

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 020/10

LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (À propos de 34 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/03/2010

PAR

Mlle. BIBI ILHAM

Née le 10 Juillet 1983 à Kenitra

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Syndromes myélodysplasiques - classification - cytogénétique
allogreffe moelle osseuse - agents déméthylants - érythropoïétine

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme. CHAOUKI SANA.....	JUGE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. RABHI SAMIRA.....	MEMBRES ASSOCIES
Professeur assistant de Médecine interne	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	
Professeur assistant de Hématologie	

Abréviations

AREB	anémie réfractaire avec excès de blastes
ARSC	anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne
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
ESA	agents stimulants érythropoïétine
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
OMS	organisation mondiale de sante
PNN	polynucléaires neutrophiles
SD	syndrome
SMD	syndrome myélodysplasique

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
PATIENTS ET METHODES.....	19
Recueil des données	20
Critères d'inclusion.....	20
Critères d'exclusion.....	21
Description de la fiche d'exploitation	21
Analyse statistique.....	23
RESULTATS.....	25
Données épidémiologiques	26
Données cliniques	30
Données biologiques	34
Classification	40
Cytogénétique	42
Score pronostique.....	43
Association SMD-maladies systémiques	44
Complications et évolution.....	45
Traitement.....	47
RESULTATS ANALYTIQUES.....	48
DISCUSSION	53
Epidémiologie.....	54
Les SMD et les substances toxiques	59
Diagnostic positif.....	60
Clinique	60

Biologique.....	62
Cytogénétique	65
Classification	73
SMD/SMP	82
Le score pronostic international.....	85
Association syndromes myélodysplasiques-maladies systémiques.....	86
Syndrome myélodysplasique de l'enfant.....	88
Traitement.....	91
Evolution et facteurs de risque.....	103
RECOMMANDATIONS	107
CONCLUSION	109
RESUME	111
ANNEXES.....	116
REFERENCES	127

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) désignent un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques, aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des trois lignées myéloïdes, se traduisant par une hématopoïèse inefficace, classiquement révélés par des cytopénie(s) et un risque augmenté de transformation en leucémie aiguë. Ces maladies touchent les sujets âgés: l'âge moyen de survenue des SMD est de 60 à 70 ans avec une légère prédominance masculine [1].

Les syndromes myélodysplasiques sont diagnostiqués par l'analyse quantitative et qualitative du sang et de la moelle, mettant en évidence des signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s) [2].

Les SMD sont classiquement répartis en plusieurs entités morphologiques selon la classification dite "FAB" (French-American-British), mais celle-ci est remise en cause grâce aux progrès des explorations cytogénétiques, bases de la nouvelle classification OMS (Organisation mondiale de la santé).

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits pour préciser ce risque grâce à la création de nouveaux index pronostiques (score pronostique IPSS, pour International Prognostic Scoring System) dans la perspective d'un choix thérapeutique.

Le traitement des syndromes myélodysplasiques, longtemps symptomatique, s'est amélioré ces dernières années, notamment grâce aux progrès de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo CSH), l'arrivée des agents hypométhylants (l'un d'entre eux, l'azacytidine, venant d'obtenir une AMM dans le traitement des SMD de haut risque en améliorant la survie), une meilleure reconnaissance de l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE, comportant l'EPO et la darbepoïétine) susceptibles d'améliorer la survie des SMD de faible risque avec anémie, l'arrivée de drogues « ciblées » comme le lenalidomide dans les

SMD avec délétion 5q et une meilleure connaissance de la surcharge en fer liée aux transfusions érythrocytaires et de sa prévention [3].

Nous rapportons un travail rétrospectif de 34 observations de SMD primaires colligés au sein du service de médecine interne CHU Hassan II Fès, dont l'objectif est d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de notre série, avec une revue de la littérature.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les syndromes myélodysplasiques (SMD), maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique, ont un phénotype associant des dysplasies et une apoptose excessive des précurseurs hématopoïétiques de la moelle. Ces syndromes évoluent vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 % des cas.

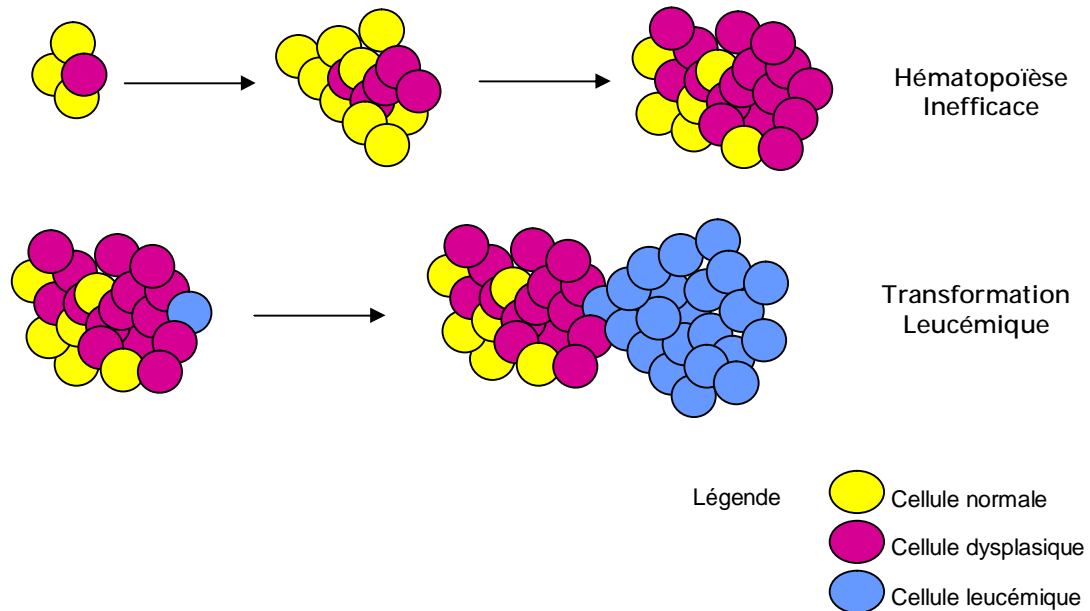


Figure1 : physiopathologie des syndromes myélodysplasiques.

Plusieurs événements rendent compte des anomalies rencontrées: un excès d'apoptose, des anomalies de la vascularisation et de l'environnement médullaire et la survenue d'anomalies cytogénétiques [6].

1. Apoptose intra médullaire :

1.1. Les voies de mort cellulaire normale :

La mort cellulaire physiologique est principalement une mort cellulaire programmée de type apoptose qui est soit dépendante, soit indépendante de l'activation de cystéine protéases ou caspases. La protéolyse des cibles de caspases induit le bourgeonnement de la membrane plasmique, la fragmentation nucléaire, la condensation de la chromatine et l'exposition des phosphatidylserine.

Les voies d'apoptose sont contrôlées, en amont de l'activation des caspases, par les protéines de la famille Bcl-2 localisées sur la membrane externe de la mitochondrie, du réticulum endoplasmique et du noyau. Les protéines anti-apoptotiques Bcl-2 ou Bcl-xL sont les gardiens de la fonction du réticulum endoplasmique et de l'intégrité de la mitochondrie (*figure 2*) [5].

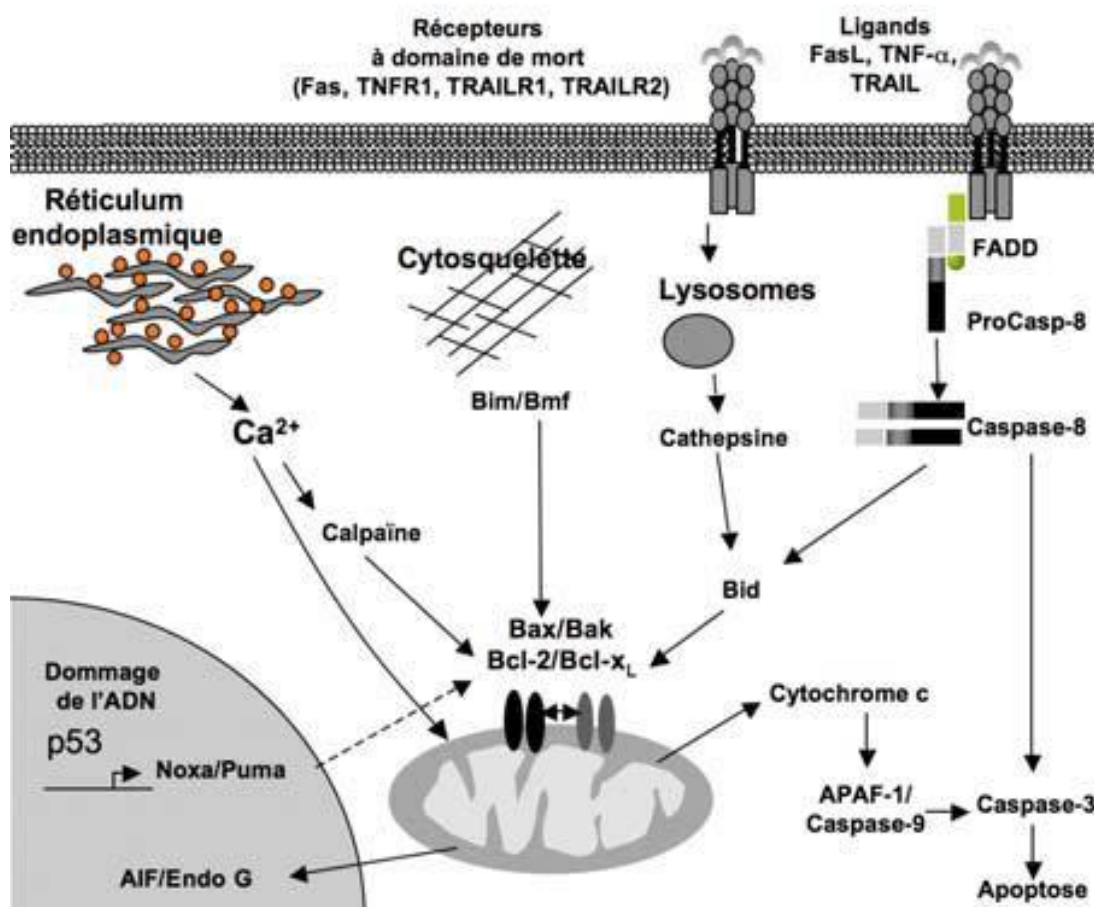


Figure 2 – Voies de signalisation de l'apoptose [5]

Au niveau de la mitochondrie, Bcl-2 ou Bcl-xL empêche l'oligomérisation des protéines pro-apoptotiques Bax et Bak ancrées dans cette membrane. L'inhibition de Bcl-2/Bcl-xL par activation des protéines à domaine BH3 unique (Bad, Bik, NOXA) ou l'activation directe de Bax/Bak par tBid Bim ou PUMA induit la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie, la libération dans le cytoplasme des protéines mitochondriales comme le cytochrome c qui active les caspases et d'autres médiateurs directs de la destruction du génome comme l'apoptosis-inducing factor (AIF) et l'endonucléase G.

L'intégrité de la chaîne respiratoire mitochondriale est nécessaire pour la survie de la cellule. L'interruption du transport des électrons génère des radicaux oxygénés qui induisent la peroxydation des lipides, des dommages des membranes internes, la libération des enzymes lysosomales qui hydrolysent les protéines, les acides nucléiques et les lipides.

La mort cellulaire est davantage liée à la perméabilisation de la membrane mitochondriale plutôt qu'à la seule activation des caspases. En effet, l'inhibition des caspases bloque la plupart des changements phénotypiques mais ne prévient pas la mort cellulaire qui peut se manifester par un processus d'autophagie ou de nécrose. Au niveau du réticulum endoplasmique, Bcl-2 régule l'homéostasie du Ca^{2+} . Dans des conditions de stress prolongé, le réticulum endoplasmique peut transmettre à la mitochondrie des signaux déclenchant l'apoptose via l'activation de caspases qui clivent des protéines réticulaires et la libération massive de Ca^{2+} .

Enfin l'implication du réticulum endoplasmique dans le contrôle de la mort cellulaire est confirmée *in vivo* chez la souris puisqu'un stress chimique du réticulum endoplasmique est capable d'induire la mort cellulaire sans dommage mitochondrial par relocalisation de la protéine pro-apoptotique Bim dans le réticulum endoplasmique et par activation de la caspase-12 (un paralogue de la

caspase-4 humaine). La Mitochondrie et le réticulum endoplasmique sont impliqués dans les voies d'apoptose dépendantes ou indépendantes de l'activation des caspases (figure 3).

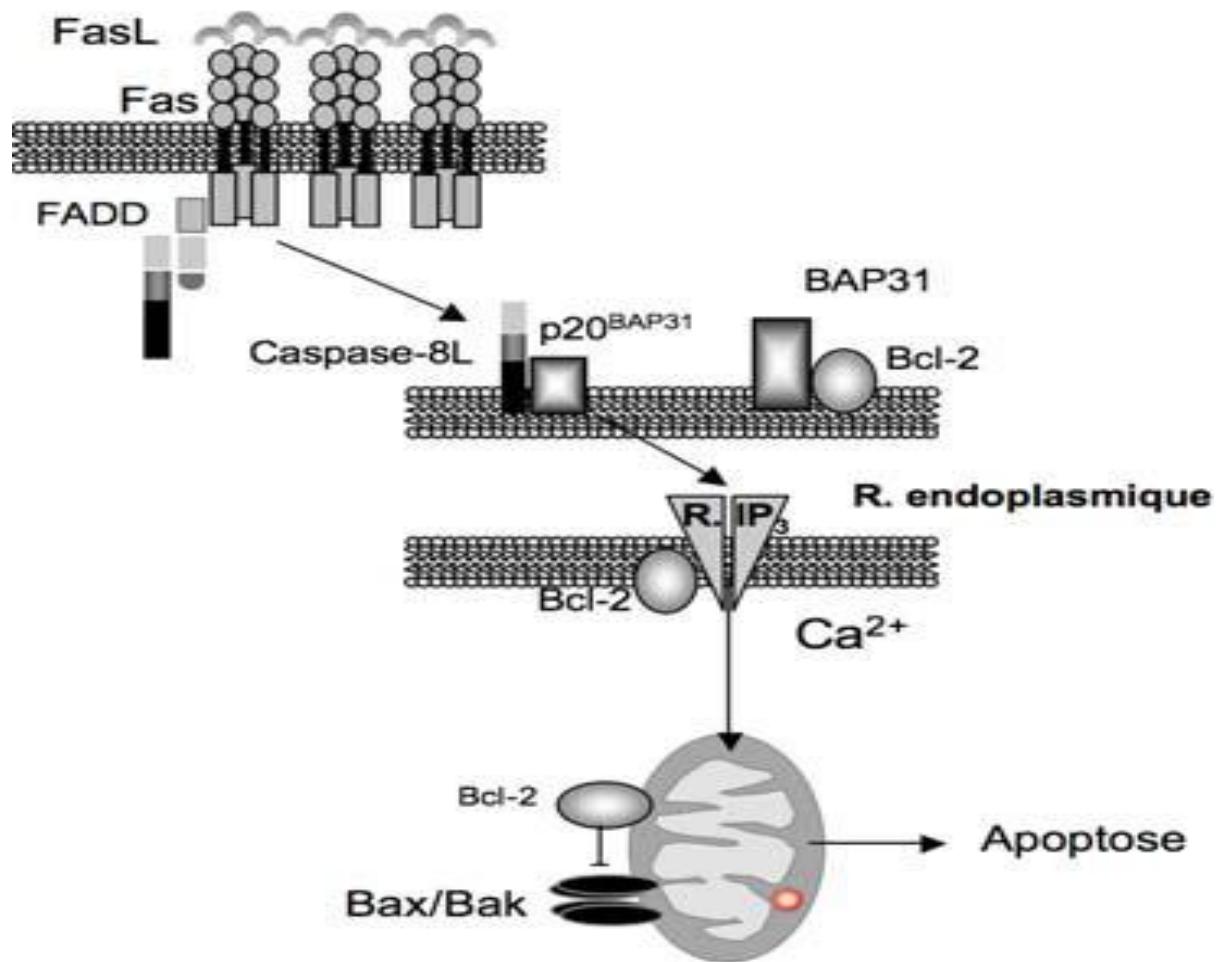


Figure 3 - : Voies de signalisation impliquées dans l'apoptose des précurseurs érythroïdes de SMD : Le récepteur Fas et son ligand sont surexprimés à la membrane des précurseurs érythroïdes et fonctionnellement actifs. Après activation, la protéine BAP31 qui réside dans le réticulum endoplasmique est clivée par une caspase et le calcium est mobilisé. L'augmentation de perméabilité de la membrane mitochondriale contribue au phénotype apoptotique. [5]

1.2. Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les SMD

L'apoptose est un mode de régulation négative de l'hématopoïèse normale. Ceci a été établi dans la lignée érythroïde. En effet, il a été montré que l'érythropoïèse est régulée dans la moelle par l'interaction entre Fas et son ligand qui déclenche une apoptose dépendante de caspases. De plus, une activation contrôlée des caspases est nécessaire à la différenciation érythroïde, monocytaire et mégacaryocytaire terminales et se produit sans apoptose.

