT-2 et un risque élevé chez qui l'on a procédé à une allogreffe sans retard, tandis que les patients à score IPSS faible et INT-1 parvenaient à une meilleure espérance de vie en retardant l'allogreffe jusqu'au moment de la progression leucémique [188]. Cette analyse a été limitée aux patients de moins de 60 ans qui ont subi une autogreffe après conditionnement avant la large utilisation de la thérapie hypométhylante.

En plus des patients avec IPSS INT-2 ou élevé, les patients atteints de SMD de faible risque avec certaines caractéristiques devraient être considérés pour alloSCT tels que ceux présentant des cytopénies mortelles réfractaires. Les données suggèrent que certains des nouveaux modèles de risque (par exemple le modèle MD Anderson) et les mutations de gènes récemment découverts constituent des facteurs pronostiques importants (Par exemple TP53, EZH2 et ASXL1) pouvant définir un sous-groupe de patients atteints de SMD avec IPSS faible ou INT-1 et qui ont eu de mauvais résultats, mais chez qui une allogreffe pourrait être envisageable [189].

### 2.6. Futures orientations et agents expérimentaux :

Malgré les progrès récents dans les thérapies des SMD, les résultats sont loin d'être optimaux, en particulier pour les patients à haut risque. Il existe un clair

besoin non encore satisfait de nouvelles thérapies pour les patients atteints de SMD, en particulier pour patients présentant une résistance primaire ou secondaire à la thérapie hypométhylante et ceux qui rechutent après allogreffe. La connaissance de plus en plus sur la pathogénie complexe des SMD, les altérations génétiques clés qui stimulent la progression de la maladie, et les mécanismes d'action et de résistance aux thérapies courantes est vitale pour le développement de traitements nouveaux et ciblés.

Le manque de modèles animaux appropriés qui récapitulent tout le spectre biologique des SMD fut un obstacle majeur pour ces efforts.

Pourtant, un grand nombre d'agents sont en cours d'essais cliniques pour le MDS.

De nouveaux azanucléosides inhibiteurs d'histones désacéthylases, des agents ciblant la P53 et les mécanismes de résistance au lénalidomide, et les traitements d'association mentionnés précédemment, ont été évalués et sont d'un potentiel thérapeutique chez les patients atteints de SMD. Une partie récemment étudiée des agents utilisés dans les SMD de haut risque comprend des formules orales et intraveineuses de clofarabine [190], l'inhibiteur rigosertib multikinase (précédemment connu sous le nom SUR-01910), le roman nucléosidique de la désoxycytidine orale : Sapacitabine [191], les inhibiteurs de la farnésyl-transférase, le trioxyde d'arsenic, et les inhibiteurs de la tyrosine kinase tels l'erlotinib et le dasatinib. Pour les SMD de faible risque, l'inhibiteur de la glutathion S-transférase : ezatiostat (TLK199) montre une activité prometteuse pour la gestion de l'anémie [192]. Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim et Eltrombopag) peuvent améliorer la thrombocytopénie chez les patients atteints de SMD de bas risque mais des questions ont été soulevées au sujet du risque de progression leucémique avec ces agents.

Certains des agents prometteurs qui entrent dans la phase des essais cliniques précoces comprennent le INCB024360, un puissant inhibiteur oral de l'enzyme clé dans les voies de dégradation du tryptophane- indoleamine 2,3 dioxygènease 1 [IDO1]. Cet agent module le microenvironnement médullaire en ciblant les cellules T régulatrices et les cellules suppressives myéloïdes. D'autres agents qui ciblent le microenvironnement médullaire comprennent sotatercept, également connu sous le nom d'ACE-011, et LY2157299, qui inhibent le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) dont la voie -SMAD2 contribue à l'activation constitutive de l'hématopoïèse inefficace dans les SMD de faible risque. Les inhibiteurs de l'aminopeptidase, enzyme nécessaire pour la survie des cellules cancéreuses, par exemple, tosedostat, et des inhibiteurs de la voie p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK), par exemple, SCIO-469 et Array614, sont toujours en cours d'étude pour le traitement des SMD [193].

### 3. traitement de la surcharge en fer :

La surcharge martiale est bien corrélée du nombre total de concentrés érythrocytaires (CE) reçus. Après 20 CE, une surcharge apparaît et au-delà de 20 g de fer (soit environ 100 CE) l'excès de mortalité est décrit.

Le but du traitement chélateur est de prévenir les complications cardiaques, hépatiques endocriniennes [194].

#### 3.1. Indication du traitement chélateur :

Le traitement chélateur est indiqué dès qu'il y a transfusions de concentrés érythrocytaires au long cours. Au cours des myélodysplasies, le traitement est réservé uniquement aux malades transfusés ayant un syndrome myélodysplasique de bon pronostic selon la classification OMS : anémie réfractaire, syndrome 5q-, anémie sidéroblastique et de faible risque selon le score International

PrognosisScoring System (IPSS) [195]. Lors des dysérythropoïèses congénitales et des thalassémies intermédiaires peu transfusées, le traitement chélateur est indiqué si une surcharge organique est identifiée.

### 3.2. Déféroxamine

Des années 1960 jusqu'aux années 1990–2000, le traitement chélateur se résumait à la déféroxamine (Desferal®). L'efficacité sur l'obtention d'une balance négative du fer et sur l'amélioration de la survie a été très largement démontrée. Le traitement pose cependant de sérieux problèmes d'observance en raison du mode d'administration (souscutanée nocturne huit à dix heures en continu à la posologie de 40 à 50 mg/kilo par jour quatre à cinq jours/sept par semaine). Dans les années 1990 puis 2000, des nouveaux chélateurs oraux ont facilité la prise en charge de l'hémochromatose post-transfusionnelle.

### 3.2. Les chélateurs oraux

#### 3.2.1. Déférasirox

La posologie initiale recommandée de déférasirox (Exjade®) est de 20 mg/kg par jour en une seule prise. La posologie sera adaptée au rythme transfusionnel et réajustée dès les trois premiers mois de traitement. Une surveillance régulière des fonctions rénale et hépatique est recommandée, hebdomadaire le premier mois puis mensuelle en association avec un dosage de la ferritine. L'efficacité du déférasirox est bien démontrée et permet une balance négative du fer quelque soit le paramètre étudié : concentration intrahépatique en fer, ferritine [196], bilan hépatique, T2\* cardiaque. Les effets indésirables induits sont le plus souvent dose-dépendants. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux, de rashes cutanés et d'une élévation de la créatininémie et des enzymes hépatiques.

### 3.2.2. Défériprone

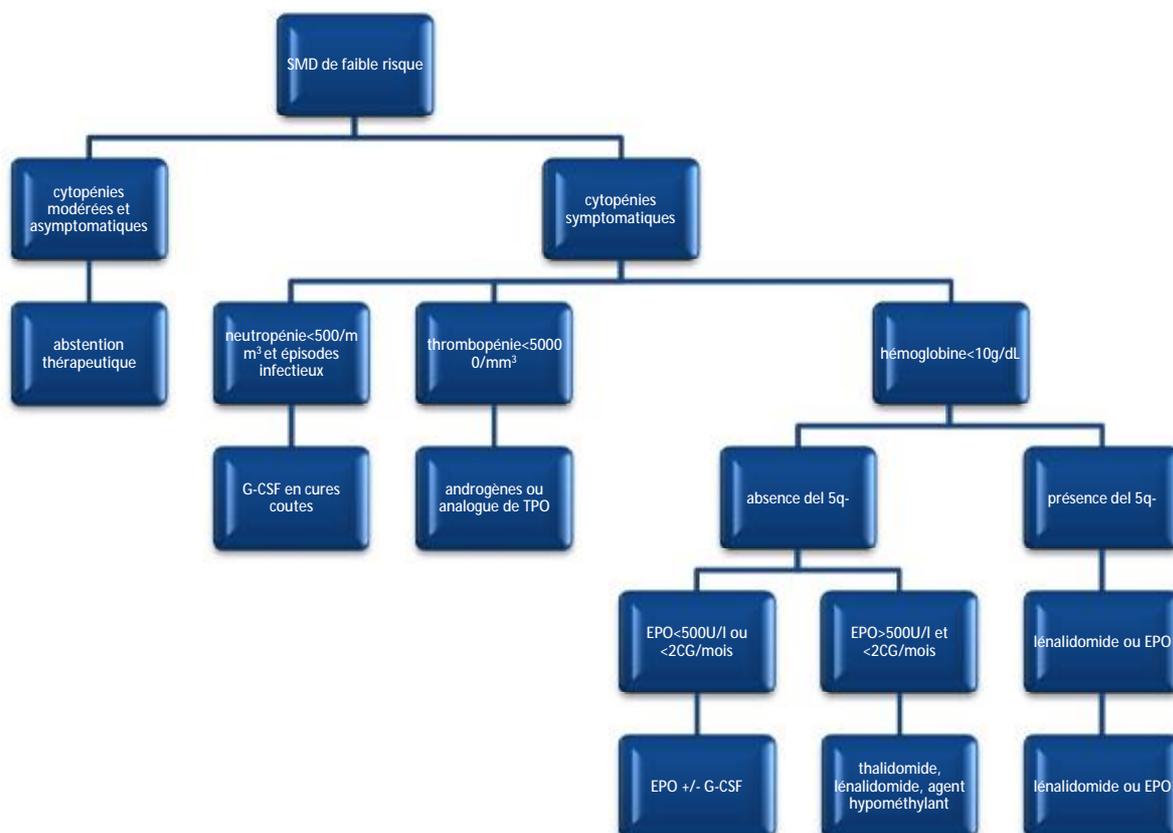
Le traitement n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) au cours des SMD mais uniquement au cours de la bêta-thalassémie majeure transfusée chez qui le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.