L'hématopoïèse inefficace des SMD est en partie due à une apoptose accrue des précurseurs de la moelle, mise en évidence par plusieurs équipes depuis les années 1990. Cet excès d'apoptose est aussi observé lorsque les précurseurs érythroïdes sont obtenus en culture liquide à partir des progéniteurs immatures CD34+. Cette apoptose est dépendante de Fas et de l'interaction avec son ligand, les deux molécules étant surexprimées dans les progéniteurs immatures et matures, respectivement. Un excès de récepteur soluble pour Fas ou l'expression ectopique d'un mutant dominant négatif de FADD empêche la signalisation dépendante de Fas, l'activation de la caspase-8 et l'apoptose. De plus, l'expression d'un mutant de Bcl-2 ciblant le réticulum endoplasmique inhibe la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie induite lors d'une stimulation des cellules par un anticorps activateur de Fas.

Ces résultats confirment l'existence d'une signalisation spontanée de mort cellulaire en aval de Fas impliquant le réticulum endoplasmique et la mitochondrie dans les précurseurs érythroïdes de SMD. Compte tenu du rôle des caspases dans la différenciation érythroïde normale, il pourrait exister une relation entre activation excessive des caspases et anomalies de différenciation observées dans les SMD aussi bien dans la lignée érythroïde que dans la lignée mégacaryocytaire.

Dans les SMD, la surexpression de Fas et l'activation excessive des caspases

est corrélée avec un défaut de croissance des progéniteurs érythroïdes engagés de type BFU-E (pour burst forming unit-erythroid) et à un défaut d'acquisition des marqueurs érythroïdes (glycophorine A, β et γ -globines) [5].

2. les facteurs immunologiques :

Un dysfonctionnement du système immunitaire semble également jouer un rôle dans la physiopathologie des SMD. Les associations entre SMD et manifestations dysimmunitaires notamment avec des dermatoses neutrophiliques, la polyarthrite séronégative, la polychondrite atrophiante ou des vascularites sont classiques.

On note aussi fréquemment la présence d'auto anticorps ou de gammopathies monoclonales chez les patients atteints de SMD. Plusieurs études ont montré l'existence d'une expansion polyclonale des CD4 + et une expansion clonale ou oligoclonale des cellules T cytotoxiques (CD8 +) dans le sang et la moelle osseuse de patients présentant un SMD. Ces changements sont plus prononcés dans les SMD à faible risque, qui se caractérise par une diminution du nombre des cellules T régulatrices (CD4 +, CD25high, et FOXP3+) [8].

En accord avec ces observations, un traitement immunosuppresseur est parfois efficace chez les patients présentant un SMD à faible risque par atténuation de l'expansion clonale des cellules T.

3. Anomalies du microenvironnement médullaire:

Le stroma médullaire dérive d'une cellule souche mésenchymateuse capable de différenciation vasculaire, musculaire lisse, adipocytaire, chondrocytaire et réticulaire. L'hématopoïèse est régulée par les étroites relations existant entre les cellules hématopoïétiques et le microenvironnement médullaire. Les cellules hématopoïétiques adhèrent aux protéines de matrice extracellulaire et aux cellules

stromales. Celles-ci produisent des cytokines qui influencent la survie, la prolifération, la différenciation et la mobilisation des cellules hématopoïétiques. Le contact est assuré par des couples ligands-récepteurs comme VCAM-1 exprimé à la surface des cellules adhérentes et son récepteur l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) présente sur les progéniteurs immatures ou l'héparane-sulfate glycosaminoglycane exprimé sur les cellules stromales et le PECAM-1 (CD31) présent sur les progéniteurs CD34+ [9].

Les cellules du microenvironnement médullaire sont à l'origine de la production de cytokines impliquées dans la prolifération des cellules CD34+ normales comme le Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), le Stem Cell Factor (SCF) et la thrombopoïétine [6].

Le stroma médullaire des SMD a été très peu étudié. En culture à long terme des cellules adhérentes, le stroma des patients est capable de soutenir la croissance des cellules blastiques comme le stroma normal. Cependant, en culture la capacité du stroma des SMD à soutenir la prolifération de cellules CD34+ normales est variable : prolifération normale des cellules CD34+, prolifération normale entre J5 et J10 de la culture puis avortement de la culture entre J15 et J20 ou absence de prolifération.

Les cellules stromales des SMD secrèteraient des quantités augmentées de cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse (interleukine 1 ou IL-1, Tumor Necrosis Factor alpha ou TNF- α , Transforming Growth Factor bêta ou TGF- β et interféron gamma ou IFN- γ) qui participent à l'inhibition de la prolifération.

Enfin, il pourrait exister une diminution de la production des cytokines stimulatrices de l'hématopoïèse. Elle est inconstante et non corrélée au degré des cytopénies dans les stades évolués d'AREB [9].

4. Angiogénèse :

Des études récentes ont mis en évidence l'hypervascularisation de la moelle osseuse au cours des SMD (angiogénèse accrue), une hypothèse dit que l'augmentation compensatrice des facteurs pro-angiogéniques en réponse à la perte de la moelle osseuse observée au cours du vieillissement conduit à une prédisposition aux maladies néoplasiques comme les SMD.

L'équilibre entre les cytokines locales concurrentes est critique pour la détermination du développement d'un vaisseau sanguin au sein d'un tissu. Parmi ceux-ci, le tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)- également impliqué dans l'apoptose prématurée mentionnée ci-dessus - qui joue un rôle clé dans la régulation de l'angiogénèse. L'hématopoïèse semble être particulièrement vulnérable aux effets des facteurs angiogéniques, car la plupart de ces facteurs semblent être sécrétée par les cellules hématopoïétiques. Sur la base de cette hypothèse, les cellules endothéliales circulantes (CECs) et les précurseurs des cellules endothéliales (CEPs) ont été comparée chez des patients ayant un SMD et des donneurs sains. Les résultats ont montré que les CECs et les CEPs actives ont été significativement augmentés chez les SMD par rapport à l'âge témoin [7].

Selon ces données, l'utilisation des inhibiteurs de l'angiogénèse comme traitement des SMD peut améliorer la prise en charge thérapeutique de ces syndromes. Des thérapeutiques en cours d'évaluation ont pour cible l'angiogénèse comme les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

5. Anomalies génétiques

L'instabilité génomique observée dans les SMD se traduit par une instabilité chromosomique, une instabilité génique et par des modifications épigénétiques aberrantes de l'ADN. Il peut en résulter une perte d'hétérozygotie ou perte de

l'expression concomitante des 2 allèles d'un même gène, mécanisme classique d'oncogenèse.

5.1 Instabilité génétique

Les délétions des chromosomes 5, 7, 17 et 20 sont fréquentes. La délétion du bras long du chromosome 7 et la monosomie 7 ont une valeur pronostique péjorative. Les délétions interstitielles du bras long du chromosome 5 [del (5q)] représentent 12 % des anomalies cytogénétiques des SMD et 40 % des anomalies cytogénétiques SMD et LAM secondaires à une chimiothérapie ou à une radiothérapie. La classification OMS identifie 8 sous-types de SMD et le pronostic repose sur la mise en évidence des anomalies chromosomiques au caryotype médullaire. Cependant, 50 % des patients avec un SMD de faible risque n'ont pas d'anomalies caryotypiques en cytogénétique conventionnelle.

Les pertes d'hétérozygotie d'un gène peuvent être dues à des délétions, mutations, ou modifications épigénétiques de la chromatine telles que l'hyperméthylation de l'ADN du promoteur de ce gène dont la transcription est alors éteinte.[5]

5.2 Du chromosome aux gènes

Les anomalies du bras long du chromosome 5 donne deux entités cliniques : le syndrome 5q- indolent, caractérisé par une anémie et une dépendance aux transfusions de globules rouges, la présence de mégacaryocytes hypolobés, un faible de risque de transformation et les SMD avec excès de blastes ou LAM avec del(5q) de pronostic défavorable. Cette observation suggère un effet d'haploinsuffisance, c'est-à-dire que l'expression d'une seule copie est suffisante pour qu'apparaisse le phénotype caractéristique du syndrome.[5]

		MDS débutant	Progression	
Deletion	5q- deletion	RPS14, SPARC	CTNNA1, EGR1	Ebert, 2008, Pelagatti, 2007
	20q deletion	?		Liu 2007, Joslin 2007
	-7, del7q del4q24	TET2 ~20%	FZD9 ?	Hofman 2001 Jiang, 2008 Viguié, 2005, Delhommeau 2009
Amplification	Trisomy 8		c-MYC	Diaz, 1985
	11q23 3q26		MLL EVI-1	Kobayashi, 1993 Dreyfus, 1995
Mutation	(1p13) 21q22 17p	AML1/RUNX1 c-ter*	N-Ras* AML1/RUNX1 n-ter* TP53*	Paquette, 1993, Padua, 1995 Imai, 2000; Harada, 2003 Fenaux, 1991
	11q	NPM-1*(rare) CBL* (LMMC)	FLT3-ITD (rare)	Zang, 2007, Yamamoto, 2001 Dunbar, 2008
Translocation	t(3;5)(q25.1;q34)	NPM-MLF1		Yoneda-Kato, 1996
	t(2;11)(q31;p15)	NUP98-HoxD13		Raza-Egilmez, 1998
	t(5;12)(q33;p13)	TEL-PDGFRB		Golub, 1994
	t(3;21)(q26;q22)		AML1-MDS1/EVI1	Nucifora, 1994

Tableau1: Principales anomalies génétiques dans les SMD[111]

6- Mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques

Les tableaux et figures suivantes résument les mécanismes physiopathologiques, ainsi que les cibles thérapeutiques.

Tableau2 : mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques.[8]

Mécanisme physiopathologique	Type de SMD	Thérapeutique
Apoptose	Faible risque	Bortezomib, anti-TNF, thalidomide, lénalidomide
Hématopoïèse inefficace	Faible risque	EPO, G-CSF
Angiogenèse	Faible risque	Thalidomide, lénalidomide, arsenic, inhibiteurs VEGF (RTK)
Réponse immune anormale	Faible risque	Immunosuppresseurs (thymoglobuline, cyclosporine)
Hyperméthylation	Haut risque	Agents hypométhylants (5-azacytidine, décitabine)
Acétylation des histones	Tous types	Inhibiteurs des histones déacétylases (acide valproïque, phényle-butyrates, SAHA)
Mutations de ras	Haut risque	Inhibiteurs de la farnésyl-transférase (tipifarnib)
Activation d'AKT/mTOR	Tous types	Rapamycine, RAD001
Prolifération clonale	Haut risque	Agents cytotoxiques, greffe de moelle

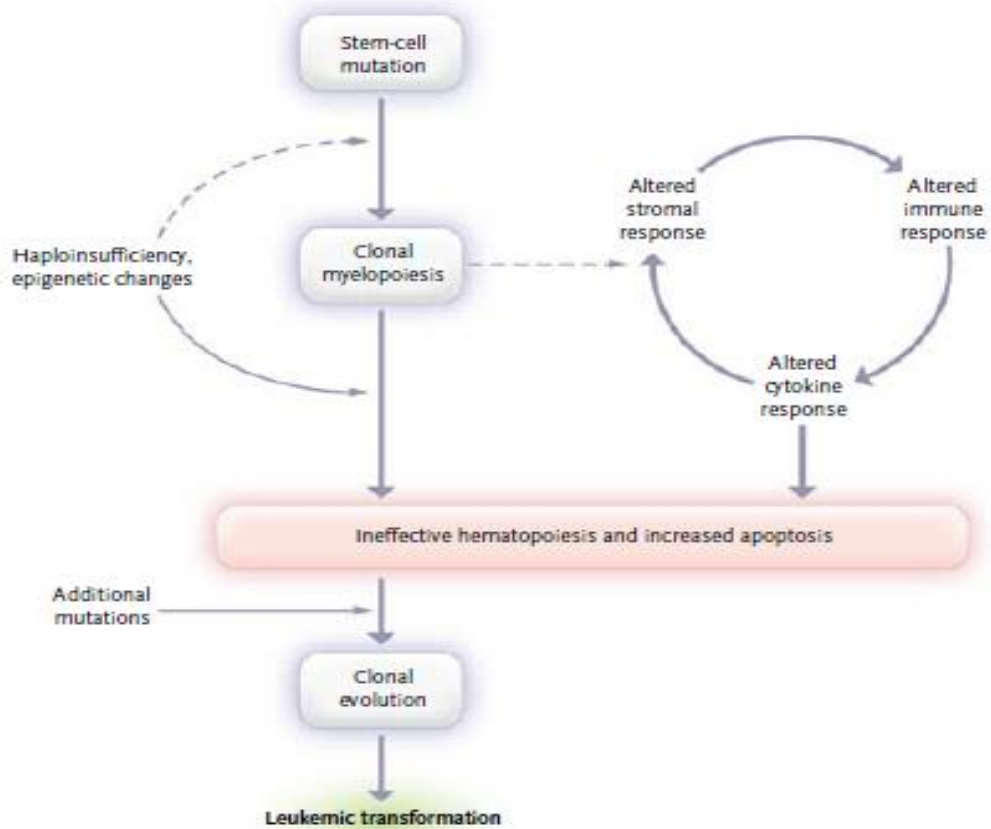


Figure 4 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SMD [4]

PATIENTS ET

METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 7 ans de janvier 2003 à décembre 2009 réalisée au sein du service de médecine interne (Mme le professeur W. BONO), du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès.

I. Recueil des données

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre du service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES, suivis pour un syndrome myélodysplasique. 34 observations sont étudiées et analysées. Les dossiers incomplets ou inexploitablement sont systématiquement exclus de l'étude.

II. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients :

- dont l'âge était supérieur à 15 ans ;
- ayant consulté au CHU HASSAN II de Fès ;
- entre janvier 2003 et décembre 2009 ;
- et chez qui la confrontation clinico-cytologique a permis de conclure au diagnostic du syndrome myélodysplasique, répondant aux critères diagnostiques de l'OMS de 2008: le nombre de cytopénies périphériques, pourcentage de blastes circulants et médullaires, ≥ 10 % d'éléments dysplasiques dans une ou plusieurs lignées, la présence de sidéroblastes en couronne (> 15 %), la présence éventuelle de corps d'Auer et d'une anomalie cytogénétique la délétion 5q isolée.

III. Critères d'exclusion

Les myélodysplasies secondaires à une chimiothérapie sont exclus de l'étude

IV. Description de la fiche d'exploitation [voir annexe1]

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation pour étudier :

1- Les Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques générales comprenaient l'identité, l'âge à l'hospitalisation, le sexe, la profession et l'origine géographique.

2- les Antécédents :

Nous avons précisé dans les antécédents :

- Une chimiothérapie antérieure ou d'irradiation, la notion d'exposition aux toxiques et particulièrement les insecticides, le benzène et les dérivés pétrolés.
- Antécédents de maladie auto-immune.

3-Histoire de la maladie :

Nous avons précisé la date de début de la symptomatologie, le délai entre les premiers symptômes et la première consultation, le délai entre la consultation et le diagnostic et les signes révélateurs de la maladie.

4- l'Examen clinique à l'admission :

A l'examen clinique, nous avons recherché un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, un syndrome infectieux et un syndrome tumoral.

5- le Bilan biologique:

5-1 NFS :

Tous les éléments de la NFS ont été précisés :

Le taux de l'hémoglobine [Hb], le volume globulaire moyen [VGM], le taux des globules blancs [GB], les polynucléaires neutrophiles [PNN], les lymphocytes, les monocytes, les basophiles, les éosinophiles, le taux de réticulocytes et le pourcentage de blastes périphériques.

Nous avons complété le bilan par l'étude du frottis sanguin.

5-2 Le Myélogramme :

Nous avons étudié la richesse médullaire, la présence de dysérythropoïèse, de dysmégacaryopoïèse, de dysgranulopoïèse et le taux de blastes médullaires.

5-3 Etude cytogénétique :

Elle comprenait un caryotype constitutionnel ou médullaire à la recherche d'anomalies chromosomiques caractéristiques, quand cela était possible.

6-Classification

Nous avons classé nos malades selon l'ancienne [annexe 4] et la nouvelle classification de l'OMS de 2008 [annexe 5].

7-Score pronostique :

Nous avons calculé le score IPSS [annexe 2] chez les malades ayant bénéficié d'un caryotype médullaire et nous l'avons estimé chez les patients qui n'ont pas pu en bénéficier.

8-Traitement

Nous avons précisé selon le niveau de risque calculé pour chaque patient:

Les traitements symptomatiques: le support transfusionnel, la surcharge en fer secondaire et les infections.

Les traitements de fonds: Les chimiothérapies administrées et leurs doses, en précisant les différents protocoles.

9-Evolution

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de déceler:

- La réponse aux traitements et leurs effets secondaires
- Les complications de la maladie: besoins transfusionnels et leur fréquence, l'hémochromatose secondaire, les complications hémorragiques et leurs sévérités, les complications infectieuses
- Les malades qui ont eu une transformation aiguë,
- La survenue du décès en précisant les circonstances
- Et le nombre de perdus de vue.

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.5.1). Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients. Pour les variables quantitatives, nous avons calculé les moyennes et écarts-type, minimum et maximum et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Ensuite, une analyse univariée a été faite pour comparer les différents types de la classification OMS 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 Khi2, test de Student, ANOVA) en fonction de la nature des variables à comparer.

Pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

Cette étude a eu lieu en collaboration avec le Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès dirigé par le Pr NEJJARI que nous remercions ici de son aide.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

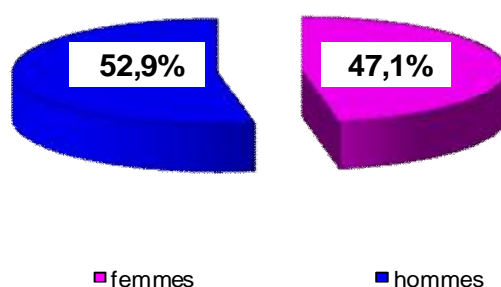
1-L'âge et le sexe :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 34 observations de SMD. L'âge moyen de nos patients est de 53,38 ans [20-87]. 14 cas (42,4%) étaient âgés de plus de 60 ans.

Tableau 3: Répartition du nombre des cas selon la tranche d'âge.

Age	total	Femme	Homme	Pourcentage
<40 ans	8	4	4	23,52%
40-60	12	7	5	35,28%
> 60 ans	14	5	9	41,2%

Nous notons une légère prédominance masculine avec 16 femmes soit (47,1%) et 18 hommes soit (52,9%). Le sex-ratio homme\ femme est de 1,12.

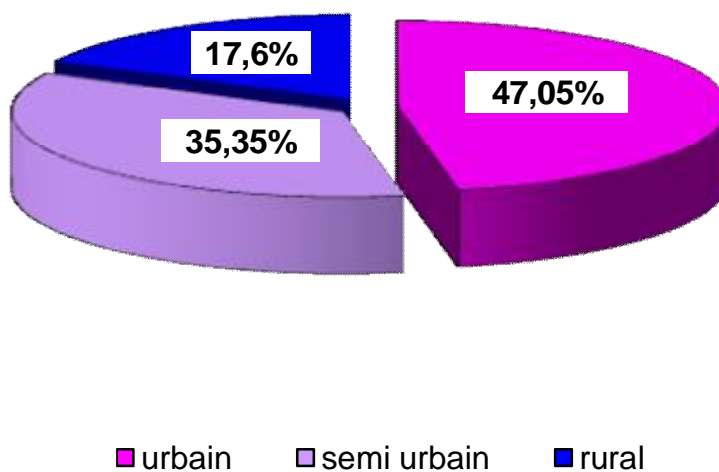


Graphique 1 : répartition selon le sexe.

2-Origine géographique:

Nous nous sommes intéressés au milieu d'origine et de résidence de nos patients afin de déterminer le profil démographique de nos patients.

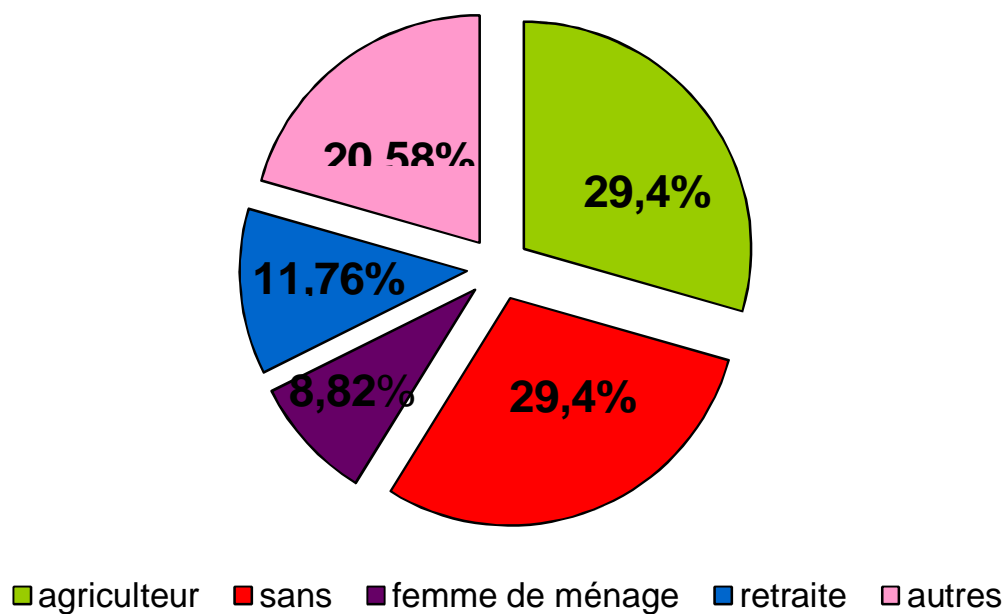
La moitié des malades environ (47%), vivaient dans un milieu urbain, 35% en semi urbain et 17,6% étaient en milieu rural.



Graphique 2 : répartition selon l'origine démographique.

3-Profession :

29,41% (n=10) malades sont des agriculteurs avec la notion d'exposition aux insecticides et aux pesticides chez 100% de ces malades.



Graphique 3 : répartition des malades selon la profession.

4. Admission

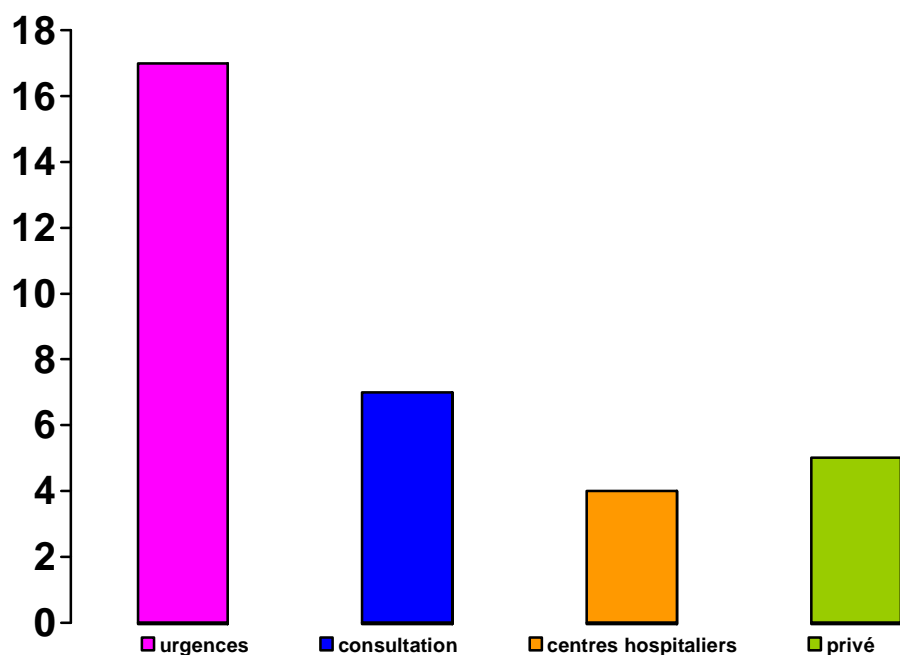
1-4 Le délai avant le diagnostic :

Le délai médian entre le début des symptômes et la consultation était de 2 mois [3j-1an].

Le délai médian entre la consultation et le diagnostic était de 4 mois [5j-3ans].

2-4 Mode d'admission :

50% (n=17) de nos malades étaient hospitalisés en médecine interne par le biais des urgences, 23,5% (n=8) par le biais de la consultation, 11,76% (n=4) référés par les Centres Hospitaliers Régionaux (Meknès, Nador..) et 14,7% (n=5) étaient adressés par des médecins exerçant au privé.



Graphique 4 : Répartition des cas selon le mode d'admission.

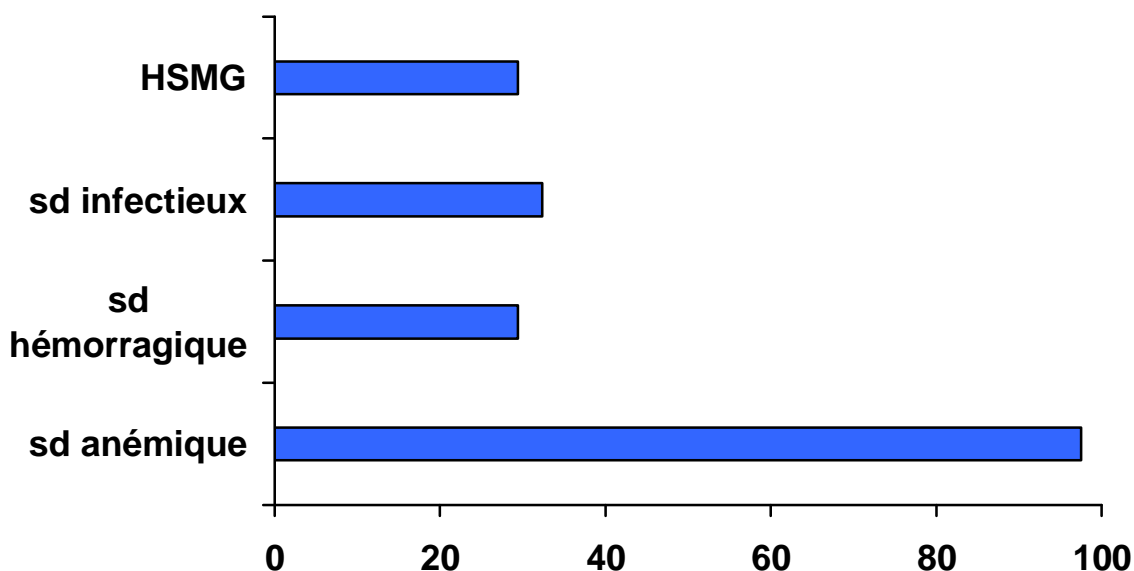
II. Données cliniques :

1-les antécédents :

L'interrogatoire avait révélé dans 27,3% cas (n=10) la notion d'exposition aux insecticides et aux pesticides. Chez une patiente, l'antécédent de la maladie cœliaque et le diabète type II chez une autre patiente. L'antécédent de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie n'a été retrouvé chez aucun patient.

2- Manifestations cliniques:

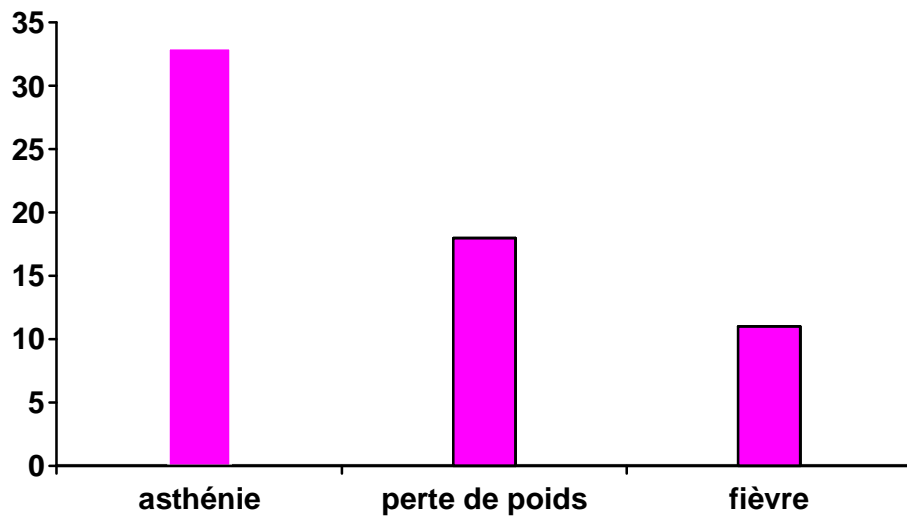
Les principales manifestations cliniques de nos malades sont le syndrome anémique retrouvé dans 97,5% des cas (n=33), le syndrome hémorragique dans 29,4% des cas (n=10), le syndrome infectieux dans 32,35% (n=11) et l'hépatosplénomégalie dans 29,4% des cas (n=10).



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

2.1 Les signes généraux :

L'asthénie est rapportée chez 97,05% des patients (n= 33). L'amaigrissement est rapporté chez 52,9% des patients (n= 18). La fièvre est présente au moment du diagnostic dans 32,3% (n=11) des cas.



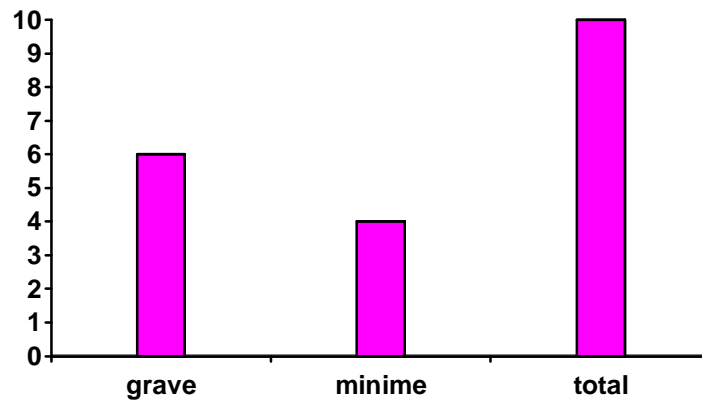
Graphique 6 : répartition des cas selon les signes généraux.

2.2 Le syndrome anémique:

Dans notre série, 97,5% (n=33) de nos malades avaient un syndrome anémique associant une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie, une dyspnée à l'effort et un souffle cardiaque. Le syndrome anémique était isolé dans 26,47% (n=9) des cas.

2.3 Le syndrome hémorragique:

Le syndrome hémorragique fait de purpura, épistaxis et gingivorragie était présent chez 29,4% (n=10) des malades. Il était grave (purpura et épistaxis de grande abondance) chez 17,64% (n=6) des cas et modéré (gingivorragie et épistaxis de faible abondance) chez 11,76% (n=4).



Graphique7 : nombre de cas avec un syndrome hémorragique selon la gravité.

2.4 Le syndrome infectieux

Le syndrome infectieux est fait de fièvre, frissons et des signes d'appel selon le site infectieux : brûlures mictionnelles, toux productive, diarrhée....

Il était présent chez 32,3% (n=11) des cas.

Le syndrome infectieux était grave (fièvre à 40, AEG) dans 20,6% (n=7) des cas et modéré (fièvres à 38) dans 11,7% (n=4) des cas.



Graphique 8 : nombre de cas avec syndrome infectieux selon la gravité.

2.5. L'hépatosplénomégalie :

La splénomégalie (SMG) était présente dans 29,58% (n=10) des cas. Elle était associée à l'hépatomégalie dans 8,82% (n=3) des cas.

2.6. Les associations syndromiques :

Le syndrome anémique est la manifestation clinique la plus fréquente des SMD dans notre série, il était isolé dans 26,47% (n=9) des cas et associé aux autres syndromes dans 70,58% (n=24).

Les syndromes hémorragiques et infectieux n'étaient jamais isolés dans notre série, ils étaient toujours associés aux autres signes cliniques.

On note la présence de tous les syndromes dans 2,94% (n=1) des cas.

Tableau 4 : les différentes manifestations cliniques des SMD.

Les manifestations cliniques	Isolé	Associé	total
Le syndrome anémique	9 (26,47%)	24 (70,58%)	33 (97,5%)
Le syndrome hémorragique	0	10 (29,4%)	10 (29,4%)
Le syndrome infectieux	0	11(32,3%)	11 (32,3%)
L'hépatosplénomégalie	1 (2,94%)	9 (26,4%)	10 (29,4%)

III. Données biologiques :

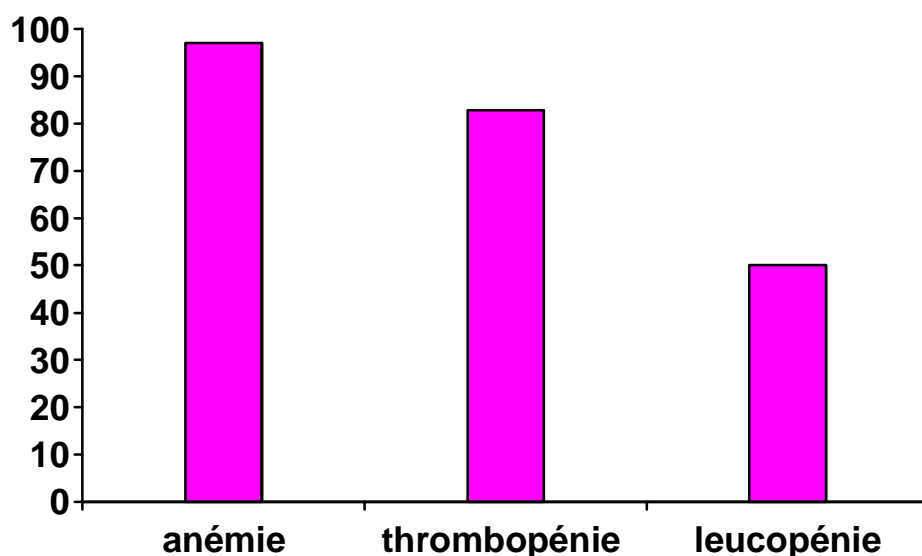
1-NFS :

Dans notre série, 97,05% (n=33) des malades avaient une anémie, le taux moyen de l'hémoglobine était de 5,81g/dl [2,89-12,6].

L'anémie était normocytaire dans 52,9% (n=18) des cas, macrocytaire dans 38,23% des cas (n=13) et microcytaire dans 11,76% des cas (n=4). Le taux moyen du VGM est de 93,95fl [114-70,6].

Dans 94,1% des cas (n=32), l'anémie était arégénérative avec un taux de réticulocytes très bas arrivant jusqu'à 1500/mm³. 50% des malades avaient une leucopénie (n=17). Le taux moyen des leucocytes était de 4010/ mm³ [700-7500].