### 3.4. Objectifs thérapeutiques

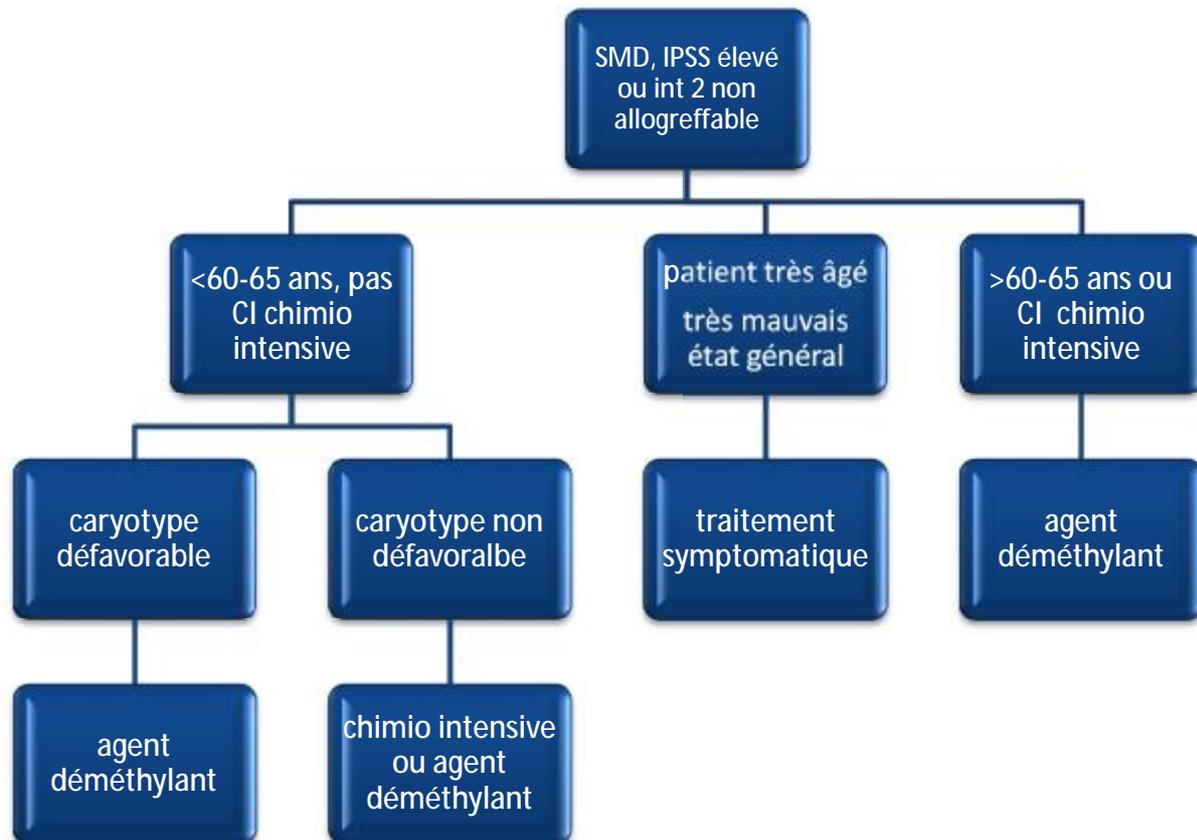
L'objectif est de prévenir les complications en obtenant une valeur de la ferritine dans les valeurs normales à défaut inférieur à 1000 ng/mL. Cet objectif sera d'autant plus exigeant en fonction de la pathologie sous-jacente et de l'impact de la surcharge en fer.

## VIII-Recommandations

Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou int1) :

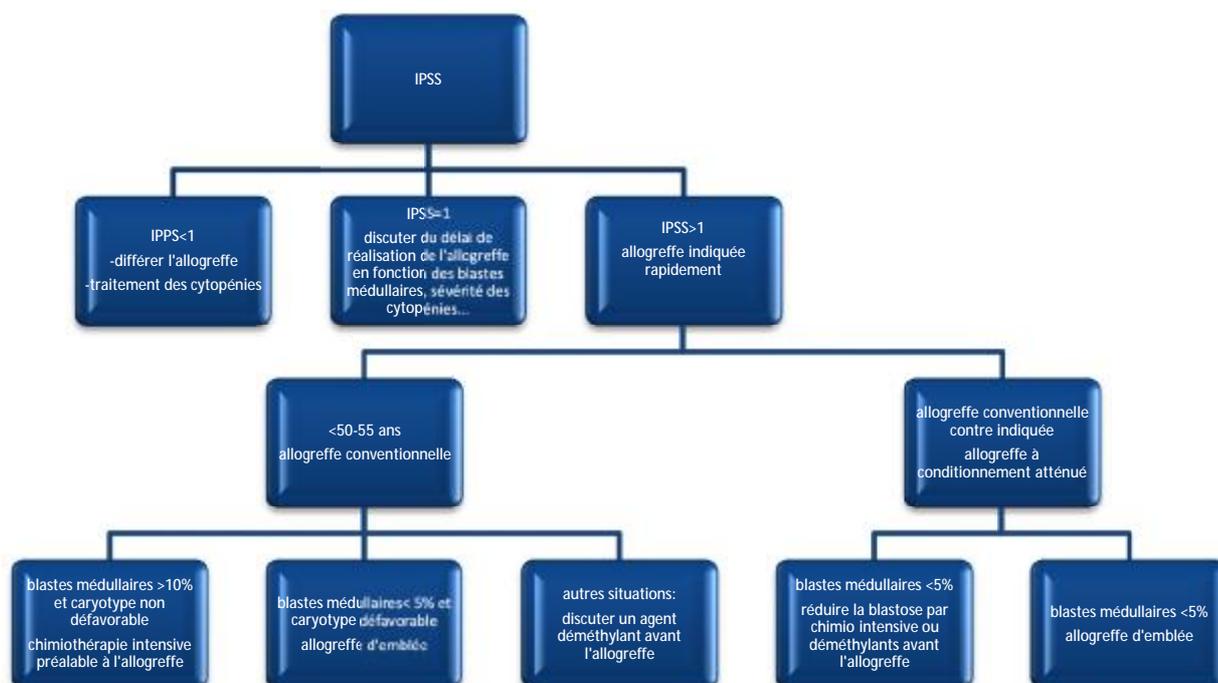


Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe



## Allogreffe de CSH dans les SMD

Patient ayant un donneur HLA identique



# CONCLUSION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace menant à des cytopénies et une dysplasie médullaire, avec éventuellement une blastose médullaire et par une probabilité marquée de transformation en leucémie myéloblastique aiguë (LMA).

Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est, à ce jour, potentiellement curative dans les SMD. En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer les patients à «haut risque», qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé et intermédiaire II, de ceux à «faible risque», associant les patients à risque faible et intermédiaire I de l'IPSS.

Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections, reste fondamental dans la plupart des SMD.

L'avènement des techniques de biologie moléculaire, associées à la cytogénétique, a permis depuis une dizaine d'année de mettre en évidence de nouvelles mutations impactant le pronostic ou bien le choix thérapeutique.

# RESUMES

## Résumé :

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches multipotentes ou bien myéloïdes. La maladie se caractérise par une hématopoïèse inefficace responsable des cytopénies périphériques et contrastant avec une moelle riche. L'évolution naturelle de cette maladie est la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Elle constitue en cela un véritable état pré-leucémique.

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptif portant sur les dossiers de malades hospitalisés dans le service de Médecine Interne du CHU HASSAN II de FES entre janvier 2010 et décembre 2014 soit une durée de 5 ans. Ont été inclus dans notre étude tout patient présentant une myélodysplasie documentée.

L'âge moyen des patients est de 56.71 ans avec des extrêmes de 38 ans et de 87 ans; le sex-ratio était de 1,1 (11 hommes et 10 femmes). Les principales manifestations cliniques de nos malades sont le syndrome anémique retrouvé dans 90,53% des cas, le syndrome hémorragique dans 19% des cas et le syndrome infectieux dans 23,8% des cas.

Biologiquement, la NFS était anormale chez tous les patients, dont 90% avaient une anémie, 90.4% une thrombopénie et 52% une neutropénie, alors que les blastes étaient retrouvés chez 28.5% de nos malades. Le myélogramme était réalisé chez tous les malades et avait permis de poser le diagnostic de SMD dans 81% des cas. Dans les cas où la ponction sternale était blanche, le diagnostic a été posé par la biopsie ostéo-médullaire correspondant à 19% de nos malades.

L'étude cytogénétique était réalisée chez 85% des malades.

Selon la classification de l'OMS de 2008 des SMD, 52,4% des cas sont des cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM). Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU) représentent 14,3% : l'anémie réfractaire dans les deux tiers des cas et la thrombopénie réfractaire dans le tiers des cas.

L'anémie réfractaire avec excès de blastes représente dans notre série 23,8% des cas : dans 20% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1) et dans 80% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 (AREB 2). La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et le syndrome myélodysplasique 5q- isolée représente 4,76% chacun.

Le support transfusionnel était à la base du traitement de la plupart des patients, la moitié était sous érythropoïétine et le tiers sous chélateurs de fer. Dans la catégorie des patients à haut risque, 25% des patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie.

La prise en charge des SMD est sensiblement optimisée par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques, dont l'indication est basée sur le calcul du score IPSS. Notre étude montre que la prise en charge doit encore s'améliorer par la sélection des patients atteints de SMD de haut risque, potentiellement candidats à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

## Summary:

MDS are clonal diseases of the myeloid or multipotent stem cells. The disease is characterized by ineffective hematopoiesis and peripheral cytopenias responsible for contrasting with a rich marrow. The natural history of this disease is acute myeloid leukemia (AML). It is in this a genuine pre-leukemic condition.

This is a retrospective descriptive study on the type of patient records hospitalized in the Internal Medicine Department at CHU HASSAN II FES between January 2010 and December 2014 representing a 5 years period. Were included in our study all patients with documented myelodysplasia.

The average age of patients was 56.71 years with extremes of 38 and 87 years; the sex ratio was 1.1 (11 men and 10 women). The main clinical manifestations of our patients are anemic syndrome found in 90.53% of cases, hemorrhagic syndrome in 19% of cases and infectious syndrome in 23.8% of cases.

Biologically, the NFS was abnormal in all patients, 90% had anemia, 90.4% had thrombocytopenia and 52% had neutropenia, while the blasts were found in 28.5% of our patients. The bone marrow aspiration was performed in all patients and allowed the diagnosis of MDS in 81% of cases. In cases where the sternal puncture was white, the diagnosis was made by bone marrow biopsy corresponding to 19% of our patients.

Cytogenetic study was performed in 85% of patients.

According to the WHO classification of MDS 2008, 52.4% of patients are refractory cytopenia with multilineage dysplasia (MDRC). Refractory cytopenia with dysplasia Unilineage (CRDU) represent 14.3%: refractory anemia in two thirds of cases and thrombocytopenia refractory in a third of cases. Refractory anemia with excess blasts in our series represents 23.8% of cases, in 20% of cases it is a refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB 1) and in 80% of cases it is a refractory

anemia with excess blasts-2 (RAEB 2). Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and isolated 5q MDS represents 4.76% each.

The transfusion media was the mainstay of treatment for most patients, half were on erythropoietin and a third under iron chelators. In the category of high-risk patients, 25% of patients had received chemotherapy.

The management of MDS is significantly optimized by the use of new therapies, including the indication is based on the calculation of the IPSS score. Our study shows that the management has to improve the selection of patients with MDS high risk potential candidates for allogeneic hematopoietic stem cells.

## مطنى

متلازمة خلى الترسج النقي هي أمرطنديلية خصبية الخلايا الاذاعية أو الجذعية عدد القدرت. يتميز هذا المرض نكون غير فعال للخلايا ليتناقص مع تداوع نلي تطور الطبعي لهذا المرض هو طان الدم الاذاعي.

هذه درسة فيية أثر رجعي تتعلق بجلات المرضى بصلحة الطب الداخلي لمستش في الجامعي الحداني ثاني فاس طول فترة 5 سنوات و قد درجنا في درسة نل جميع المرضى لذي يبعانوا من متلازمة خلى الترسج الاذاعي هو ثقة.

كان متوسط عمر المرضى 56.71 عاماً و قد شملت هذه الدراسة 11 رجلاً و 10 مرأة لمظاهرة السرير ايلقئ نسيدي للمرضى ننا هي متلازمة فقر الدم التي وجدت في 90.53% من الحالات المتلازمة في 19% من الحالات متلازمة معدية في 23.8% من الحالات.

كانت اقل الالام دعامة لأسلية لعلاج معظم المرضى، و حلض فهم على عوامل نمو. و فيفة من المرضى نوي مذاطوالية، 25% منهم تلقوا العلاج بيماني.

وقنتحسن علاج المرضى بشكك بيرع نطريق استخدام علاج جديد فيهم في ازرع خلايا لامكونة للدخول في

# ANNEXES

## Annexe 1 : fiche d'exploitation

### IDENTIFICATION DU PATIENT

Service hospitalier et adresse :

Nom du médecin référent (coordonnées)

Nom, prénom

Nom de jeune fille

Date de naissance Age

Lieu de résidence

Sexe  Masculin

Féminin

Date d'inclusion

### ANTECEDENTS MEDICAUX

Toute maladie traitée par chimiothérapie ou radiothérapie ou greffe de moelle

Oui  Non Préciser

Date du diagnostic

Traité par chimiothérapie  Non  Oui  NC

Traité par radiothérapie  Non  Oui  NC

Autogreffe  Non  Oui  NC

### EXPOSITION A UN AGENT TOXIQUE

Le patient a-t-il été exposé à un risque professionnel ?  Non  Oui  NC

Type de Toxique :

CO-MORBIDITES  Non  Oui  NC

Préciser :

### ANTECEDENTS FAMILIAUX D'HEMOPATHIES MALIGNES OU DE TUMEURS SOLIDES

inconnus

Pas d'antécédents

SMD

LAM

autrespréciser :

DIAGNOSTIC
------------

-Date du diagnostic-Symptômes cliniques     OUI    préciser : Non communiqués-Manifestations dys immunitaires     NON     OUI préciser:-Transfusions avant le diagnostic  OUI     NON Nombre de transfusions ou fréquence ?Formule sanguine

Date

Hb avant la transfusion    g/dL

VGM    fL

Leucocytes  $10^9/L$ 

PNN

LYMPHOCYTES  $10^9/L$ Monocytes  $10^9/L$ 

Blastes%

Myélémie%

Plaquettes     $10^9/L$ Réticulocytes  $10^9/L$ Biologie

Date

Ferritine sérique  $\mu g/L$ 

EPO endogène U/mL

Vit B12 diminuées     OUI  NON  NCFolates diminuées  OUI  NON  NCLDH augmentées     OUI  NON  NCPonction de moelle osseuse

Date de la ponction :

Cellularité de la moelle     hypocellulaire  normocellulaire  hypercellulaireNombre de mégacaryocytes  absence  réduit  normal  augmentéBlastes     %Myéloblastes     %granulocytes (Granulocytes totaux, sans myéloblastes)     %érythroblastes     %monocytes     %

sidéroblastes en couronne .. %  
 Dysérythropoïèse .. Non .. Oui .. NC  
 Dysgranulopoïèse .. Non .. Oui .. NC  
 Dismégacaryopoïèse .. Non .. Oui .. NC

Frottis sanguin

Anomalies GR .. OUI .. NON .. NC  
 Anomalies PNN .. OUI .. NON .. NC  
 Anomalies Plaquettes .. OUI .. NON .. NC

Biopsie de moelle osseuse

Pratiquée™ Oui™ Non

Date de la biopsie

Cellularité ™ hypocellulaire ™ normocellulaire ™ hypercellulaire

Fibrose médullaire ™ Absente ™ Fibrose réticulinique ™ Fibrose collagèneuse

Stade de la fibrose (OMS) ™ 0 ™ 1 ™ 2 ™ 3 ™ NC

Blastes (%)CD34+ .. Préciser:

Dysérythropoïèse .. OUI .. NON .. NC

Dysgranulopoïèse .. OUI .. NON .. NC

Dismégacaryopoïèse .. OUI .. NON .. NC

Cytométrie en flux

recherche clone HPN .. OUI .. NON .. NC

% clone HPN % blastes

Caryotype

Pratiqué .. OUI .. NON .. NC

Date du caryotype Nom du laboratoire

Nombre de mitoses analysées

Caryotype™ normal ™ anormal ™ échec

.. -Y .. del 9q .. inv(3)/t(3q)/del 3q .. del 11q .. del

5q

.. del 12 p .. del 7q .. del 20q .. -7 .. i(17q)

.. +8 .. +19 .. complexe (≥3) .. complexe (≥5) .. autre unique

FISH

.. OUI .. NON .. NC Résultat :



Association EPO/G-CSF a permis d'obtenir une réponse érythroïde (IWG 2006)