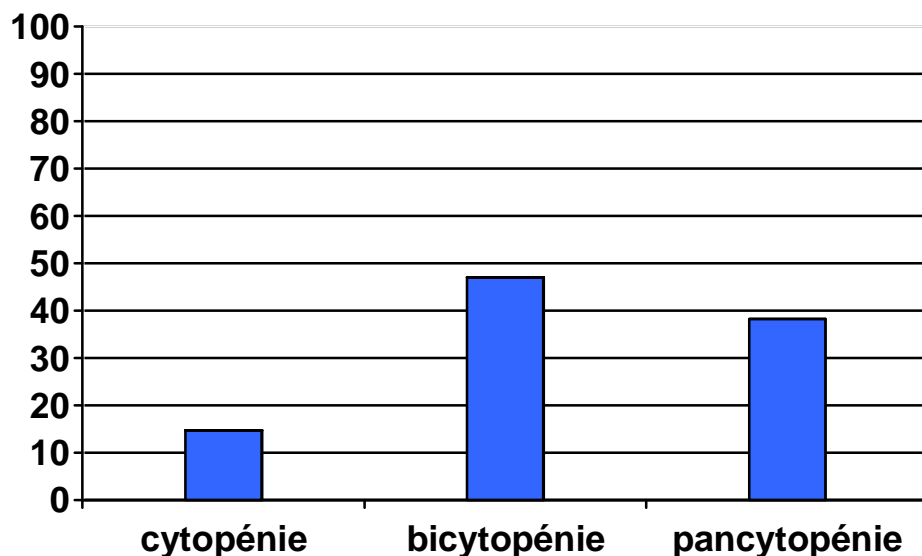
La thrombopénie est retrouvée chez 82,35% de nos malades (n=28). Seul 17,65% des malades (n=6) avaient un taux de plaquettes normal, 61% des malades (n=21) avaient un taux de plaquettes inférieur à 100.000/mm³.



Graphique 9 : pourcentage des cytopénies.

Dans 14,72% (n=5) des cas l'anémie était isolée. La bicytopénie était retrouvée dans 47,05% (n=16) des cas : l'anémie + la thrombopénie dans 35,3% (n=12),

anémie+leucopénie dans 8,82% (n=3) et la thrombopénie+ la leucopénie dans 2,94% (n=1) des cas. La pancytopénie était retrouvée dans 38,23% (n=13) des cas.



Graphique 10: répartition des cas selon le nombre de cytopénie.

L'étude du frottis sanguin (image1), réalisé dans 35,3% des cas (n=12), avait montré des signes de dysplasie : anisocytose, poïkilocytose, plaquettes géantes, dégranulation, anomalies morphologiques des polynucléaires etc....

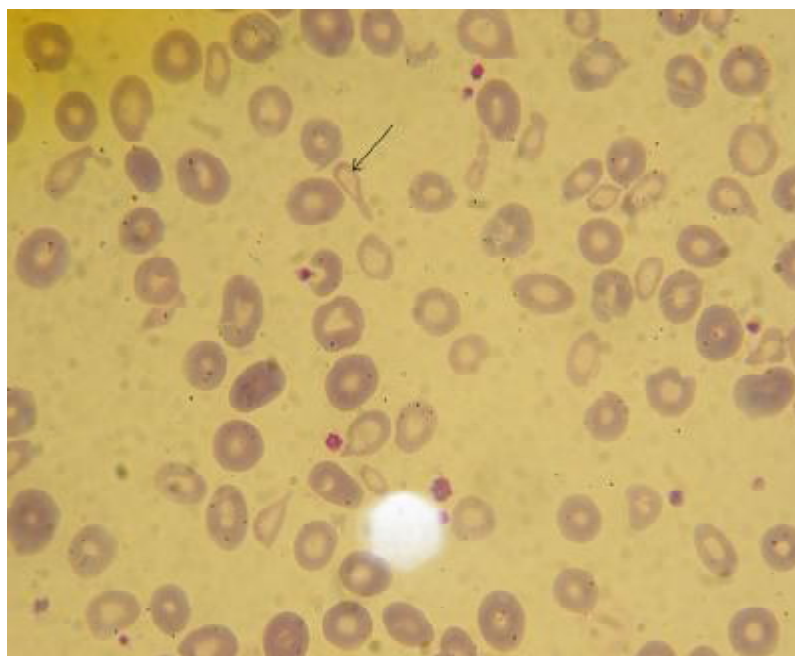


Image 1 : frottis sanguin qui montre une anisopoïkilocytose avec présence de dacryocytes.

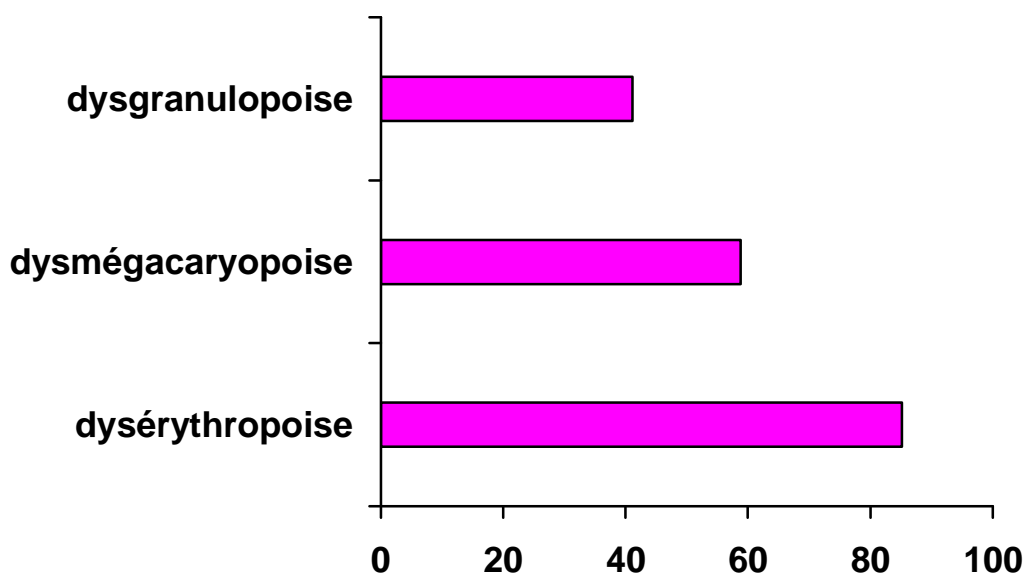
2-Le myélogramme :

Le myélogramme était réalisé chez tous les malades et avait permis de poser le diagnostic de SMD dans 70,5% des cas (n=24). Dans les cas où la ponction sternale était blanche, le diagnostic a été posé par la biopsie ostéo-médullaire correspondant à 29,5% de nos malades (n=10)

Les anomalies morphologiques étaient présentes chez tous les malades et intéressent une ou plusieurs lignées (dysérythropoïèse, dysmégacaryopoïèse, dysgranulopoïèse).

Les signes de dysplasie sont représentés par un gigantisme cellulaire, asynchronisme de maturation, dédoublement nucléaire, nombreuses images de mitoses, ponctuations basophiles...

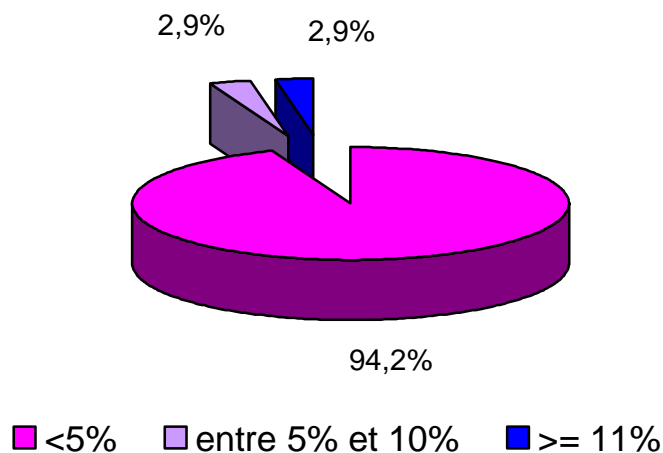
La lignée érythroblastique était touchée dans 85,2% des cas (image 3), la lignée granulocytaire dans 41,17% des cas et les mégacaryocytes dans 58,8% des cas (image 2 et 4).



Graphique 11: répartition des cas selon la lignée touchée.

Le taux moyen des blastes médullaires était d'environ 2,12% [0-11]. 94,1% de

nos malades (n=32) avaient un taux de blastes inférieur à 5%.



Graphique12 : répartition des cas selon le nombre de blastes médullaires.

Nous rapportons ci-dessous l'observation d'un patient dont le résultat du myélogramme était en faveur d'une érythroblastopénie sévère et qui a développé ensuite un SMD.

Observation :

Il s'agit de Mr A.H âgé de 38 ans, agriculteur de profession, sans antécédents pathologiques notables, qui présentait à son admission un syndrome anémique avec altération de l'état général. Le bilan biologique a objectivé : NFS : anémie à 6,8 g/dl normochrome normocytaire arégénérative. Le taux de plaquettes et de leucocytes était normal. Le myélogramme réalisé était en faveur d'une érythroblastopénie sévère. La BOM était en faveur du syndrome myélodysplasique versus anémie réfractaire. Le caryotype médullaire n'a pas été réalisé par manque de moyens ainsi nous n'avons pas pu calculer le score IPSS. Le patient a bénéficié comme traitement de transfusions itératives de culots globulaires phénotypés. L'évolution a été marquée par une séroconversion VIH et le patient a été mis sous trithérapie. Par ailleurs, nous avons constaté une diminution des besoins transfusionnels chez ce patient.

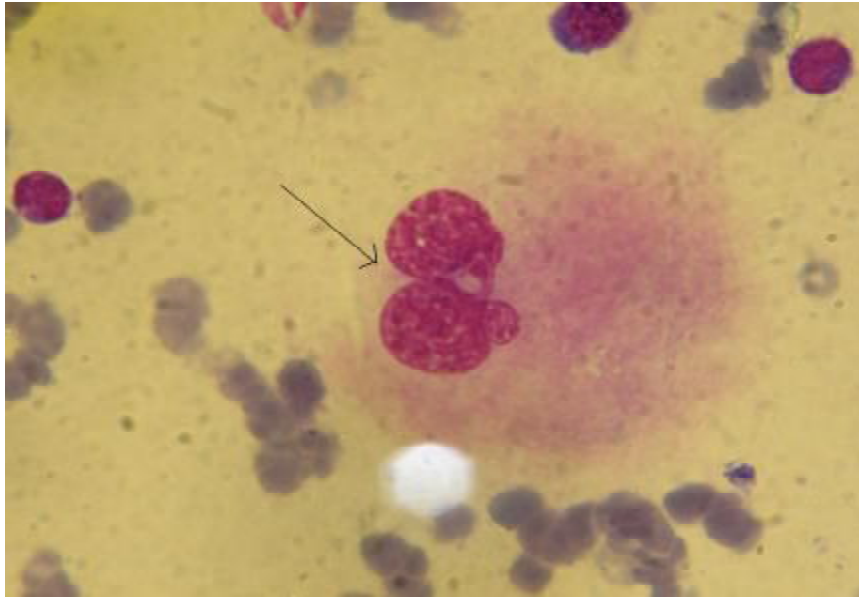


Image 2 : myélogramme qui montre un mégacaryocyte dysplasique avec noyau bilobé.

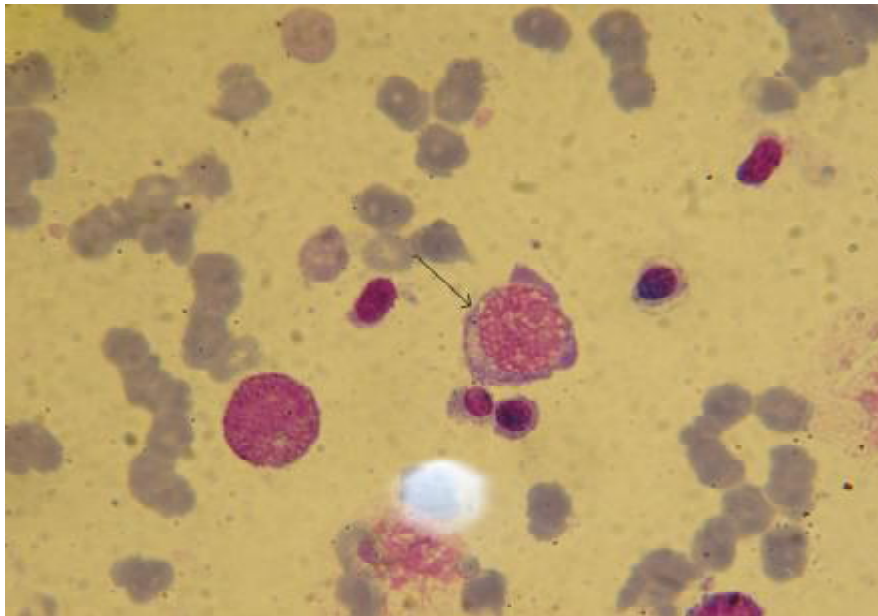


Image 3 : frottis médullaire qui montre des érythroblastes dysplasiques avec chromatine perlée et cytoplasme feuilleté.

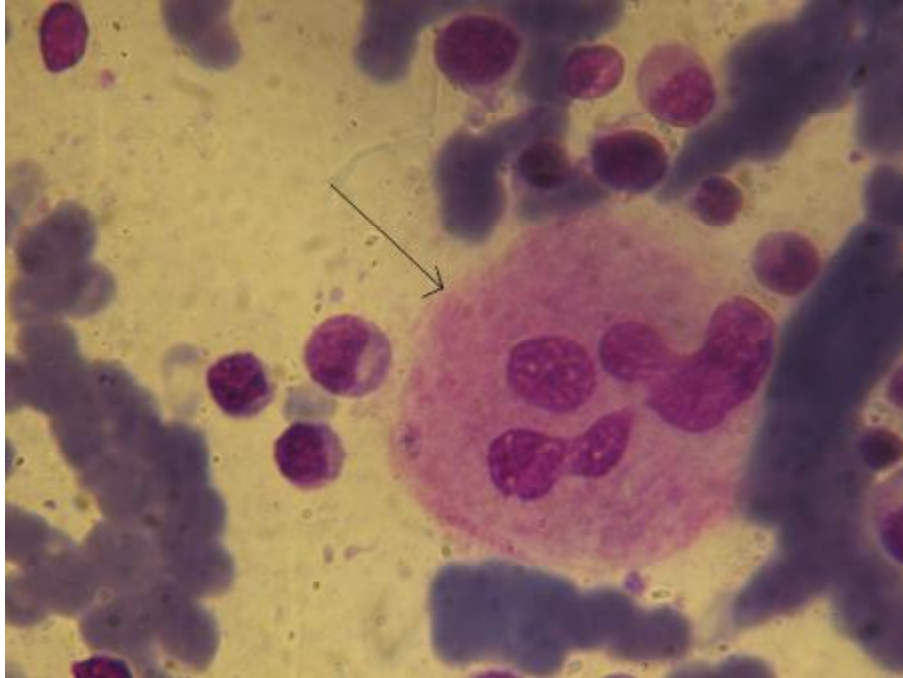


Image 4 : myélogramme qui montre mégacaryocyte dysplasique à noyau hyper segmenté

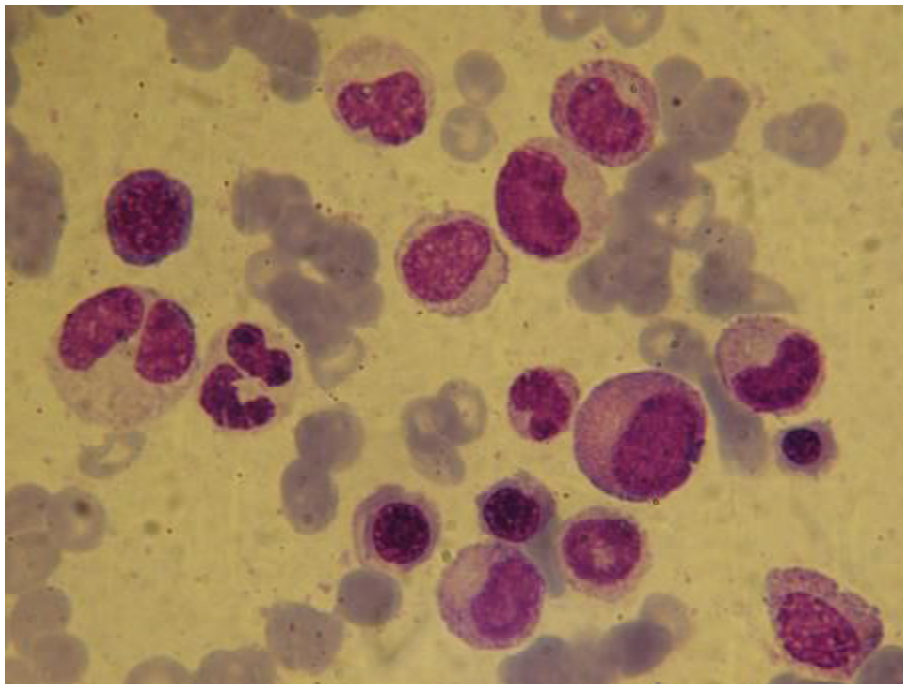


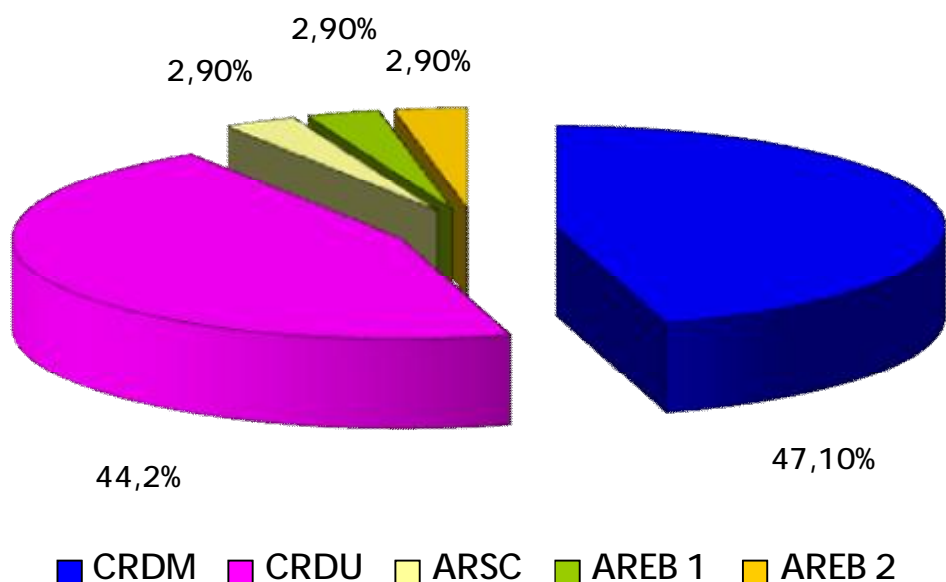
Image 5: myélogramme qui montre des métamyélocytes et des myélocytes dégranulées.