OUI  NON  NC

-ANDROGENES

OUI  NON  NC

3-Hypométhylants : Azacitidine

Date de début

Date de fin  En cours

Dose d'attaque

4- Thalidomide / Lénalidomide

5-Traitement immunosuppresseur SAL / CICLOSPORINE

6- Chimiothérapie intensive TYPE LAM

7-Aracytine faibles doses

8-Association

Avec un agent hypométhylant

Avec le lénalidomide

Avec l'EPO

Autre association

REPONSE AU TRAITEMENT

OUI  NON  NC

Réponse (IWG 2006)  Rémission complète

Rémission partielle

Rémission médullaire

Réponse cytogénétique

Amélioration hématologique

de l'anémie

de la thrombopénie

de la neutropénie

de la monocytose

Maladie stabilisée

Echec

Progression LAM

Allogreffe

Typage HLA :  OUI  NON  NC

Allogreffe  OUI  NON  NC préciser date

Type de régime de conditionnement MA NMA

Type donneur™Familial™Sans lien de parenté

Source du greffon    ™ MOELLE    ™ CSP

Réponse    ™ OUI™ NON™ NC

Décès par toxicité    ™ OUI™ NON™ NC

## RECHUTE APRES TRAITEMENT INITIAL

™ Oui ™ Non

Date :

Type de SMD à la rechute

1- OMS 2008

™ JMML™ CMML1™ CMML2™ ICUS

™ RA RCUD

™ RN

™ RT RCUD

™ RARS

™ RARS-T™ RCMD

™ RCMD-RS

™ MDSU

™ MDS5q-

™ RAEB1

™ RAEB2

™RAEBt™

LAM secondaire

™ NC

2- FAB

™ RA

™RARS

™ RAEB

™ RAEB-T

™ CMML

™ LAM

Score à la rechute :

Score IPSS

™Faible

™Int 1

™Int 2

™Elevé

™ NC

Score IPSS-R

™ Très bon™

™ Bon™

™ Moyen™

™ Mauvais™

™ Très mauvais™

™ NC

Traitement proposé à la rechute ``NON`` OUI

Préciser Type de traitement:

Date de début de traitement

Réponse ``OUI`` NON`` NC

Réponse (IWG 2006)

`` Rémission complète

`` Rémission partielle

`` Rémission médullaire

`` Réponse cytogénétique

`` Amélioration hématologique

`` de l'anémie

`` de la thrombopénie

`` de la neutropénie

`` de la monocytose

`` Maladie stabilisée

`` Echec

`` Progression LAM

#### CHELATION DU FER

-Date de la chélation

-Date arrêt Chélation

-Evaluation de la réponse

-Ferritinémie avant  $\mu\text{g/l}$

-Ferritinémie après  $\mu\text{g/l}$

#### SUIVI

-Date des dernières nouvelles

-Statut aux dernières nouvelles <sup>TM</sup>Vivant <sup>TM</sup> Décédé <sup>TM</sup>Perdu de vue<sup>TM</sup>Transfusé

SI Vivant, REponse (IWG 2006)

Si décès, Date :

Cause du décès<sup>TM</sup> Infection<sup>TM</sup> Hémorragie <sup>TM</sup> Transformation en LMA

<sup>TM</sup> Autre cause

## Annexe 2 : Caractéristiques sanguines et médullaires dans les SMD selon la classification OMS 2008

Catégories	Caractéristiques sanguines	Caractéristiques médullaires
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU)	Cytopénie unique ou bicytopénie Absence ou rares blastes (<1%)	Dysplasie unilignée : ≥10% des cellules d'une lignée myéloïde <5% de blastes <15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)	Anémie Absence de blastes	≥15% de sidéroblastes en couronne Dysplasie de la lignée érythroblastiques uniquement <5% de blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cytopénie(s) Absence ou rares blastes (<1%) Absence de corps d'Auer Monocytes <1G/L	Dysplasie ≥10% sur ≥2 lignées (Neutrophile et/ou érythroblastique et/ou mégacaryocytaire) <5% de blastes Absence de corps d'Auer +/- 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 (AREB-1)	Cytopénie(s) <5% de blastes Absence de corps d'Auer Monocytes <1G/L	Dysplasie uni- ou multilignée 5 à 9% de blastes Absence de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 (AREB-2)	Cytopénie(s) 5-19% de blastes Corps d'Auer +/- Monocytes <1G/L	Dysplasie uni- ou multilignée 10 à 19% de blastes Corps d'Auer +/-
Syndrome myélodysplasique inclassable (SMD-I)	Cytopénies ≤1% de blaste2	Dysplasie marquée mais <10% sur une ou plusieurs lignées Présence d'une anomalie cytogénétique considérée comme présomptive du diagnostic d'un SMD <5% blastes

Syndrome myélodysplasique associé à la délétion 5q isolée (Syndrome 5q-)	Anémie Taux de plaquettes normal ou augmenté Absence ou rare blastes (<1%)	Nombre de mégacaryocytes normal ou augmenté avec noyau hypolobé <5% de blastes Anomalie cytogénétique isolée : del(5q) Absence de corps d'Auer
--	--	--

### Annexe 3 : Classification Franco-Américano-Britannique des syndromes myélodysplasiques

Sous-types de myélodysplasie	Blastes circulants (%)	Blastes médullaire (%)
Anémie réfractaire	<1	<5
Anémie réfractaire avec sidéroblastos en couronnes	<1	<5
Anémie réfractaire avec excès de blastes	<5	5-20
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation	>5	21-29
Leucémie myélomonocytaire chronique (monocytes circulants > 1x10 <sup>9</sup> /L)	<5	<20

**Annexe 4 : IPSS**

	0 point	0.5 point	1 point	1.5 point	2 points
Blastes médullaires	<5%	5-10%		11-20%	21-30%
	Normal, - Y, del 5q, del 20q	autre	Complexe (>3 anomalies) Anomalies du chromosome 7		
Cytopénies	0/1 lignée atteinte	2/3 lignées atteintes			

Groupes de risque	Points	Survie moyenne
Risque bas	0	11.8 ans
Risque intermédiaire 1 (int-1)	0.5-1	5.2 ans
Risque intermédiaire 2 (int-2)	1.5-2	1.8 an
Risque élevé	≥2.5	0.3 an

## Annexe 5 : Eléments pronostiques selon les anomalies cytogénétiques du score IPSS-R

Catégories cytogénétiques de l'IPSS-R	Proportion des patients (%)	Caryotype	Médiane de survie (année)	Délai d'évolution vers LAM pour 25% des patients (année)
	4			
Très bon		-Y, del(11q)	5,4	-
Bon	72	normal, -Y, del(5q), del(20q), del(5q) + 1 autre anomalie	4,8	9,4
Intermédiaire	13	del(7q), +8, +19, i(17q), autres anomalies non citées	2,7	2,5
Mauvais	4	-7, inv(3)/t(3q)/ del(3q), - 7/del(7q) + 1 autre anomalie, caryotype complexe (3 anomalies)	1,5	1,7
Très mauvais	7	caryotype complexe (>3 anomalies)	0,7	0,7

## Annexe 6 : WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS)

	0 point	1 point	2 points	3 points
Diagnostic OMS	AR, AR-SC, 5q-	CRDM, CRDM-RS	AREB-1	AREB-2
	Normal, -Y Del 5q Del 20q	Autre	Complexe (>3 anomalies) Anomalies du chromosome 7	
Hémoglobine diminuée (H<9g/dl, F<8g/dl)	oui	Non		

Groupes de risque	points	Survie moyenne
Très bas (0)	0 point	141 mois
Bas (1)	1 point	66 mois
Intermédiaire (2)	2 points	48 mois
Elevé (3-4)	3-4 points	26 mois
Très élevé (5-6)	5-6 points	9 mois

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] A. Raza et N. Galili, « The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 12, no 12, p. 849-859, déc. 2012.
- [2] M. J. Walter, D. Shen, L. Ding, J. Shao, D. C. Koboldt, K. Chen, D. E. Larson, M. D. McLellan, D. Dooling, R. Abbott, R. Fulton, V. Magrini, H. Schmidt, J. Kalicki-Veizer, M. O'Laughlin, X. Fan, M. Grillot, S. Witowski, S. Heath, J. L. Frater, W. Eades, M. Tomasson, P. Westervelt, J. F. DiPersio, D. C. Link, E. R. Mardis, T. J. Ley, R. K. Wilson, et T. A. Graubert, « Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no 12, p. 1090-1098, mars 2012.
- [3] J. E. Parker, G. J. Mufti, F. Rasool, A. Mijovic, S. Devereux, et A. Pagliuca, « The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS », *Blood*, vol. 96, no 12, p. 3932-3938, déc. 2000.
- [4] D. Y. Zang, R. G. Goodwin, M. R. Loken, E. Bryant, et H. J. Deeg, « Expression of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, Apo2L, and its receptors in myelodysplastic syndrome: effects on in vitro hemopoiesis », *Blood*, vol. 98, no 10, p. 3058-3065, nov. 2001.
- [5] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Kantarjian H, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;30(364):2496-506.
- [6] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Kantarjian H, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;30(364):2496-506.
- [7] Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021-34.
- [8] Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122:3616-27.
- [9] Kulasekararaj AG, Mohamedali AM, Mufti GJ. Recent advances in understanding the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 2013;162:587-95.
- [10] Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet* 2000;9:2395-402.