IV- Classification : [annexe 5]

Selon la nouvelle classification de l'OMS de 2008 des SMD, 47,1% des cas (n=16) sont des cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM).

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU) représentent 44,2% (n=15): l'anémie réfractaire dans 41,17% des cas (n=14) et la thrombopénie réfractaire dans 2,9% (n=1) des cas.

L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC), l'anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1) et l'anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 (AREB 2) représente chacune 2,9%.



Graphique 13 : répartition des cas selon la classification

Tableau5 : récapitulatif des caractéristiques clinico-biologiques de nos patients.

Caractéristiques de nos patients	Nombre de cas (%)
Nombre total des patients	34 (100)
Age moyen	53,38 [20-87]
<40 ans	8 (23,52)
40-60	12 (35,28)
>60 ans	14 (41,2)
Sexe	
Femmes	16 (47,1)
Hommes	18 (52,9)
Hb (g/dl)	
>10	1(2,9)
<10	33(97,1)
PNN (e/ mm ³)	
>1800	15(44,1)
<1800	19(55,9)
Plaquette (e/ mm ³)	
>100000	13(39)
<100000	21(61)
Nombre de cytopénie	
0	0
1	5 (14,72)
2	16 (47,05)
3	13 (38,23)
Blastes médullaires	
<5	32 (94)
5-10	1 (2,94)
11-19	1 (2,94)
Classification OMS	
CRDU	15(44,1)
CRDM	16 (47,1)
ARSC	1 (2,9)
AREB-1	1 (2,9)
AREB-2	1 (2,9)

V- Cytogénétique :

L'étude cytogénétique a été réalisée chez 4 patients. Le caryotype médullaire était normal chez 2 patients, une délétion du bras court du chromosome 12 dans un cas et une monosomie 7 chez un patient dont nous rapportons l'observation ci-dessous et

Observation :

Il s'agit de Mr. F.M, âgé de 59 ans hospitalisé au sein du service de médecine interne pour le bilan étiologique d'une pancytopénie sans syndrome tumoral associé. La NFS a objectivé : une anémie à 4g/dl normo chrome macrocytaire arégénérative, une neutropénie à 792 éléments/mm³ et une thrombopénie à 96000 éléments/mm³.

La ponction sternale a montré une moelle hypercellulaire avec signes de dysplasie de la lignée érythroblastique, granulocytaire et mégacaryocytaire. La biopsie ostéomédullaire (BOM) était en faveur d'un syndrome myélodysplasique versus CRDM.

Le caryotype médullaire a objectivé une monosomie 7 et une formule chromosomique 45, xy,-7[20/20]. L'IPSS= 1,5.

Le patient a bénéficié d'un traitement symptomatique comportant des supports transfusionnels à la demande, un traitement chélateur du fer (Exjade®) en fonction du taux de ferritinémie et des injections d'érythropoïétine en sous-cutané.

Le patient était candidat pour greffe allogénique de moelle osseuse mais il est décédé aux urgences du CHU par hémorragie cérébrale.

VI. Score pronostic IPSS : [annexe2]

Vue le manque de caryotype chez la plupart de nos malades, le calcul de l'IPSS a été réalisé que chez les malades qui avaient un caryotype.

Pour le patient qui avait une monosomie 7, son IPSS était à 1,5 équivalent à un SMD à haut risque.

Pour le malade qui avait une délétion du bras court du chromosome 12, son IPSS=1 équivalent à un SMD à faible risque.

Pour les 2 patients avec caryotype normal, leurs IPSS était à 0, donc ils avaient un bon pronostic : il s'agit de SMD à faible 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.

Nous avons considéré par défaut les patients avec un IPSS faible ou intermédiaire 1 comme un SMD à faible risque même si on ne dispose pas de caryotype.

Au total :

Tableau 6 : le score IPSS selon le type de la classification OMS.

Score IPSS	Nombre de malades	CRDU	CRDM	AREB1	AREB2	ARSC
Faible (0)	15(44%)	14	0	0	0	1
Intermédiaire 1 (0,5 ou 1)	18(53%)	1	16	1	0	0
Intermédiaire 2 (1,5 ou 2)	1(3%)	0	0	0	1	0
Elevé (>2)	0	0	0	0	0	0

VII. Association SMD et maladie auto-immune :

L'association SMD et maladie auto-immune n'est pas fortuite, plusieurs auteurs ont rapporté cette association. Dans notre série, un seul cas est rapporté avec association SMD et maladie cœliaque.

Observation :

Il s'agit de Mme G.S, âgée de 24 ans, ayant comme antécédents une maladie cœliaque qui présentait à son admission au service un syndrome anémique, une SMG et une fièvre à 39° avec altération de l'état général.

Le bilan biologique a objectivé : NFS : anémie à 2,89g/dl normochrome normocytaire arégénérative. Le taux de plaquettes était normal 394000 éléments/mm³ ainsi que le taux des leucocytes : 4000 éléments/mm³. PNN= 1280 éléments/mm³, blastes sanguines= 0%.

Le myélogramme a objectivé une moelle très riche avec des signes d'hyperplasie érythroïde. La coloration de perls avait mis en évidence la présence de 20% d'érythroblastes en couronne confirmant le diagnostic de SMD type anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne. Blastes médullaires=0%.

Le score IPSS était de bas grade en dehors des données du caryotype médullaire.

La patiente a bénéficié comme traitement de transfusions itératives de sang phénotypé à la demande.

L'évolution était marquée par le développement d'une hémochromatose secondaire post transfusionnelle pour lequel la patiente a été mise sous chélateur de fer.

VIII. Evolution et complications :

Le suivi régulier de nos patients a permis de déceler des complications que ce soient lors des hospitalisations ou en ambulatoire.

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes et principalement les infections urinaires dans 55,8% des cas, suivies des infections pulmonaires puis les infections ORL.

Les complications hémorragiques sont retrouvées chez 8,9% des cas: hémorragie cérébrale, hématome de l'avant bras et l'hémorragie rétinienne chacune dans 2,9% des cas.

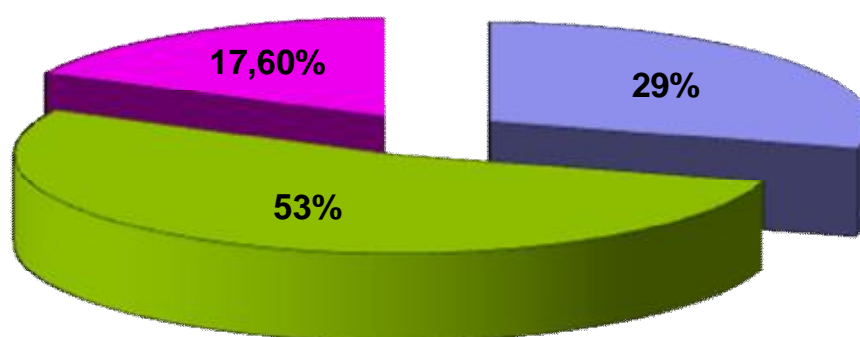
L'hémochromatose secondaire, conséquence des transfusions itératives est retrouvée chez 26% des malades pour laquelle ils ont été mis sous chélateurs de fer.

On note 3 cas de transformation en leucémie aiguë (2 femme et un homme) le 1^{er} cas avait une anémie réfractaire avec excès de blastes type 2, le 2^{ème} cas avait une anémie réfractaire et le 3^{ème} cas avait une CRDM.

Tableau 7: les différentes complications rencontrées dans notre série

Classification OMS	Nombre de patients	Complications			
		Infectieuses	hémorragiques	hémochromatoses	accutisation
CRDU	15	7	1	1	1
RARS	1	0	0	1	0
CRDM	16	10	2	7	1
AREB 1	1	1	0	0	0
AREB 2	1	1	0	0	1

Sur le plan évolutif, 53% des malades de notre série sont perdus de vue, 29,4% des cas sont toujours suivis. Nous déplorons 6 décès, soit 17,6% de nos patients, 3 femmes et 3 hommes: 2 par septicémie, un par hémorragie cérébrale. La médiane de survie était de 24 mois [6-36].



■ toujours suivi ■ perdus de vue ■ décès

Graphique 14 : évolution des malades.

IX- 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.

La correction des cytopénies constitue le principal enjeu thérapeutique des SMD de faible risque. Le traitement est basé sur:

- § Des transfusions du sang phénotypé cycliques : transfusion de culots globulaires chez 97% des malades et des concentrés plaquettaires chez 33,3% des malades, les besoins transfusionnels étaient de 2,3CG par patient par mois.
- § les chélateurs de fer sont prescrits pour plusieurs malades mais vu le manque de moyens des patients, ce traitement n'est instauré que chez 9,1% des cas.
- § Une antibiothérapie chez 57,5% des malades.
- § Les facteurs de croissance chez 8,8% des malades à base d'érythropoïétine (une injection de 30 000 UI/semaine) et des facteurs de croissance granulocytaire (une injection par jour pendant 3 à 5 jours) en cas d'épisodes d'agranulocytose.
- § Les immunosuppresseurs à base de cyclosporine sont prescrits chez 8,8% des cas.

L'objectif thérapeutique dans les SMD de haut risque est le contrôle du clone leucémique avec des thérapeutiques proches de celles des LAM :

- § L'allogreffe de moelle osseuse, seul traitement curatif des SMD, n'a été pratiqué chez aucun malade.
- § La chimiothérapie est utilisée chez les patients ayant évolué vers la leucémie, soit 8,8% des cas.

RESULTATS ANALYTIQUES

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

Tableau 8 : classification selon l'âge, les données de l'hémogramme et les besoins transfusionnels.

	Classification					p
	CRDM	CRDU	ARSC	AREB1	AREB2	
Age moyen (ans)	60	49,4	24	76	63	NS
Hb (g/dl)	6,1	5,3	2,8	5,7	6,2	NS
GB/ mm ³	3364	4513	4000	2100	2500	NS
Plaquettes/ mm ³	72161	119356	394000	120000	79000	NS
Besoins transfusionnels (cg/mois/patient)	2,3	2,8	4	3	2	NS

L'âge moyen des patients est différent selon la classification mais pas de façon significative. Les patients avec le type AREB1 ont un âge moyen le plus élevé et les patients avec le type ARSC 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.

Le taux moyen d'hémoglobine des ARSC est de 2,8g/dl, plus faible que celui des autres types.

Le taux moyen de leucocytes le plus faible était celui du types AREB1 : 2100 éléments/mm³.

Seules les ARSC ont un taux normal des plaquettes. Pour les autres types OMS, le taux moyen de plaquettes le plus faible était celui du type CRDM.

Nous n'avons pas pu comparer les types OMS en fonction de leur évolution, les tests paramétriques n'étaient pas valides à cause du nombre limité des patients.

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 ARSC : 4cg/mois/patients, suivi du type AREB1 avec 3cg/mois/patients.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'influence de la transfusion sur l'évolution des malades.

Tableau 9 : la fréquence de transfusion par trimestre en fonction des complications

		Fréquence de transfusion Par trimestre.	p
Complication infectieuse	Oui	2,6	NS
	Non	2,2	
Hémochromatose	Oui	6	0,003
	Non	2,3	
Transformation aigue	Oui	2,25	NS
	Non	2,4	
Décès	Oui	2,5	NS
	Non	2,3	

L'évolution vers l'hémochromatose est statistiquement associée à une fréquence élevée de transfusion par trimestre : les patients dont la fréquence de transfusion est le plus élevée font plus d'hémochromatose que les autres.

Pour déterminer les facteurs pronostiques des SMD chez nos patients, nous avons comparé la fréquence des différentes variables avec :

- La transformation en leucémie aiguë.
- La mortalité.

Tableau 10 : facteurs de risque de transformation aiguë.

	Transformation aiguë (%)		La valeur p
	Non	Oui	
Age ≥60 ans	40	50	NS
Age <60 ans	60	50	NS
Femmes	43,3	75	NS
Homme	56,7	25	NS
Exposition aux toxiques	30	75	NS
Hb <10 g/dl	96,7	100	NS
Pnn <1800 e/mm	76,5	23,5	NS
Plaquette <100000e/mm	50	100	NS
Nombre de lignée dysplasique			NS
1 ou 2	63,3	75	
3	36,7	25	
Blastes médullaires			NS
>5%	3,3	25	
<5%	96,7	75	

50% des malades ayant évolué vers une leucémie aiguë étaient âgés de plus de 60 ans et 75% étaient de sexe féminin. La notion d'exposition aux toxiques était présente chez 75% des cas.

Les patients ayant évolué vers une leucémie aiguë avaient un taux d'hémoglobine <10g/dl dans 100% des cas, un taux de PNN <1800 (éléments/mm³)

dans 23,5% des cas et un taux de plaquettes < 100000 (éléments/mm³) dans 100% des cas.

25% des cas transformés en leucémie ont une dysplasie tri lignée contre 36,7% chez les autres.

Dans 25% des cas de transformation aiguë, le taux de blastes médullaires au moment du diagnostic du SMD était supérieur à 5% contre 3,3% chez les patients sans transformation aiguë.

Tableau 11 : facteurs de risque de mortalité.

	décès (%)		La valeur p
	Non	Oui	
Age ≥60 ans	42,9	33,3	NS
Age <60 ans	57,1	66,7	NS
Femmes	46,4	50	NS
Homme	53,6	50	NS
Hb < 10 g/dl	96,4	100	NS
Pnn < 1800 e/mm	46,4	66,7	NS
Plaquette < 100000 e/mm	57,1	50	NS
VGM > 100 fl	25	33,3	NS
Nombre de lignée dysplasique			NS
1 ou 2	60,7	83,3	
3	39,3	16,7	
Blastes médullaires			NS
> 5%	3,6	16,7	
< 5%	96,4	83,3	
Complication			NS
Hémorragiques	7,1	16,7	
Infectieuse	35,7	50	
accutisation	10,7	16,7	

Dans 66,7% des cas de décès les patients étaient âgés de moins de 60 ans et 50% 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 dans 66,7% des cas, un taux de Plaquette < 100000 e/mm dans 50 % des cas et un taux de VGM > 100fl dans 33,3% des cas.

La dysplasie tri linéaire est retrouvée chez 16,7% des patients décédés contre 39,3% chez les patients encore vivants.

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

50% des malades décédés avaient une complication infectieuse, les complications hémorragiques et l'accutisation chez ces patients étaient présentes dans 16,7% des cas chacune.

DISCUSSION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies acquises caractérisées par l'atteinte de la cellule souche myéloïde. Dans le but de mieux cerner les particularités de cette affection dans notre service, nous nous sommes fixés comme objectif de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de ces SMD de notre série. 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 Fès entre janvier 2003 et décembre 2009 et présentant une myélodysplasie documentée par un myélogramme.

I- Epidémiologie

Les études épidémiologiques concernant les syndromes myélodysplasiques sont peu nombreuses. 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 [10] et 9,3/100 000 au Royaume-Uni [11], 8,1 en Espagne [12], 4,9 en Allemagne [13], 3,5 en Suède [14] et 3,2 aux Etats-Unis [15,16].

Les taux d'incidence les plus élevés des SMD sont observés chez les Caucasiens (3,5/100 000 les deux sexes confondus), avec une incidence qui diminue chez les Afro-Américains (3,0/100 000), les Asiatiques (2,6/100 000) puis chez les Indiens américains (1,3/100 000) [17].

La grande variabilité d'incidence suivant les études peut s'expliquer par la subjectivité des critères utilisés pour le diagnostic des SMD, les variations de classification dans le temps et le manque d'harmonisation d'enregistrement des données.

La faible incidence des SMD pourrait s'expliquer par les problèmes de diagnostic que posent les syndromes myélodysplasiques et l'âge des patients qui

limite parfois la recherche d'un diagnostic précis (refus du myélogramme).

Enfin, les statistiques de décès ne font pas ressortir ce type de pathologie, les sujets âgés souffrant de polypathologie, le décès est rarement imputé aux syndromes myélodysplasiques directement.