- [11] Li KK, Luo LF, Shen Y, Xu J, Chen Z, Chen SJ. DNA methyltransferases in hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2013;50:48–60.
- [12] Tahiliani M, Koh KP, Shen Y, Pastor WA, Bandukwala H, Brudno Y, et al. Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science* 2009;324:930–5.
- [13] Kriaucionis S, Heintz N. The nuclear DNA base 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science* 2009;324:929–30.
- [14] Bhutani N, Burns DM, Blau HM. DNA demethylation dynamics. *Cell* 2011;146:866–72.
- [15] Song C, He C. Balance of DNA methylation and demethylation in cancer development. *Genome Biol* 2012;13:173.
- [16] Jankowska AM, Szpurka H, Tiu RV, Makishima H, Afable M, Huh J, et al. Loss of heterozygosity 4q24 and TET2 mutations associated with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2009;113:6403–10.
- [17] Kosmider O, Gelsi-Bover V, Ciudad M, Racœur C, Jooste V, Vey N, et al. TET2 gene mutation is a frequent and adverse event in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2009;94:1676–81.
- [18] Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25:1147–52.
- [19] Traina F, Visconte V, Elson P, Tabarrokhi A, Jankowska AM, Hasrouni E, et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia* 2014;28:78–87.
- [20] Tsujioka T, Yokoi A, Uesugi M, Kishimoto M, Tochigi A, Suemori S, et al. Effect of DNA methyltransferase inhibitors (DNMTIs) on MDS-derived cell lines. *Exp Hematol* 2013;41:189–97.
- [21] Thol F, Winschel C, Lüdeking A, Yun H, Friesen I, Damm F, et al. Rare occurrence of DNMT3A mutations in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2011;96:1870–3.
- [22] Walter MJ, Ding L, Shen D, Shao J, Grillot M, McLellan M, et al. Recurrent DNMT3A mutations in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2011;25:1153–8.

- [23] Kolquist KA, Schultz RA, Furrow A, Brown TC, Han JY, et al. Microarray-based comparative genomic hybridization of cancer targets reveals novel, recurrent genetic aberrations in the myelodysplastic syndromes. *Cancer Genet* 2011;204:603–28.
- [24] Losman JA, Kaelin Jr WG. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH,(R)-2-hydroxyglutarate, and cancer. *Genes Dev* 2013;27:836–52.
- [25] Boissel N, Nibourel O, Renneville A, Gardin C, Reman O, Contentin N, et al. Prognostic impact of isocitrate dehydrogenase enzyme isoforms 1 and 2 mutations in acute myeloid leukemia: a study by the Acute Leukemia French Association group. *J Clin Oncol* 2010;28:3717–23.
- [26] Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010;18:553–67.
- [27] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Caramazza D, Holtan SG, et al. WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia* 2010;24:1283–9.
- [28] Lin CC, Hou HA, Chou WC, Kuo YY, Liu CY, Chen CY, et al. IDH mutations are closely associated with mutations of DNMT3A, ASXL1 and SRSF2 in patients with myelodysplastic syndromes and are stable during disease evolution. *Am J Hematol* 2014;89:137–44.
- [29] Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, et al. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo clinic study of 277 patients. *Leukemia* 2012;26:101–5.
- [30] Abdel-Wahab O, Figueroa ME. Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:56–64.
- [31] Margueron R, Reinberg D. The polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature* 2011;469:343–9.
- [32] Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, Brambrink T, Medeiros LA, Lee TI, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006;441:349–53.

- [33] Wang J, Li Z, He Y, Pan F, Chen S, Rhodes S, et al. Loss of Asxl1 leads to myelodysplastic syndrome-like disease in mice. *Blood* 2014;123:541–53.
- [34] Dey A, Seshasayee D, Noubade R, French DM, Liu J, Chaurushiya MS, et al. Loss of the tumor suppressor BAP1 causes myeloid transformation. *Science* 2012;337:1541–6.
- [35] Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, Bonansea J, Cervera N, Carbuccia N, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;145:788–800.
- [36] Wang J, Ai X, Gale RP, Xu Z, Qin T, Fang L, et al. TET2, ASXL1 and EZH2 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2013;37:305–11.
- [37] Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Roquain J, Adélaïde J, Carbuccia N, Esterni B, et al. ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;151:365–75.
- [38] Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Zenger M, Meggendorfer M, Jeromin S, et al. Investigation of 305 patients with myelodysplastic syndromes and 20q deletion for associated cytogenetic and molecular genetic lesions and their prognostic impact. *Br J Haematol* 2014;164:822–33.
- [39] Morin RD, Johnson NA, Severson TM, Mungall AJ, An J, Goya R, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat Genet* 2010;42:181–5.
- [40] Agger K, Cloos PA, Christensen J, Pasini D, Rose S, Rappsilber J, et al. UTX and JMJD3 are histone H3K27 demethylases involved in HOX gene regulation and development. *Nature* 2007;449:731–4.
- [41] Jankowska AM, Makishima H, Tiu RV, Szpurka H, Huang Y, Traina F, et al. Mutational spectrum analysis of chronic myelomonocytic leukemia includes genes associated with epigenetic regulation: UTX, EZH2, and DNMT3A. *Blood* 2012;118:3932–41.
- [42] van Haaften G, Dalgliesh GL, Davies H, Chen L, Bignell G, Greenman C, et al. Somatic mutations of the histone H3K27 demethylase gene UTX in human cancer. *Nat Genet* 2009;41:521–3.

- [43] Dicker F, Haferlach C, Sundermann J, Wendland N, Weiss T, Kern W, et al. Mutation analysis for RUNX1, MLL-PTD, FLT3-ITD, NPM1 and NRAS in 269 patients with MDS or secondary AML. *Leukemia* 2010;24:1528–32.
- [44] Wamstad JA, Corcoran CM, Keating AM, Bardwell VJ. Role of the transcriptional corepressor BCOR in embryonic stem cell differentiation and early embryonic development. *PLoS ONE* 2008;3:e2814.
- [45] Damm F, Chesnais V, Nagata Y, Yoshida K, Scourzic L, Okuno Y, et al. BCOR and BCORL1 mutations in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Blood* 2013;122:3169–77.
- [46] Grossmann V, Tiacci E, Holmes AB, Kohlmann A, Martelli MP, Kern W, et al. Whole-exome sequencing identifies somatic mutations of BCOR in acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Blood* 2011;118:6153–63.
- [47] Padron E, Yoder S, Kunigal S, Mesa T, Teer JK, Al Ali N, et al. ETV6 and signaling gene mutations are associated with secondary transformation of myelodysplastic syndromes to chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2014;123:3675–7.
- [48] Cristobal I, Blanco FJ, Garcia-Orti L, Marcotegui N, Vicente C, Rifon J, et al. SETBP1 overexpression is a novel leukemogenic mechanism that predicts adverse outcome in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;115:615–25.
- [49] Hou HA, Kuo YY, Tang JL, Chou WC, Yao M, Lai YJ, et al. Clinical implications of the SETBP1 mutation in patients with primary myelodysplastic syndrome and its stability during disease progression. *Am J Hematol* 2014;89:181–6.
- [50] Fernandez-Mercado M, Pellagatti A, Di Genua C, Larrayoz MJ, Winkelmann N, Aranaz P, et al. Mutations in SETBP1 are recurrent in myelodysplastic syndromes and often coexist with cytogenetic markers associated with disease progression. *Br J Haematol* 2013;163:235–9.
- [51] Makishima H, Yoshida K, Nguyen N, Przychodzen B, Sanada M, Okuno Y, et al. Somatic SETBP1 mutations in myeloid malignancies. *Nat Genet* 2013;45:942–6.
- [52] Hahn CN, Chong CE, Carmichael CL, Wilkins EJ, Brautigan PJ, Li XC, et al. Heritable GATA2 mutations associated with familial myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Nat Genet* 2011;43:1012–7.
- [53] Hyde RK, Liu PP. GATA2 mutations lead to MDS and AML. *Nat Genet* 2011;43:926–7.

- [54] Pasquet M, Bellanné-Chantelot C, Tavitian S, Prade N, Beaupain B, Larochelle O, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:822–9.
- [55] Petitjean A, Achatz MIW, Borresen-Dale AL, Hainaut P, Olivier M. TP53 mutations in human cancers: functional selection and impact on cancer prognosis and outcomes. *Oncogene* 2007;26:2157–65.
- [56] Sugimoto K, Hirano N, Toyoshima H, Chiba S, Mano H, Takaku F, et al. Mutations of the p53 gene in myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-derived leukemia. *Blood* 1993;81:3022–6.
- [57] Jädersten M, Saft L, Smith A, Kulasekararaj A, Pomplun S, Göhring G, et al. TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del(5q) predict disease progression. *J Clin Oncol* 2011;29:1971–9.
- [58] Kulasekararaj AG, Smith AE, Mian SA, Mohamedali AM, Krishnamurthy P, Lea NC, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndrome are strongly correlated with aberrations of chromosome 5, and correlate with adverse prognosis. *Br J Haematol* 2013;160:660–72.
- [59] Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Young J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387–97.
- [60] Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Caramazza D, Holtan SG, et al. WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. *Leukemia* 2010;24:1283–9.
- [61] De Renzis B, Mansat-De Mas V, Wattel E, Beyne-Rauzy O, Knoops L, Cabrespine A, et al. Prognostic impact of JAK2V617F mutation in myelodysplastic syndromes: a matched case-control study. *Leuk Res Rep* 2013;2:64–6.
- [62] Nadeau S, An W, Palermo N, Feng D, Ahmad G, Dong L, et al. Oncogenic signaling by leukemia-associated mutant Cbl proteins. *Biochem Anal Biochem Suppl* 2012;6:7921.

- [63] Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, et al. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature* 2009;1460:904–8.
- [64] Rathinam C, Thien CB, Langdon WY, Gu H, Flavell RA. The E3 ubiquitin ligase Cbl restricts development and functions of hematopoietic stem cells. *Genes Dev* 2008;22:992–7.
- [65] Schwaab J, Ernst T, Erben P, Rinke J, Schnittger S, Ströbel P, et al. Activating CBL mutations are associated with a distinct MDS/MPN phenotype. *Ann Hematol* 2012;91:1713–20.
- [66] Kao HW, Sanada M, Liang DC, Lai CL, Lee EH, Kuo MC, et al. A high occurrence of acquisition and/or expansion of C-CBL mutant clones in the progression of high-risk myelodysplastic syndrome to acute myeloid leukemia. *Neoplasia* 2011;13:1035–42.
- [67] Hancock JF. Ras proteins: different signals from different locations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:373–84.
- [68] Paquette RL, Landaw EM, Pierre RV, Kahan J, Lübbert M, Lazcano O, et al. N-ras mutations are associated with poor prognosis and increased risk of leukemia in myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:590–9.
- [69] Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Renneville A, Carbuccia N, Hidalgo-Curtis C, et al. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3211–8.
- [70] Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature* 2011;478:64–9.
- [71] Yoshida K, Ogawa S. Splicing factor mutations and cancer. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2014;5:445–59.
- [72] Barbero JL. Cohesins: chromatin architects in chromosome segregation, control of gene expression and much more. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2025–35.
- [73] Kon A, Shih LY, Minamino M, Sanada M, Shiraishi Y, Nagata Y, et al. Recurrent mutations in multiple components of the cohesin complex in myeloid neoplasms. *Nat Genet* 2013;45:1232–7.

- [74] Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal architecture of secondary acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1090–8.
- [75] Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, Walter C, Dugas M, Suchanek KJ, et al. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications. *Blood* 2014;123:914–20.
- [76] M. H. G. P. Raaijmakers, S. Mukherjee, S. Guo, S. Zhang, T. Kobayashi, J. A. Schoonmaker, B. L. Ebert, F. Al-Shahrour, R. P. Hasserjian, E. O. Scadden, Z. Aung, M. Matza, M. Merckenschlager, C. Lin, J. M. Rommens, et D. T. Scadden, « Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia », *Nature*, vol. 464, no 7290, p. 852–857, avr. 2010.97
- [77] S. Y. Kordasti, B. Afzali, Z. Lim, W. Ingram, J. Hayden, L. Barber, K. Matthews, R. Chelliah, B. Guinn, G. Lombardi, F. Farzaneh, et G. J. Mufti, « IL-17-producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome », *Br. J. Haematol.*, vol. 145, no 1, p. 64–72, avr. 2009.
- [78] S. Y. Kordasti, W. Ingram, J. Hayden, D. Darling, L. Barber, B. Afzali, G. Lombardi, M. W. Wlodarski, J. P. Maciejewski, F. Farzaneh, et G. J. Mufti, « CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS) », *Blood*, vol. 110, no 3, p. 847–850, août 2007.
- [79] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114(5):937–951, 2009.
- [80] Sekeres M.A., Schoonen W.M., Kantarjian H., List A., Fryzek J., Paquette R., et al. (2008a) Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: Results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* 100: 1542–1551.
- [81] De Roos A.J., Deeg H.J., Onstad L., Kopecky K.J., Bowles E.J., Yong M., et al. (2010) Incidence of myelodysplastic syndromes within a nonprofit healthcare system in western Washington State, 2005–2006. *Am J Hematol* 85: 765–77.
- [82] Leone G, Fianchi L, Pagano L et al (2010) Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 184 : 39–45.

- [83] Ramon V. Tiu,<sup>1,2</sup> Lukasz P. Gondek,<sup>1</sup> Christine L. O'Keefe,<sup>1</sup> Paul Elson,<sup>3</sup> Jungwon Huh,<sup>1,4</sup> Azim Mohamedali,<sup>5</sup> Austin Kulasekararaj,<sup>5</sup> Anjali S. Advani,<sup>2</sup> Ronald Paquette,<sup>6</sup> Alan F. List,<sup>7</sup> Mikkael A. Sekeres,<sup>2</sup> Michael A. McDevitt,<sup>8</sup> \*Ghulam J. Mufti,<sup>5</sup> and \*Jaroslaw P. Maciejewski<sup>1,2</sup>. *BLOOD*, 28 APRIL 2011, VOLUME 117, NUMBER 17
- [84] Comité d'évaluation des risques pour la santé de l'exposition à de faibles niveaux de rayonnements ionisants NRC, 2006; Preston et al. 1994; Richardson et al. 2009.
- [85] Ma, X., Lim, U., Park, Y., Mayne, S.T., Wang, R., Hartge, P., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A. Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large U.S. cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169:1492-9.
- [86] Bjrok J, Johansson B, Broberg K et al (2009) Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings : a case-control study : 788-791.
- [87] Minard LV, et al. (2011) Transcriptional Regulation by Asf1: NEW MECHANISTIC INSIGHTS FROM STUDIES OF THE DNA DAMAGE RESPONSE TO REPLICATION STRESS. *J Biol Chem* 286(9):7082-92.
- [88] Strom, S, Gu, Y, Gruschkus, S, Pierce, S et Estey, E 2005, Risk factors of myelodysplastic syndromes : a case-control study, 2005, vol. 19, no. 11. 1912-8.
- [89] Nagata T, et al. (1999) Structure and interactions with RNA of the N-terminal UUAG-specific RNA-binding domain of hnRNP D0. *J Mol Biol* 287(2):221-37.
- [90] Kokouva M, Bitsolas N, Hadjigeorgiou GM, Rachiotis G, Papadoulis N, Hadjichristodoulou C. *BMC Public Health*. 2011 Jan 4;11:5. doi: 10.1186/1471-2458-11-5.
- [91] Golding, B. T., and Watson, W. P. (1999). Possible mechanisms of carcinogenesis after exposure to benzene. *IARC Scientific Pub.* 150, 75- 88. Gutteridge, J. M., and Halliwell, B. (2002) Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 899, 136 -147.
- [92] Irons RD, Gross SA, Le A et al (2010) Integrating WHO 2001-2008 criteria for the diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) : a case-case analysis of benzene exposure. *Chem Biol Interact* 184 : 30-38.

- [93] Albin M, Bjrok J, Welinder H et al (2003) cytogenetic and morphologic subgroups of myelodysplastic syndromes in relation to occupational and hobby exposures.
- [94] Breccia M, Federico V, Latagliata R et al. Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. *Leuk res* 2011 ; 35 : 159-62.
- [95] 2007 American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.22570 Published online 7 March 2007 in Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)).
- [96]. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.*1992;82:358-367.
- [97] Oscier DG. Myelodysplastic syndromes. *Baillieres Clin Haematol.*1987;1:389-426.
- [98] Incidence of myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML) in Norway 1993-2006 W. Schoonen<sup>1</sup> , B. Aagnes<sup>2</sup>, F. Bray<sup>2</sup>, S. Hansen<sup>2</sup>, J. Fryzek<sup>3</sup>, E. Weiderpass<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Dept of Epidemiology, Amgen Ltd, Uxbridge, UK; <sup>2</sup>Cancer Registry of Norway, Norway; <sup>3</sup> Amgen Inc, US \*E-mail: [mariekes@amgen.com](mailto:mariekes@amgen.com)
- [99] Maynadie, M., Verret, C., Moskvtchenko, R., Mugneret, F., Petrella, T., Caillot, D. and Carli, P. M., Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in a well-defined French population. *British Journal of Cancer*, 1996, 74, 288.
- [100] Carli, P. M., Milan, C., Lange, A., Devilliers, E., Guy, H. and Faivre, J., Haematopoietic malignancies in Cote d'Or (France): a population based study. *British Journal of Cancer*, 1986, 53, 811. 16. Williamson, P. J., Kruger
- [101] Maynadié M, Verret C, Moskvtchenko P et al. Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well-defined French population. *Br J Cancer* 1996;74(2):288-90.
- [102] Carli PM, Girodon F, Mannone C et al. Update of epidemiological characteristics of myelodysplastic syndrome in a well defined french population between 1980 and 1995. *Leuk Res* 1999;23:S61,159.
- [103] Registre Côte-d'Or. Expertise collective Cancer et environnement. Les éditions INSERM, 2008.