Ces raisons conduisent probablement à une sous-estimation de l'incidence des syndromes myélodysplasiques.

Tableau 12 : l'incidence des SMD selon les pays

Auteur	Pays	Année	Incidence pour 100 000/ an
Phillips. MJ	Royaume Uni	1994	9,3
Giralt. M	Espagne	1999	8,1
Troussard. X	France	2008	6,14
Germing. U	Allemagne	2004	4,9
Ma. X	USA	2007	3,1
Shimizu. H	Japon	1995	1

Malgré que notre série est de faible effectif (34 cas au total sur une période de 7 ans), elle rejoint les séries publiées en Afrique notamment celle de Benamor et al [18], qui rapporte 53 cas sur une période de 9 ans. En Algérie, une étude prospective réalisée par F. Bouali et al [19], ayant inclus trois services d'hématologie et six services de médecine interne de la région d'Alger ne porte que 40 patients avec SMD. Au Sénégal NDIAYE et al [20], n'ont pu colliger que 13 patients sur 9 ans et Au Zimbabwe, Mukiibi et al [21] n'ont collecté que 42 cas en six ans.

Ces données contrastent avec celles des séries européennes et asiatiques. En effet, Luca et al. [22] dans leur étude faite en Italie ont pu colliger 467 patients

atteints de SMD en 11 ans, Navarro et al [23], dans leur étude faite en Espagne ont pu colliger 311 cas sur une période de 11 ans, MORITA et al au Japon ont pu colliger 120 cas sur 4ans [24]. Cette différence pourrait s'expliquer par la disponibilité des moyens diagnostiques, et la présence des hôpitaux gériatriques. En effet, G. dewolf et al [25] ont pu colliger 100 cas dans un hôpital gériatrique sur une période de 5 ans.

Tableau 13 : comparaison du nombre de cas de notre série avec les séries européennes et africaines.

Auteur	Nombre de cas
F. Bouali [19]	40
Benamor [18]	53
Ndiaye [20]	13
Navarro [23]	311
G. dewolf [25]	100
Mukiibi [21]	42
Notre série	33

Dans notre série, la répartition selon le sexe trouve une légère prédominance masculine : 52,9% des hommes et 47,1% des femmes soit un sexe ratio homme/femme de 1,12, ce qui concorde avec la série de Massimo et al [26], celle de Navarro et al [23] et celle de Benamor et al [18] avec respectivement des sex-ratios de 1,5, 1,44 et 1,2.

Mais ces données se contrastent avec celles de la série de Bouali et al [19] et celles de Lorand-Metze et al [27], où on trouve une légère prédominance féminine avec respectivement des sex-ratios de 0,9 et 0,93.

Tableau 14: Sexe ratio Homme / Femme selon les séries.

Auteur	Sexe ratio
F. Bouali [19]	0,9
Benamor [18]	1,2
Massimo [26]	1,5
Navarro [23]	1,44
Lorand [27]	0,93
Notre série	1,06

Les études sur l'influence du sexe sur les caractéristiques des SMD sont rares. Dans la série de Kuendgen et al [28] les femmes font la maladie à un âge plus jeune que les hommes. Dans la série de Massimo et al [26] et celle de Bernasconi et al [29], la médiane de survie était significativement plus longue chez les femmes.

Dans notre série, les femmes manifestent la maladie à un âge plus jeune que les hommes avec une moyenne d'âge de 48,06 ans chez les femmes et de 58,11 ans chez les hommes. Ceci est concordant avec les autres séries, en Algérie dans l'étude faite par Benamor sur 53 patients l'âge moyen chez les femmes est de 62 ans contre 66 ans chez les hommes [18]. A Dakar, l'âge moyen des hommes aux premiers symptômes de la maladie est de 51,56 ans contre 41 ans chez les femmes [20].

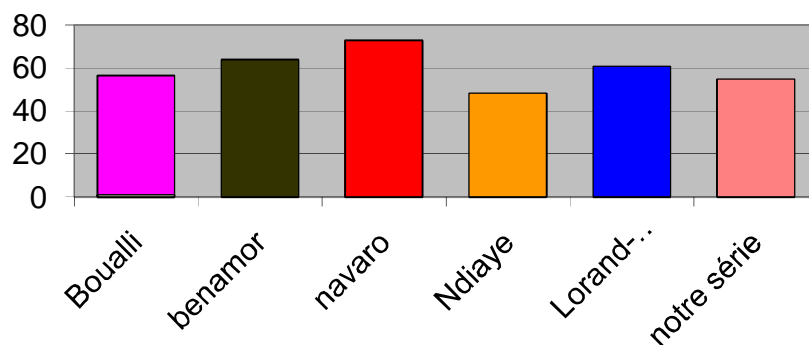
L'âge moyen de nos patients au premier symptôme de la maladie est de 53,8 ans avec des extrêmes de 20 et 87 ans. Ce qui rejoint les résultats de Bouali et al [19] où l'âge moyen était de 56,6 ans, Benamor et al [18] objectivent dans leur travail un âge moyen de 64 ans.

Ces résultats contrastent avec la série européenne où l'âge moyen est plus

élevé, dans la série de Navaro et al [23], la série de Ma X et al [30], la série de Troussard [17] et la série de Germing [13] l'âge moyen était respectivement de : 73 ans, 76 ans, 74 ans et 72 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 60 ans et plus avec 42,4%. Ceci concorde en partie avec les données européennes et américaines où la majorité des patients sont diagnostiqués au-delà de la soixantaine. En effet, Ma X et al [30] dans leur étude faite aux Etats-Unis, ont montré que 86% des patients avaient un âge supérieur ou égal à 60 ans au moment du diagnostic

Cette différence peut être expliquée par le vieillissement de la population européenne par rapport à notre population considérée comme jeune.



Graphique 15 : comparaison de l'âge moyen de notre série avec d'autres séries.

Les différences entre les SMD chez le sujet âgé et le sujet jeune ont fait l'objet de plusieurs études. Dans l'étude réalisée en Allemagne [28] portant sur 2701 patients, les patients âgés de moins de 50 ans représentent 8,5% de l'échantillon, chez cette catégorie de patient, le sexe féminin était significativement prédominant,

l'anémie était plus prononcée et la survie était plus longue. La différence de survie pour les patients plus jeunes par rapport aux plus âgés a été encore plus marquée pour les patients recevant des soins de soutien seulement. Dans la série de Massimo et al [26], la médiane de survie était aussi significativement plus longue chez les patients âgés de moins de 65 ans.

II- Les SMD et les substances toxiques:

Les études cas-témoins sur les syndromes myélodysplasiques suggèrent une relation entre certains types de solvants ou d'hydrocarbures et la survenue de syndromes myélodysplasiques. Pour Farrow et al. [31], l'exposition aux gaz et vapeurs de pétrole ainsi qu'au pétrole liquide est plus fréquente chez les cas ($p < 0,01$). Pour West et al. [32], l'Odds ratio pour les dérivés halogénés est de 2,17 pour des expositions importantes. Vineis et al. [33] dans leur étude descriptive portant sur 11 cas de syndromes myélodysplasiques retrouvent une exposition aux solvants certaine ou possible dans 5 cas sur 11.

L'effet aplasiant du benzène est connu depuis 1897. Certains cas « d'aplasie » qui ont été décrits correspondaient en fait très vraisemblablement à des syndromes myélodysplasiques. Le temps de latence moyen d'apparition est de 10 ans après l'exposition. Différentes études concluent que les niveaux d'exposition responsables de syndromes myélodysplasiques sont élevés. Il n'est toutefois pas exclu que des expositions répétées à faible dose ne montrent un excès de risque significatif.

L'excès d'hémopathies malignes est souvent rapporté dans le milieu agricole. Dans leur série sur les syndromes myélodysplasiques, Nisse et al. [34] trouvent que la manipulation des produits utilisés par les agriculteurs augmente le risque de développer les SMD par 2,6. Dans l'étude de Fenaux et al sur 204 cas et 408 témoins, significativement plus de patients que de témoins ont exercé au moins

pendant 6 mois un métier agricole.

Il semble très difficile, dans les études humaines, de déterminer précisément dans l'exercice agricole les produits potentiellement responsables ; en effet, ils sont extrêmement nombreux, et les données sur leur toxicité à long terme sont généralement assez limitées. Ainsi a-t-on d'abord incriminé les pesticides. Goldberg et al [35] trouvent une exposition plus fréquente aux pesticides (insecticides d'intérieur ou d'extérieur, produits de traitement du bois, fongicides) chez les patients de leur étude atteints de syndromes myélodysplasiques.

Plusieurs études ont été menées pour chercher une éventuelle relation entre le tabagisme et l'alcool et la survenue des SMD. Il y avait 10 études cas-témoins qui s'est penché sur l'association entre le tabagisme et MDS, pour un total de 1839 cas et 2831 contrôles, l'association entre le tabagisme et les SMD était estimé de 1,45 (95% CI: 1.21-1.74). La relation entre la consommation d'alcool et les MDS a été examinée dans cinq études, dont 745 cas et 1642 contrôles. L'association globale était de 1,31 (95% CI: 0.79-2.18). [36]

III- Diagnostic positif :

1- Clinique

Les manifestations cliniques des SMD sont vagues et non spécifiques [1] ce qui rend difficile le diagnostic précoce, ce qui peut expliquer le délai diagnostique qui est parfois long. Dans notre série, le délai diagnostique était de 2 mois avec des extrêmes de 3 jours et 12 mois ce qui est proche des résultats de la série algérienne de C. Guezlane et all [37] qui trouvent un délai moyen de 4 mois avec des extrêmes de 1 semaine et 36 mois.

Le principal signe clinique des SMD est le syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie et tachycardie), parfois associé à des manifestations

hémorragiques témoignant d'une thrombopénie profonde et des manifestations infectieuses en cas de leuco-neutropénie.

Le syndrome tumoral peut être présent et se manifeste par une splénomégalie, une hépatomégalie et des adénopathies. Les formes asymptomatiques ne sont pas rares et le diagnostic des SMD peut être fortuit.

Dans notre série, la principale circonstance de découverte était le syndrome anémique, 96,9 % de nos malades avaient ce syndrome suivi du syndrome infectieux dans 32,35%. Le syndrome hémorragique dans 29,4% des cas. La SMG était présente chez 20,5% des cas et l'hépatomégalie chez 9% des cas.

Cette prédominance de l'anémie révélatrice des SMD est objectivée par Najman [38] et Merlat [39] qui la retrouvent dans plus de 90% des cas. Intragumtornchai T et al [40] dans leur étude faite en Thaïlande la retrouvent dans 84,6% des cas et F.pasquet et al [41] la retrouvent dans 50 % des cas.

Les évènements infectieux survenant au cours des syndromes myélodysplasiques sont graves et représentent un motif fréquent d'hospitalisation. En effet dans la série de T. Challan et al [42], les évènements infectieux graves sont responsables de 10% d'hospitalisations et 13 % de mortalité, les infections pulmonaires occupent la première place alors que les infections urinaires sont moins fréquentes ce qui contraste avec les résultats de notre série où les infections urinaires occupent la première place avec 54,5%.

Le syndrome hémorragique, la manifestation clinique de la thrombopénie, et l'un des signes cliniques révélateurs des SMD. Dans notre série, les complications hémorragiques étaient responsables de 16,7% des décès.

Dans la série de Massimo et al [26] la médiane de survie était significativement plus courte chez les patients ayant un syndrome hémorragique et la survenue de complications hémorragiques augmente le risque de mortalité (x2).

2- Biologie

Sur le plan biologique, l'anémie était présente dans 97 % des cas, la leucopénie quant à elle était présente dans 50% des cas, et la thrombopénie dans 82% des cas. Ces résultats montrent que l'anémie est associée à une leucopénie et/ou une thrombopénie. Ils corroborent ceux de Nidaye [18], Bouali [17], Merlat [39], Heaney [43] et de Nigam [44]. Ce dernier dans son étude retrouve une anémie dans 100% des cas, une leucopénie dans 16,21% des cas et une thrombopénie dans 62,16% des cas.

Le taux moyen d'Hémoglobine chez nos patients lors de la première consultation était de 5,81g/dl, ce faible taux est objectivé par plusieurs auteurs. En effet, C. Guezlane et al [37] dans leur série algérienne, le taux moyen d'hémoglobine était de 6,5g/dl. Dans la série de Nidaye et al [20], le taux moyen d'hémoglobine était de 4,9g/dl.

Dans notre série, l'anémie était normocytaire dans 52,9% des cas, macrocytaire dans 38,23% et microcytaire dans 11,76% des cas.

Cette prédominance des types normocytaire a été déjà notée par Bernard et al [45] qui remarquèrent que dans la grande majorité des cas, l'anémie est normocytaire. Merlat [39] et Lowenthal [46], quant à eux, ont retrouvé une macrocytose prédominante qui est plus fréquente dans la littérature. Cette macrocytose pourrait s'expliquer par le phénomène de « vieillissement » des cellules souches hématopoïétiques, marqué par la perte de télomères chromosomiques occasionnant des accidents de réplication de l'ADN avec réduction du nombre de mitoses des précurseurs médullaires qui donnent ainsi naissance à des cellules matures de grande taille.

Plusieurs études ont montré que la survie à long terme est associée à la macrocytose. [47], [48], [49].

Les données de l'hémogramme ont fait l'objet de plusieurs études et la majorité des auteurs ont trouvé que un taux d'hémoglobine < 10g/dl, plaquettes < 100000 éléments/mm³, PNN < 1800 éléments/mm³ ainsi que le nombre de cytopénie sont liés à une survie courte [26, 29,50].

Le myélogramme est l'investigation essentielle pour le diagnostic et la classification des SMD. Il permet d'analyser les anomalies qualitatives des précurseurs myéloïdes, de mettre en évidence un éventuel excès de blastes et de rechercher des sidéroblastes en couronne par la coloration de Perls.

La dysmyélopoïèse se manifeste par des anomalies cytologiques qualitatives d'une ou plusieurs lignées myéloïdes. Selon la classification OMS [51], une lignée est considérée comme dysplasique si au moins 10 % de ses éléments présentent une ou des anomalies qualitatives.

Les signes de dysérythropoïèse : Ces anomalies qualitatives comprennent : des anomalies du noyau qui sont peu spécifiques : un gigantisme cellulaire et un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique surtout visible dans les stades avancés de maturation. L'observation d'érythroblastes au cytoplasme feuilleté est très fréquente dans les SMD. L'examen du frottis de moelle après coloration de Perls est un complément indispensable à l'analyse cytologique après coloration de May-Grunwald-Giemsa. Cette coloration spécifique permet de mettre en évidence le fer lié à l'hémosidérine sous forme de grains bleu/vert bien visibles au microscope. Les érythroblastes chargés de fer sont alors dénommés sidéroblastes. Les sidéroblastes en couronne sont définie par la présence de 5 grains ou plus de répartition péri-nucléaire ou sur au moins un tiers de la circonférence du noyau [52].

Les signes de dysgranulopoïèse : Les anomalies nucléaires les plus observées dans les SMD sont l'hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine. Une dégranulation ou une hypogranulation, parfois associée à la présence de corps de

Dohle, peut être observée dans la moelle comme dans le sang et concerne les polynucléaires neutrophiles mais également les précurseurs myéloïdes tels les métamyélocytes et les myélocytes neutrophiles.

Les signes de dysmégacaryopoïèse : Les signes de dysmégacaryopoïèse ne sont pas les anomalies les plus fréquemment observées sur le frottis de moelle mais ont certainement la plus grande valeur diagnostique. Ils comprennent des anomalies de lobulation ou de fragmentation du noyau ainsi que la mise en évidence de micro mégacaryocytes.

Le frottis médullaire est le plus souvent riche, Dans les rares cas de frottis pauvres, une biopsie ostéo-médullaire s'avérera indispensable pour diagnostiquer les formes de syndromes myélodysplasiques hypoplasiques ou associée à une myélofibrose.

Les SMD hypoplasiques : le diagnostic à éliminer est celui d'une aplasie médullaire, s'il est parfois facile à récuser devant l'aspect de dysplasie de la moelle, il est souvent difficile à éliminer sur la faible quantité de cellules observées à la biopsie médullaire parfois associé à une dysplasie érythroïde modérée. La découverte d'ALIP en position plus irrégulière qui doit faire craindre une leucémie aiguë hypoplasique débutante. La BOM permet aussi de faire un immunomarquage. Dans les SMD, il existe significativement plus de cellules CD34+, plus des cellules en cycle et plus de progéniteures mégacaryocytaires que dans une aplasie.

SMD avec myélofibrose : le myélogramme est pauvre imposant la BOM. Celle-ci confirme la fibrose. L'augmentation du nombre et de l'épaisseur des fibres de réticuline peut être observée de façon focale ou diffuse dans 15 à 80% des cas selon les séries. La BOM peut trouver également un œdème interstitiel et une prolifération capillaire [53].

Au terme de ces examens morphologiques, il est souvent possible de porter un diagnostic de syndrome myélodysplasique qu'il faudra alors classer.

Dans notre série, le myélogramme a été réalisé chez tout les malades, et il a posé le diagnostic de SMD dans 70% des cas en mettant en évidence des signes de dysplasie des trois lignées dans 24,2 % des cas, de deux lignées dans 24,2% des cas et d'une seule lignée dans 51,6%. On a réalisé la biopsie ostéo-médullaire chez 30 % des malades, elle a mis en évidence une hypoplasie dans 6% des cas et une myélofibrose dans 3% des cas.

Plusieurs auteurs ont considéré le nombre de lignées dysplasiques comme facteur pronostique, par exemple dans la série italienne [26] la survie était plus longue en cas de dysplasie d'une seule lignée et le risque d'évolution vers la leucémie aiguë augmente avec le nombre de lignée dysplasiques.

3- Cytogénétique

D'un point de vue cytogénétique, les SMD sont caractérisés par une grande hétérogénéité, les SMD primaires et secondaires se distinguent en outre par le degré de complexité du caryotype établi au moment du diagnostic de la maladie. Le caryotype est anormal dans 30 à 60 % des SMD primaires mais atteint un chiffre de 90 % de caryotypes anormaux au cours des SMD chimio-induits.

Les anomalies rencontrées sont multiples : délétions chromosomiques partielles et monosomies, qui sont les plus fréquentes, gains de chromosomes, et translocations chromosomiques équilibrées qui sont rares.[6]

L'étude cytogénétique des cellules médullaires est une donnée indispensable au cours des SMD pour statuer sur le pronostic de ces maladies et établir le score IPSS. [Annexe 2]

3.1. Anomalies chromosomiques de bon pronostic dans l'IPSS :

Les anomalies cytogénétiques de bon pronostic dans les SMD selon l'IPSS sont : les délétions partielles du bras long du chromosome 5 et du chromosome 20,

ainsi que la perte du chromosome Y, à condition toutefois que chacune de ces anomalies soit observée de manière isolée. Toute association de ces anomalies entre elles ou avec une autre aberration chromosomique supprime le caractère favorable de ces anomalies.

Le caryotype normal est aussi considéré comme facteur de bon pronostic dans les syndromes myélodysplasiques. Dans notre série, parmi les 4 patients ayant bénéficié d'un caryotype médullaire, on trouve 2 cas avec caryotype normal à faible risque selon le score IPSS.[54]

3.1.1 Délétions partielles du chromosome 5 :

Ce sont les anomalies les plus fréquemment rencontrées dans les SMD. Les principaux réarrangements sont des délétions interstitielles du bras long [del(5) (q) ou 5q-], que l'on trouve dans environ 30 % des SMD avec caryotype anormal ; on observe également des monosomies 5q partielles résultants de translocations déséquilibrées. [54]

3.1.1.1 Le syndrome 5q- :

Plusieurs types de délétions sont décrits variant par la taille et la localisation des points de cassure. Les bandes chromosomiques les plus fréquemment impliquées sont 5q12-14 au niveau proximal et 5q31-33 au niveau distal.

La recherche des gènes mis en cause par ces délétions, par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et plus récemment par puces à ADN de type SNP de haute résolution, ont permis de délimiter une région de délétion minimale commune (RDC) caractérisant le syndrome 5q-, située en 5q32 et riche en gènes exprimés dans les cellules souches pluripotentes CD34+ et les précurseurs myéloïdes. Il n'a pas encore été possible de déterminer avec certitude tous les gènes de la région responsables de ce syndrome.

Biologiquement, le syndrome 5q- est caractérisé par une anémie, souvent isolée, et/ou une thrombocytose. 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.

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.

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 aigue myéloïde. Chez les patients avec délétion 5q, isolée ou non, le traitement par lenalidomide permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans deux tiers des cas.[54]

3.1.1.2 Del (5q) autres que le syndrome 5q- :

Des délétions partielles du 5q et des monosomies complètes du chromosome 5 sont également rencontrées dans les SMD. La zone minimale critique de délétion, distincte de celle du syndrome 5q-, est située en 5q31. L'anomalie est rarement isolée, et La présence d'anomalies surajoutées à la del (5q) a un impact négatif sur la survie des patients.[54]

3.1.2. Délétion 20q [del (20q), 20q-] :

Cette anomalie est non spécifique car elle est observée dans moins de 5 % des SMD. Certains auteurs ont montré l'absence de del (20q) dans les granulocytes matures du sang périphérique chez des patients présentant par ailleurs une del (20q) au niveau médullaire, ce qui supposerait une apoptose médullaire accrue des précurseurs myéloïdes porteurs de la délétion. La délétion est toujours interstitielle et s'étend de 20q11.2 à q13.2. La zone critique d'intérêt dans les SMD se situe entre les séquences anonymes D20S174 et D20S17. Les gènes cibles en priorité par les del (20q) dans les SMD ne sont pas encore connus bien que certains, tel le gène suppresseur de tumeur h-1(3) mbt [human lethal (3) malignant brain tumor], semblent de bons candidats.

Sur le plan clinique, la del (20q) est caractérisée par une dysplasie des lignées érythroïdes et mégacaryocytaires.

La del (20q) peut être la seule anomalie du caryotype au moment du diagnostic des SMD. Dans ce cas, elle est considérée comme facteur de pronostic favorable suivant l'IPSS. Les patients évoluent en effet rarement vers une transformation leucémique de la maladie et leur médiane de survie est longue. En revanche, associée à d'autres anomalies, la del (20q) n'est plus un facteur de pronostic favorable.[54]

3.1.3. Perte du chromosome Y (-Y) :

On la trouve aussi dans la moelle osseuse des sujets âgés en bonne santé, cette anomalie ne signe pas toutefois l'existence d'une hémopathie myéloïde clonale. Une augmentation des erreurs au moment de la division cellulaire cumulée a un avantage prolifératif des cellules -Y remplaçant peu à peu les cellules médullaires XY normales pourrait expliquer l'incidence élevée des clones -Y avec le vieillissement. Il ne semble pas exister de corrélation entre le pourcentage de

cellules -Y et l'évolution de la maladie. Si la signification clinique de la nullosomie Y n'est pas totalement établie, sa présence au diagnostic d'un SMD comme seule anomalie du caryotype est considérée comme un signe de bon pronostic.[54]

3.2 Anomalies chromosomiques de mauvais pronostic :

3.2.1. Monosomie 7/délétion 7q (7q-)

Leur incidence cumulée approche 15 % dans les SMD de novo ce qui en fait l'anomalie la plus fréquente après la délétion 5q. Le risque élevé de transformation leucémique et une survie médiane globalement diminuée qui leur sont associées justifient le caractère péjoratif de ces anomalies.

La monosomie se retrouve dans les différents composants cellulaires des lignées myéloïdes et lymphoïdes B. Les délétions se situent, dans 80 % des cas, entre 7q11-22 (point de cassure proximal) et 7q31-36 (point de cassure distal), les 20 % des cas restants ayant une délétion de la région distale 7q32-33. 7q22.1 semble être la zone minimale de délétion dans les SMD. Cette sous-bande chromosomique contient de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN mais la encore, la recherche d'un gène spécifiquement implique s'avère difficile. Des analyses de profil d'expression génique de cellules CD34+ provenant de patients SMD avec monosomie 7 retrouvent un phénotype malin associant un potentiel hautement prolifératif et une diminution de l'expression de gènes suppresseurs de tumeur tels que P21, GATA2 et MAP. [54]

Dans notre série un patient avait comme anomalie chromosomique la monosomie 7 dont le pronostic était mauvais. L'évolution été marquée par des épisodes d'infections à répétition et des complications hémorragiques. Il est décédé 2 ans après le diagnostic par une hémorragie cérébrale.

3.2.2 Caryotypes anormaux complexes :

Toutes les études portant sur la valeur pronostique du caryotype dans les SMD s'accordent sur le caractère très péjoratif des caryotypes anormaux complexes, présentant au moins trois réarrangements chromosomiques à l'intérieur d'un même clone cellulaire. Ils caractérisent un sous-groupe de patients SMD dont la survie médiane est inférieure à un an. La stratification pronostique IPSS leur attribue le score maximal. Ils sont observés chez 15 % des patients SMD et comptent pour 30 % des caryotypes anormaux. Ils peuvent être le résultat d'un processus multi-étapes avec accumulation séquentielle de réarrangements chromosomiques. Des analyses cytogénétiques répétées lors du suivi des patients permettent dans certains cas de détecter ces évolutions clonales, mettant en évidence l'accumulation d'anomalies cytogénétiques dites secondaires. Toutefois, ces caryotypes complexes sont fréquemment présents dès le diagnostic de la maladie. L'apparition de caryotypes complexes est peut être la conséquence de dérégulation de gènes codant pour la réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire.

Les caryotypes complexes associent typiquement des anomalies des chromosomes 5/7/17, que ce soit monosomies ou délétions partielles. De tels caryotypes sont l'apanage des SMD secondaires, en particulier chimio-induits, mais on les rencontre également dans des SMD primaires.[54]

3.3 Anomalies chromosomiques de pronostic intermédiaire

Selon l'IPSS, ont un pronostic intermédiaire toutes les anomalies qui n'appartiennent ni au groupe de bon pronostic ni au groupe de mauvais pronostic.

3.3.1. Trisomie 8 :

On l'observe dans 10 à 15 % des SMD Elle peut être d'origine acquise ou constitutionnelle. Son incidence semble plus élevée chez les hommes que chez les

femmes Lorsqu'elle est isolée. La trisomie affecte des cellules pro génitrices déjà engagées dans une voie de différenciation mais ne semble pas atteindre les cellules souches CD34+ ni la lignée lymphoïde.[54]

3.3.2. Syndrome 17p-

Les délétions du bras court du chromosome 17 (17p-) sont observées dans 3 à 7 % des SMD et résultent le plus souvent d'une translocation déséquilibrée entre 17p et un autre chromosome, le 5 en particulier. Des mutations ponctuelles sont retrouvées au niveau des exons 5 à 8 de l'allèle non délète du gène P53, gène suppresseur de tumeur situé en 17p13.1, d'où une perte de fonction de la protéine P53 chargée de veiller sur l'intégrité du génome et dont on sait le rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la mort cellulaire programmée. Les SMD avec 17p- sont pratiquement toujours associés à un excès de blastes.[54]

3.3. 3 Anomalies impliquant le bras court du chromosome 12 (12p) :

Environ 5 % des SMD et LAM de novo présentent des anomalies du bras court du chromosome 12 mais leur incidence est plus élevée dans les SMD et LAM secondaires.

Dans notre série un patient présentait comme anomalie chromosomique une délétion du bras court du chromosome 12.

3.3.4. Délétions 11q :

Les délétions 11q ont été décrites dans tous les types de SMD, Intéressant surtout la région chromosomique comprise entre 11q14 et 11q23, elles semblent toutefois plus fréquentes dans les anémies sidéroblastiques.

3.3.5. Autres remaniements équilibrés récurrents :

Les translocations équilibrées récurrentes sont peu fréquentes dans les SMD primaires. Leur caractérisation moléculaire a permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans la pathogénie des SMD : 11q23 / inv. (11) (p15q22), t (3;5) (q25.1;q34), et des Translocations équilibrées impliquant 3q26 et le locus MDS1/EVI-1.

La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques a été largement étudiée, en 1997, l'IMRAW a entrepris une large étude multicentrique portant sur 816 cas dont 327 caryotypes anormaux, qui a permis d'établir le score IPSS [55]. Cependant, en raison de la grande hétérogénéité des anomalies génétiques et de la combinaison de ces anomalies entre elles, la valeur pronostique des anomalies rares n'a pu y être établie avec certitude. Deux études collaboratives [56,57], portant respectivement sur 500 et 1 080 caryotypes anormaux, permettent de déterminer plus précisément la valeur pronostique de quelques-unes de ces anomalies rares et de redéfinir les groupes pronostiques.

Le bon pronostic des caryotypes normaux est confirmé par ces deux études il en va de même pour la perte du chromosome Y et les délétions 5q et 20q isolées. L'étude du groupe espagnol [56] qui porte sur 968 caryotypes dont 51 % anormaux, identifie les délétions 12p- et 11q- comme facteurs de bon pronostic. L'étude multicentrique germano-autrichienne a répertorié 2 370 anomalies au sein de 1 080 caryotypes anormaux [57]. 59 % de ces anomalies sont des anomalies rares.

Les deux études confirment le pronostic intermédiaire de la trisomie 8. L'étude espagnole [56] place également dans cette catégorie les anomalies du chromosome 3q, la trisomie 9, les translocations 11q et les délétions 17p. L'analyse de la survie médiane permet au groupe germano-autrichien [57] de définir deux groupes de pronostic intermédiaire : les patients avec trisomie 8 et/ou 11q- ont une survie médiane comprise entre 23 et 26 mois et correspondent au groupe

intermédiaire-I. Le groupe pronostique intermédiaire-II a une survie médiane allant de 20 à 14 mois. On y trouve les translocations impliquant 11q23, les anomalies 3q, la trisomie 19, les 7q-, les monosomies 7 et les caryotypes complexes associant 3 anomalies.

L'étude de Haase et al [57] confirme que la complexité du caryotype a un rôle pronostique majeur : la survie médiane des patients passe de 17 à 9 mois lorsque la complexité du caryotype passe de 3 à ≥ 4 anomalies. Sole et al [56] décrivent une survie médiane inférieure à 10 mois chez des patients présentant un iso chromosome 17q. La valeur pronostique de cette anomalie très rare n'a pu être analysée dans l'étude germano-autrichienne. Dans notre série le malade qui avait une délétion du bras court du chromosome 12 son IPSS=1 donc ce malade avait un SMD à faible risque et donc un bon pronostic.

La non disponibilité au sein de notre formation du bilan cytogénétique (les malades doivent se déplacer à Casablanca ou à Rabat pour bénéficier d'un caryotype) et le niveau socioéconomique bas de la plupart de nos malades, de même que l'exigence d'un délai court d'acheminement au laboratoire limite la réalisation du caryotype dans notre série.

III. Classification

La multiplicité des syndromes observés a conduit à la création en 1982 d'une classification, dite Classification FAB (French-American-British), qui définit 5 catégories diagnostiques: l'anémie réfractaire (AR), l'anémie sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA), l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t), et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) [annexe 3].

Dans cette classification, la présence d'anomalies morphologiques

(dysmyélopoïèse) permet de poser le diagnostic de SMD, et les différentes catégories diagnostiques se distinguent par le décompte des différentes populations sanguines et médullaires.[60]

L'AR et l'ASIA s'expriment par une anémie arégénérative, souvent macrocytaire parfois associée à une neutropénie et/ou à une thrombopénie. Une neutropénie voire une thrombopénie isolée peut résumer le tableau périphérique. Le taux de blastes circulants est $< 1 \%$ et le taux de blastes médullaires $< 5 \%$. La présence de plus de 15% de sidéroblastes en couronne après coloration de Perls définit le diagnostic d'ASIA.

L'AREB se caractérise par l'existence de cytopénies sanguines, touchant souvent 2 ou 3 lignées. Le taux de blastes circulants est inférieur à 5% et le taux de blastes médullaires est compris entre 5 et 20% . L'AREB-t se distingue de l'AREB par un taux de blastes circulants $> 5 \%$, et/ou un taux de blastes médullaires compris entre 20 et 30% , et/ou la présence de corps d'Auer dans les blastes.

La LMMC est définie par une monocytose sanguine au sein d'une leucocytose variable et la possibilité d'une anémie ou d'une thrombopénie. Le myélogramme révèle un excès de précurseurs monocytaires dystrophiques.

Les limites de cette classification sont multiples :

- Le diagnostic d'AR peut être porté devant une neutropénie ou thrombopénie isolée, en l'absence d'anémie.
- L'AREB-t a un potentiel d'évolution proche d'une LAM.
- Enfin le profil évolutif des LMMC se rapproche plus des syndromes myéloprolifératifs chroniques.[6]

En 1999, l'OMS a proposé une nouvelle classification des SMD (WHO classification) [annexe 4], introduisant de nouveaux paramètres, principalement l'analyse cytogénétique. Elle définit également 5 catégories, différentes de celles

du F.A.B. : l'anémie réfractaire (AR) sans ou avec sidéroblastes en couronne (ARS), la cytopénie réfractaire ou syndrome myélodysplasique avec myélodysplasies touchant plusieurs lignées (CRMD), le syndrome 5q-, l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), et les SMD inclassables.

Cette classification, développée pour répondre aux principales critiques de la classification FAB, a permis une meilleure définition pronostique de chaque sous-type en précisant :[6]

- le nombre de lignées touchées par la dysplasie myéloïde ;

le pourcentage de blastes médullaires et sanguins : 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; 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-.[59]

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 [annexe 5]. Cette nouvelle classification distingue les types suivants :

cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée, cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1), anémie réfractaire avec excès de blastes -2 (AREB-2), syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I) et le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée.

L'anémie réfractaire pure, déjà identifiée dans la classification OMS 2001 est caractérisée par une atteinte isolée de la lignée érythroïdes dans la moelle, avec une dysérythropoïèse touchant plus de 10 % des érythroblastes. Deux autres entités sont définies en 2008 : la neutropénie réfractaire avec dysgranulopoïèse isolée de plus de 10 % des éléments granuleux sanguins ou médullaires, et la thrombopénie réfractaire avec dysmégacaryopoïèse isolée de plus de 10 % des mégacaryocytes. Ces trois entités sont regroupées sous le terme de cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée.

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 réfractaire avec sidéroblastes en couronne 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.

La cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée 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.

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. 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 par une blastose médullaire comprise entre 5 et 9 %, soit, 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 par une blastose médullaire comprise entre 10 et 19 %, ou si le nombre de blastes médullaires est inférieur à 10 %, par un pourcentage de blastes circulants compris entre 5 % et 19 % ou 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 anisopoikilocytose 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.