- [104] Giralt M, Franco-Garcia E, Giraldo P et al. Incidence rates of MDS in a Northern-Spanish area. *Leuk Res* 1999;23:S61,158.
- [105] Avinash G. Dinmohamed, Otto Visser, Yvette van Norden, Peter C. Huijgens, Pieter Sonneveld, Arjan A. van de Loosdrecht, Mojca Jongen-Lavrenci ; Trends in incidence, initial treatment and survival of myelodysplastic syndromes: A population-based study of 5144 patients diagnosed in the Netherlands from 2001 to 2010, 1004\_2012.
- [106] Germing U, Strupp C, Kündgen A et al. No increase in agespecific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004;89(8):905-10
- [107] Aul C, Giagounidis A, Germing U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: results from regional cancer surveys and hospital-based statistics. *Int J Hematol* 2001;73:405-10.
- [108] Wei Wang & Hong Wang & Xiao-Qin Wang & Guo-Wei Lin. First report of incidence of adult myelodysplastic syndrome in China. *Ann Hematol* (2012) 91:1321-1322 DOI 10.1007/s00277-011-1389-7.
- [109] Christina Avgerinou & Yannis Alamanos & Panagiotis Zikos & Polyxeni Lampropoulou & Maria Melachrinou & Vassiliki Labropoulou & Ioannis Tavernarakis & Anthi Aktypi & Panagiotis Kaiafas & Christos Raptis & Alexandra Kouraklis & Marina Karakantza & Argiris Symeonidis ; The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. *Ann Hematol* (2013) 92:877-887 DOI 10.1007/s00277-013-1712-6
- [1] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189- 99.
- [110] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization - Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.
- [111] Hellström-Lindberg E, Cazzola M. The Role of JAK2 Mutations in RARS and Other MDS, *Hematology*. *Am Soc Hematol Educ Program* 2008;2008:52-59.

- [112] Brunning RD, Hasserjian RP, Porwit A, et al. Refractory cytopenia with unilineage dysplasia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:94-5.
- [113] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:96-7.
- [114] Brunning RD, Bennet JM, Matutes E, et al. Refractory cytopenia with multilineage dysplasia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:98-9.
- [115] Orazi A, Brunning RD, Hasserjian RP, et al. Refractory anaemia with excess blasts. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:100-1.
- [116] Hasserjian RP, Le Beau MM, List AF, et al. Myelodysplastic syndrome with isolated del(5q). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:102.
- [117] Orazi A, Brunning RD, Baumann I, et al. Myelodysplastic syndrome, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:103. [10] Baumann I, Niemeyer CM, Bennet JM, et al. Childhood Myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:104-7.
- [118] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:76-9. [119] Vardiman JW, Bennet JM, Bain BJ, et al. Atypical chronic myeloid leukaemia, BCR-ABL1 negative. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:80-1.

- [120] Baumann I, Bennet JM, Niemeyer CM, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:82-4.
- [121] Vardiman JW, Bennet JM, Bain BJ, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:85-6.
- [122] Nguyen PL. The myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:675-691.
- [123] Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004; 104:2263-2268.
- [124] Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with auto-immune conditions. *Br J Cancer* 2009;100:822-8.
- [125] Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:1021-32.
- [126] Kwong YL. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J Rheumatol* 2010;37:485-90.
- [127] Berthier S, Magy N, Gil H, Schneider MB, Vuitton DA, Dupond JL. Myélodysplasies et maladies systémiques : une association non fortuite. *Rev Med Interne* 2001;22:428-32.
- [128] Fain O, Paries J, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Stirnemann J, et al. Vasculitides and cancers: 60 cases. *Arthritis Rheum* 2004;50:S436.
- [129] Francès C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine* 2001;80:173-9.
- [130] Yamauchi T, Ishida K, Iwashima Y, Ikegaya S, Kawai Y, Wakahara M, et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum that developed in a patient with myelodysplastic syndrome. *J Infect Chemother* 2003;9:268-71.

- [131] Kimura S, Kuroda J, Akaogi T, Hayashi H, Kobayashi Y, Kondo M. Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis: Behçet's syndrome. *Leuk Lymphoma* 2001;42: 115–21.
- [132] Saitoh T, Murakami H, Uchiumi H, Moridaira K, Maehara T, Matsushima T, et al. Myelodysplastic syndromes with nephrotic syndrome. *Am J Hematol* 1999;60:200–4.
- [133] Eng C, Farraye FA, Shulman LN, Peppercorn MA, Krauss CM, Connors JM, et al. The association between the myelodysplastic syndromes and Crohn disease. *Ann Intern Med* 1992;117:661–2.
- [134] Xue Y, Han Y, Li T, Chen S, Zhang J, Pan J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in a case of myelodysplastic syndrome with *idic(20q-)*. *Acta Haematol* 2010;123:55–8.
- [135] Lin JT, Wang WS, Yen CC, Chiou TJ, Liu JH, Hsiao LT, et al. Myelodysplastic syndrome complicated by auto-immune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. *Ann Hematol* 2002;81:723–6
- [136] L. Ades, M. Fontenay, S. Raynaud, V. Eclache, C. Rose, C. Gardin, A. Guerci-Bresler, B. Varet, J. Cahn, E. Gyan, L. Bardiaux, G. Socié, E. Raffoux, O. Beyne-Rauzy, et P. Fenaux, « Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): Diagnostic, Classifications, Traitement ». Groupe Francophone des Myélodysplasies, juill-2008.
- [137] S. Swerdlow, « The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications ». 2008.
- [138] M. G. Della Porta, E. Travaglino, E. Boveri, M. Ponzoni, L. Malcovati, E. Papaemmanuil, G. M. Rigolin, C. Pascutto, G. Croci, U. Gianelli, R. Milani, I. Ambaglio, C. Elena, M. Ubezio, M. C. Da Via', E. Bono, D. Pietra, F. Quaglia, R. Bastia, V. Ferretti, A. Cuneo, E. Morra, P. J. Campbell, A. Orazi, R. Invernizzi, et M. Cazzola, « Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes », *Leukemia*, mai 2014.

- [138] P. L. Greenberg, H. Tuechler, J. Schanz, G. Sanz, G. Garcia-Manero, F. Solé, J. M. Bennett, D. Bowen, P. Fenaux, F. Dreyfus, H. Kantarjian, A. Kuendgen, A. Levis, L. Malcovati, M. Cazzola, J. Cermak, C. Fonatsch, M. M. Le Beau, M. L. Slovak, O. Krieger, M. Luebbert, J. Maciejewski, S. M. M. Magalhaes, Y. Miyazaki, M. Pfeilstöcker, M. Sekeres, W. R. Sperr, R. Stauder, S. Tauro, P. Valent, T. Vallespi, A. A. van de Loosdrecht, U. Germing, et D. Haase, « Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes », *Blood*, vol. 120, no 12, p. 2454-2465, sept. 2012.
- [139] G. J. Mufti, J. M. Bennett, J. Goasguen, B. J. Bain, I. Baumann, R. Brunning, M. Cazzola, P. Fenaux, U. Germing, E. Hellström-Lindberg, I. Jinnai, A. Manabe, A. Matsuda, C. M. Niemeyer, G. Sanz, M. Tomonaga, T. Vallespi, A. Yoshimi, et International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome, « Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts », *Haematologica*, vol. 93, no 11, p. 1712-1717, nov. 2008.
- [140] M. G. Della Porta, E. Travaglino, E. Boveri, M. Ponzoni, L. Malcovati, E. Papaemmanuil, G. M. Rigolin, C. Pascutto, G. Croci, U. Gianelli, R. Milani, I. Ambaglio, C. Elena, M. Ubezio, M. C. Da Via', E. Bono, D. Pietra, F. Quaglia, R. Bastia, V. Ferretti, A. Cuneo, E. Morra, P. J. Campbell, A. Orazi, R. Invernizzi, et M. Cazzola, « Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes », *Leukemia*, mai 2014.
- [141] Qubaja M, Marmey B, Le Tourneau A, et al. The detection of CD14 and CD16 in paraffin-embedded bone marrow biopsies is useful for the diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Virchows Arch* 2009;454:411-9.
- [142] Van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, Drager AM, van der Velden VH, Ossenkoppele G.J. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood* 2008 ; 111 : 1067-1077.
- [143] Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011.

- [144] P. Greenberg, C. Cox, M. M. LeBeau, P. Fenaux, P. Morel, G. Sanz, M. Sanz, T. Vallespi, T. Hamblin, D. Oscier, K. Ohyashiki, K. Toyama, C. Aul, G. Mufti, et J. Bennett, « International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes », *Blood*, vol. 89, no 6, p. 2079-2088, mars 1997.
- [145] P. L. Greenberg, H. Tuechler, J. Schanz, G. Sanz, G. Garcia-Manero, F. Solé, J. M. Bennett, D. Bowen, P. Fenaux, F. Dreyfus, H. Kantarjian, A. Kuendgen, A. Levis, L. Malcovati, M. Cazzola, J. Cermak, C. Fonatsch, M. M. Le Beau, M. L. Slovak, O. Krieger, M. Luebbert, J. Maciejewski, S. M. M. Magalhaes, Y. Miyazaki, M. Pfeilstöcker, M. Sekeres, W. R. Sperr, R. Stauder, S. Tauro, P. Valent, T. Vallespi, A. A. van de Loosdrecht, U. Germing, et D. Haase, « Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes », *Blood*, vol. 120, no 12, p. 2454-2465, sept. 2012.
- [146] L. Malcovati, M. G. Della Porta, C. Strupp, I. Ambaglio, A. Kuendgen, K. Nachtkamp, E. Travaglini, R. Invernizzi, C. Pascutto, M. Lazzarino, U. Germing, et M. Cazzola, « Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) », *Haematologica*, vol. 96, no 10, p. 1433-1440, oct. 2011.
- [147] B. D. Cheson, P. L. Greenberg, J. M. Bennett, B. Lowenberg, P. W. Wijermans, S. D. Nimer, A. Pinto, M. Beran, T. M. de Witte, R. M. Stone, M. Mittelman, G. F. Sanz, S. D. Gore, C. A. Schiffer, et H. Kantarjian, « Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia », *Blood*, vol. 108, no 2, p. 419-425, juill. 2006.
- [148] J. Schanz, H. Tüchler, F. Solé, M. Mallo, E. Luño, J. Cervera, I. Granada, B. Hildebrandt, M. L. Slovak, K. Ohyashiki, C. Steidl, C. Fonatsch, M. Pfeilstöcker, T. Nösslinger, P. Valent, A. Giagounidis, C. Aul, M. Lübbert, R. Stauder, O. Krieger, G. Garcia-Manero, S. Faderl, S. Pierce, M. M. Le Beau, J. M. Bennett, P. Greenberg, U. Germing, et D. Haase, « New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 30, no 8, p. 820-829, mars 2012.

- [149] R. Itzykson, S. Thépot, B. Quesnel, F. Dreyfus, O. Beyne-Rauzy, P. Turlure, N. Vey, C. Recher, C. Dartigeas, L. Legros, J. Delaunay, C. Salanoubat, S. Visanica, A. Stamatoullas, F. Isnard, A. Marfaing-Koka, S. de Botton, Y. Chelghoum, A.-L. Taksin, I. Plantier, S. Ame, S. Boehrer, C. Gardin, C. L. Beach, L. Adès, P. Fenaux, et on behalf of the G. F. des M. (gfm), « Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine », *Blood*, vol. 117, no 2, p. 403-411, janv. 2011.
- [150] M. G. Della Porta, L. Malcovati, C. Strupp, I. Ambaglio, A. Kuendgen, E. Zipperer, E. Travaglino, R. Invernizzi, C. Pascutto, M. Lazzarino, U. Germing, et M. Cazzola, « Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome », *Haematologica*, vol. 96, no 3, p. 441-449, mars 2011.
- [151] Davidoff AJ, Weiss SR, Baer MR, et al. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use among Medicare beneficiaries with myelodysplastic syndromes and consistency with clinical guidelines. *Leuk Res* 2013;37:675-80.
- [152] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:30-56.
- [153] Davidoff AJ, Weiss Smith S, Baer MR, et al. Patient and physician characteristics associated with erythropoiesis-stimulating agent use in patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97:128-32.
- [154] ] Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-76.
- [155] List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-57.
- [156] Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood* 2008;111:86-93.
- [157] Kuendgen A, Lauseker M, List AF, et al. Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. *Leukemia* 2013;27:1072-9.

- [158] Sardnal V, Rouquette A, Kaltenbach S, et al. A G polymorphism in the CRBN gene acts as a biomarker of response to treatment with lenalidomide in low/int-1 risk MDS without del(5q). *Leukemia* 2013;27(7):1610–3.
- [159] Sardnal V, Rouquette A, Kaltenbach S, et al. A G polymorphism in the CRBN gene acts as a biomarker of response to treatment with lenalidomide in low/int-1 risk MDS without del(5q). *Leukemia* 2013;27(7):1610–3.
- [160] Wei S, Chen X, McGraw K, et al. Lenalidomide promotes p53 degradation by inhibiting MDM2 auto-ubiquitination in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Oncogene* 2013;32:1110–20.
- [161] Giannouli S, Kanellopoulou T, Voulgarelis M. Myelodysplasia and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:97–102.
- [162] Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, et al. Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 2010;149:706–10.
- [163] Molldrem JJ, Caples M, Mavroudis D, Plante M, Young NS, Barrett AJ. Antithymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1997;99: 699–705.
- [164] Sloan EM, Wu CO, Greenberg P, Young N, Barrett J. Factors affecting response and survival in patients with myelodysplasia treated with immunosuppressive therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2505–11.
- [165] Passweg JR, Giagounidis AA, Simcock M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care—SAKK 33/9. *J Clin Oncol* 2011;29:303–9.
- [166] Sloan EM, Olnes MJ, Shenoy A, et al. Alemtuzumab treatment of intermediate-1 myelodysplasia patients is associated with sustained improvement in blood counts and cytogenetic remissions. *J Clin Oncol* 2010;28:5166–73.
- [167] Vigna E, Recchia AG, Madeo A, et al. Epigenetic regulation in myelodysplastic syndromes: implications for therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:465–93.

- [168] Lubbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29:1987–96.
- [169] Hollenbach PW, Nguyen AN, Brady H, et al. A comparison of azacitidine and decitabine activities in acute myeloid leukemia cell lines. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9001.
- [170] Wijermans P, Lubbert M, Verhoef G, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 956–62.
- [171] Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, et al. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. *Cancer* 2007 ; 109 : 1133–7.
- [172] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2007 ; 109 : 52–7.
- [173] Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, et al. Prognostic factors of response and overall survival in 282 higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2011 ; 117 : 403–11.
- [174] Beran M, Shen Y, Kantarjian H, et al. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. *Cancer* 2001;92:1999–2015.
- [175] Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2011 update on diagnosis, riskstratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:490–8.
- [176] Kantarjian H, Beran M, Cortes J, et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2006;106:1099–109.
- [177] Platzbecker U. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2012;49:342–9.

- [178] Zeidan A, Gore S, Komrokji R. Higher-risk myelodysplastic syndromes with del5q: Is sequential azacitidine–lenalidomide combination the way to go? *Expert Rev Hematol* 2013;6(3):251–4.
- [179] Cashen A, Juckett M, Jumonville A, et al. Phase II study of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) for the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). *Ann Hematol* 2012;91:33–8.
- [180] Prebet T, Gore S, Sun Z, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat increases rate of hematologic normalization for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup Trial E1905. *ASH Annu Meet Abstr* 2010;116:601.
- [181] Platzbecker U, Bräulke F, Kundgen A, et al. Sequential combination of azacitidine and lenalidomide in del(5q) higher-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia: a phase I study. *Leukemia* 2013;27(6):1403–7.
- [182] Komrokji RS, Lancet JE, Swern AS, et al. Combined treatment with lenalidomide and epoetin alfa in lower-risk patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2012;120:3419–24.
- [183] Giralt SA, Horowitz M, Weisdorf D, Cutler C. Review of stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes in older patients in the context of the Decision Memo for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome emanating from the Centers for Medicare and Medicaid Services. *J Clin Oncol* 2011;29:566–72.
- [184] Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 2012;117(2):403–11.
- [185] Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122(25):4021–34.
- [186] Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2013;121(15):2854–63.
- [187] Gyurkocza B, Deeg HJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for MDS: for whom, when and how? *Blood Rev* 2012;26:247–54.

- [188] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104: 579–85.
- [189] Appelbaum FR. The role of hematopoietic cell transplantation as therapy for myelodysplasia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24:541–7.
- [190] Duong VH, Jaglal MV, Zhang L, et al. Phase II pilot study of oral dasatinib in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS) who failed conventional therapy. *Leuk Res* 2013;37:300–4.
- [191] Duong VH, Jaglal MV, Zhang L, et al. Phase II pilot study of oral dasatinib in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS) who failed conventional therapy. *Leuk Res* 2013;37:300–4.
- [192] Duong VH, Jaglal MV, Zhang L, et al. Phase II pilot study of oral dasatinib in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome (MDS) who failed conventional therapy. *Leuk Res* 2013;37:300–4.
- [193] Sokol L, Cripe L, Kantarjian H, et al. Randomized, dose-escalation study of the p38alpha MAPK inhibitor SCIO-469 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2013;27:977–80.
- [194] Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011;364(2):146–56.
- [195] Fenaux P, Rose C. Impact of iron overload in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev* 2009;23(Suppl 1):S15–9.
- [196] Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica* 2010;95(4):557–66.