Une proportion variable (30 à 50 %) des anémies réfractaires avec excès de blastes a des anomalies cytogénétiques clonales, d'un ou plusieurs chromosomes voire un caryotype complexe.

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.

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 :

Présence de rares blastes circulants (1 %) sans excès de blastes médullaires : il s'agit des patients dont la cytologie médullaire répond aux critères des cytopénies réfractaires avec une ou plusieurs lignée(s) atteinte(s), sans excès de blastes (comme dans les cytopénies réfractaires avec dysplasie uni- ou multilignée) mais avec 1 % de blastes circulants.

Présence d'une pancytopénie avec dysplasie médullaire d'une seule lignée : ce sont des patients dont la cytologie médullaire montre une dysplasie dans une lignée isolée, sans excès de blastes (comme dans les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée), mais présentant une pancytopénie.

Présence d'une cytopénie sans dysplasie significative, avec anomalie cytogénétique : cette situation regroupe des patients avec une/des cytopénie(s) réfractaire(s) persistante(s), une absence ou de rares blastes circulants ($\leq 1\%$), dont la moelle présente des signes de dysplasie évidents qui cependant touchent moins de 10 % des cellules d'une ou plusieurs lignées, avec moins de 5 % de blastes, et des anomalies cytogénétiques classiquement observées dans les syndromes myélodysplasiques.

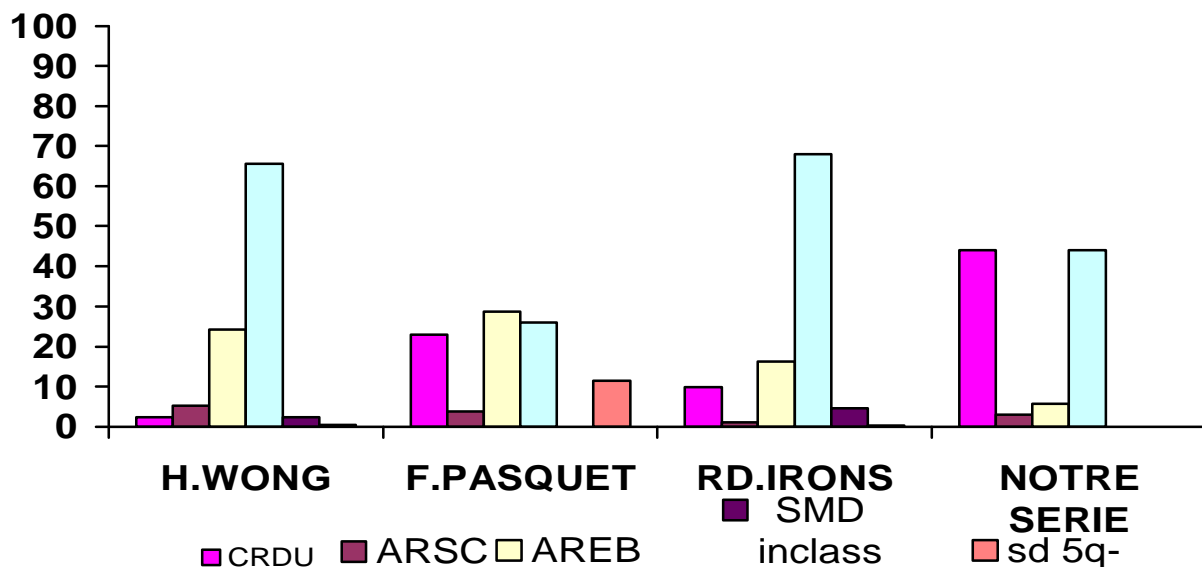
Les patients classés dans cette catégorie doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de dépister leur évolution vers un syndrome myélodysplasique plus spécifique.[59]

Selon les critères de la classification FAB, dans notre série, les SMD étaient répartis en 91 % d'AR, 3 % d'ARS, 6 % d'AREB et selon la nouvelle classification de l'OMS de 2008 des SMD, les SMD étaient répartis en 44 % de CRDU, 44% de CRDM, 3% d'AREB1, 3% d'AREB 2 et 3% d'ARSC. Etant donné l'absence de données cytogénétiques pour la très grande majorité des patients, il ne nous a pas été possible d'individualiser le syndrome 5q-. Toutefois, aucun de nos patients ne présentait un tableau évocateur de 5q-, caractérisé le plus souvent par une anémie macrocytaire arégénérative, une thrombocytose et une dysmégacaryocytopoïèse avec mégacaryocytes à noyau unilobé et excentré. Pour les SMD inclassables, à défaut du caryotype ce diagnostic n'est pas retenu malgré la présence de quelques cas ayant les caractéristiques cytologiques de ce type de SMD. 52 % des patients classés AR selon la classification FAB sont reclassés CRDM et 48% sont reclassés CRDU selon celle de l'OMS, ce qui semble une dénomination plus appropriée.

Tableau15 : comparaison des cas selon la classification FAB et OMS.

Classification OMS	Classification FAB		
	AR n=31	ASIA n=1	AREB n=2
CRDU	15	0	0
CRDM	16	0	0
ARSC	0	1	0
AREB 1	0	0	1
AREB 2	0	0	1

La comparaison entre ces deux classifications a fait l'objet de plusieurs études [23], [62], [63]. Navarro et al [23] dans leur étude sur les classifications et les scores pronostiques ont démontré que la classification OMS est plus utile pour l'identification des groupes avec des pronostics différents ainsi ils ont trouvé que la présence d'une dysplasie multilignée distingue un groupe de mauvais pronostic. Germak [62] a démontré que la combinaison de la classification OMS et les critères cytologiques du score IPSS peut être utile pour l'identification des patients à haut risque au sein du groupe AR et que la dysplasie multilignée est un facteur plus prédictif de la survie que les cytopénies périphériques.



□ CRDM

Graphique 16 : comparaison de la classification OMS de notre série et celle de la littérature.

Dans la série de H.wong et al [50], la cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée représente 65,5% des cas, la cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée représente 2,3% des cas, l’anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne est retrouvée dans 10,8% des cas, les SMD inclassables présentent 2,3% et le syndrome 5q dans 0,5%.

Dans la série de R D. Irons et all [64] la cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée représente 68% des cas, la cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée représente 9,9% des cas, l’anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne est retrouvée dans 1,1% des cas, les anémies réfractaires avec excès de blastes dans 16,3%, les SMD inclassables présentent 4,5% et le syndrome 5q dans 0,3%.

Ces différences observées sont probablement dues à la diversité des conditions de recrutements en terme d'effectif, de durée, de répartition selon le sexe ou selon l'âge, du moment du diagnostic par rapport au stade évolutif de la maladie...

Dans notre série, les CRDM sont les plus fréquentes après l'âge de 60 ans, et les AREB sont moins rencontrées chez les sujets âgés ce qui est concordant avec la littérature. Chez des patients très âgés, le diagnostic est donc probablement fait à un stade plus précoce de l'évolution clonale du SMD, avec intolérance de l'anémie et décompensation de certaines pathologies sous jacentes.

Dans la série de H.wong et al [50], la survie était significativement plus longue chez les AREB1 que les AREB2 et le risque d'évolution vers la leucémie est plus élevé chez les CRDM que chez les types AR et ARSC.

IV. Syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs

En 2008, l'OMS a également modifié la classification de 2001 des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs, qu'elle a renommé mixed myélodysplastic/ 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.

1. Leucémie myélomonocytaire chronique

Classée en 2001 par l'OMS au sein des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs, la leucémie myélomonocytaire chronique est définie en 2008 par une monocytose périphérique persistante de plus de $1 \times 10^9/L$, l'absence du chromosome Philadelphie ou du gène de fusion BCR-ABL1, l'absence de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB moins de 20 % de blastes sanguins ou médullaires, les pros monocytes étant considérés comme des blastes, et 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.

Les leucémies myélomonocytaires chroniques sont elles mêmes divisées en deux entités, définies par le nombre de blastes (incluant les pro monocytes) 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.

2. Leucémie myéloïde chronique atypique :

La leucémie myéloïde chronique atypique est caractérisée par une hyperleucocytose à polynucléaires avec myélemie et signes de dysgranulopoïèse. Une dysplasie de deux ou trois lignées est habituelle. La leucocytose dépasse toujours $13000/\text{mm}^3$, et certains cas ont été décrits avec plus de $300\,000$ éléments/ mm^3 . Les blastes sont en général inférieurs à 5 %. La myélemie est habituellement comprise entre 10 et 20 %, et la monocytose rarement supérieure à 10 % [65]. 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.

3. Leucémie myélomonocytaire chronique Juvenile

La leucémie myélomonocytaire juvénile est caractérisée par une prolifération touchant principalement les lignées granulocytaire et monocyttaire. Les blastes, incluant les promonocytes, représentent moins de 20 % des éléments nucléés périphériques ou médullaires [66]. Un examen attentif du sang permet d'évoquer le diagnostic. Habituellement, il retrouve, associé à une thrombopénie et souvent une anémie, une hyperleucocytose, autour de 25 à 30 x 10⁹ éléments/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.

4. Syndromes frontières myélodysplasiques / myéloprolifératifs inclassables

Il s'agit des patients qui présentent les spécificités cliniques, biologiques et morphologiques d'un syndrome myélodysplasique et ils ont moins de 20 % de blastes dans le sang et dans la moelle ; ils possèdent également des critères de syndromes myéloprolifératifs, tels une thrombocytose supérieure à 450000/mm³ associée à une prolifération mégacaryocytaire, ou une leucocytose supérieure à 13 000 éléments/mm³ avec ou sans splénomégalie. Les antécédents des patients 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 BCRABL1, 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.[59]

V. Facteurs pronostiques : score pronostique international des

SMD :

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits. Certains comme l'âge traduisent en fait le rôle du terrain sous-jacent. D'autres, comme la répartition anormale des précurseurs dans les espaces médullaires (ou ALIP pour Abnormally Localized Immature Precursors), sont peu utilisables par défaut de consensus.

En pratique, la blastose médullaire, les cytopénies sanguines et le caryotype sont les principaux éléments pronostiques. La blastose médullaire est un facteur majeur car associé à un risque élevé d'évolution en LAM. La présence d'une blastose sanguine, même faible (1 à 5 %), a également une valeur défavorable.

Le nombre et l'importance des cytopénies sanguines ont également une valeur pronostique, en particulier l'anémie qui est le facteur principal par rapport aux autres cytopénies.

La plupart des anomalies cytogénétiques ont par rapport à un caryotype normal un pronostic défavorable, sauf la délétion 5q, la perte du chromosome Y, la délétion 20q qui ont un pronostic identique au caryotype normal.

Ces éléments ont permis d'établir le score pronostique international ou IPSS [annexe2]. Il résulte d'une étude collaborative portant sur plus de 800 patients et définit 4 niveaux de risque (faible, intermédiaire faible ou intermédiaire 1, intermédiaire élevé ou intermédiaire 2, élevé) pour prédire la survie spontanée d'un SMD.

Ce score doit être pondéré en fonction de l'âge qui reste un facteur péjoratif. Ce score intervient dans les décisions thérapeutiques et sépare les patients en deux catégories : les SMD de "faible risque" (ayant un score IPSS faible ou intermédiaire 1) et les SMD de "haut risque" (ayant un score IPSS intermédiaire 2 ou élevé) [6].

Vue le manque de caryotype chez la plupart de nos malades, nous n'avons pas

pu calculer l'IPSS que chez les malades qui avaient un caryotype. Chez les patients sans caryotype, nous avons estimé le score IPSS en se basant seulement sur le nombre de cytopénie et le taux de blastes, pour les patient avec un score IPSS intermédiaire 2 ou élevé, quelque soit le résultat du caryotype, ces SMD seront toujours considérés de haut risque. Nous avons considéré par défaut les patients avec un IPSS faible ou intermédiaire 1 comme un SMD à faible risque même si on ne se dispose pas de caryotype.

Tableau 15 : le score IPSS de nos malades.

Score IPSS	Nombre de malades	CRDU	CRDM	AREB1	AREB2	ARSC
Faible (0)	15(44%)	14	0	0	0	1
Intermédiaire 1 (0,5 ou 1)	18(53%)	1	16	1	0	0
Intermédiaire 2 (1,5 ou 2)	1(3%)	0	0	0	1	0
Elevé (>2)	0	0	0	0	0	0

VI. Association syndromes myélodysplasiques et maladies systémiques :

L'association maladie systémique-myélodysplasies n'est pas fortuite. L'hypothèse d'un désordre immunitaire commun aux deux types d'affections est discutée et semble lié à un pronostic défavorable.

Plusieurs associations syndromes myélodysplasiques-maladies systémiques ont été rapportées par plusieurs auteurs, Dans notre série, un seul cas est rapporté avec association SMD et maladie cœliaque. La patiente ne suivait pas le régime sans gluten avec aggravation des symptômes et des cytopénies, ainsi qu'une

augmentation des besoins transfusionnels en cas de poussée de sa maladie cœliaque ou de mauvaise observance du régime.

Dans la cohorte du groupe francophone des myélodysplasies [42] 2,2% des malades myélodysplasiques portaient une maladie auto-immune que ce soit avant le diagnostic du SMD ou après.

Dans la série de Bouali et al [17], 20 patients parmi 40 ayant des pathologies associées à composante dysimmunitaire et/ou des manifestations immunes, ce résultat s'explique par le caractère prospectif de ce travail et par les modalités de recrutement, à savoir la recherche d'un SMD devant toute cytopénie en particulier lorsqu'elle était associée à une maladie auto-immune.

De nombreux auteurs ont rapporté cette association parmi eux Mufti [67], Hamblin [68], Castro [69], Morschhauser [70], Enright [71], Hamidou [72], Berthier [73] et Roy Peaud [74].

Les principales pathologies à composante dysimmunitaire dans la littérature sont: L'hyperthyroïdie, le lymphome, le myélome multiple, la polyarthrite, pyoderma gangrenosum, la maladie de Crohn et Overlap syndrome. Ces associations ne sont actuellement plus rapportées sous forme de « cas isolés» mais de séries.

Les implications thérapeutiques de ces associations sont importantes à considérer. Il est en effet possible d'améliorer les cytopénies du SMD par un traitement spécifique de la pathologie associée. Les arguments en faveur du caractère non fortuit de ces associations sont d'ordre épidémiologique et physiopathologique. De nombreux auteurs ont rapporté des séries de SMD au cours desquelles l'association aux maladies systémiques se situe entre 10 et 20% Cette incidence élevée implique une association non fortuite entre SMD et désordres auto-immuns [75].

VII.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.

Pour faire ressortir ces particularités, une entité provisoire a été créée en 2008 par l'OMS, la cytopénie réfractaire de l'enfant. Les cytopénies réfractaires de l'enfant constituent le sous-type de syndromes myélodysplasiques le plus fréquent chez l'enfant, représentant jusqu' à 50 % des cas. Il est diagnostiqué dans tous les groupes d'âges et touche aussi bien les filles que les garçons. Ce syndrome myélodysplasique est défini par une cytopénie persistante avec moins de 2 % de blastes circulants et moins de 5 % de blastes médullaires.

L'anémie isolée, présentation clinique la plus fréquente de l'anémie réfractaire chez l'adulte, n'est pas classique chez l'enfant. Celui-ci se présente plus volontiers avec une thrombopénie et une neutropénie. Les trois quarts des patients ont une thrombopénie inférieure à 150×10^9 éléments/L. Une leucopénie avec une sévère

neutropénie est observée pour un quart des patients. Une anémie à moins de 10 g/dl est notée chez la moitié d'entre eux. Sur les frottis d'aspiration médullaire, des signes de dysplasie doivent être présents dans au moins deux lignées myéloïdes ou dépasser plus de 10 % des cellules d'une lignée. Bien que la présence de signes de dysplasie soit nécessaire au diagnostic, l'analyse histologique de la moelle est indispensable, afin d'éliminer une autre anomalie de la moelle, notamment une aplasie médullaire. Cependant, l'hypocellularité médullaire est plus fréquemment observée dans les syndromes myélodysplasiques des enfants que pour des patients plus âgés : la majorité des enfants avec une cytopénie réfractaire à une diminution de la richesse médullaire par rapport à l'âge, posant le problème de diagnostic différentiel avec les autres affections à moelle pauvre.

Chez l'enfant, de nombreuses situations non hématologiques peuvent donner un aspect dysplasique à la moelle osseuse, comme des infections virales, des carences nutritionnelles ou des désordres métaboliques. De plus, il est parfois difficile de distinguer les cytopénies réfractaires de l'enfant d'autres pathologies hématologiques qui peuvent également présenter des signes de dysplasie.

La plupart des cas ont un caryotype normal. La monosomie 7 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquemment observée, mais des caryotypes complexes peuvent aussi être rencontrés. Les anomalies cytogénétiques représentent le facteur de progression le plus important vers une myélodysplasie avancée. Les patients avec une monosomie 7 ont une plus grande probabilité de progression, alors que ceux ayant un caryotype normal ou une trisomie 8 semblent avoir une évolution plus stable.

Pour les enfants avec un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes (2 à 19 % de blastes circulants ou 5 à 19 % de blastes médullaires), se voient appliqués les mêmes critères que ceux utilisés pour les adultes. Actuellement, contrairement aux adultes, il n'y a pas d'étude sur la différence pronostique entre les anémies

réfractaires avec excès de blastes de type 1 et les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 2, mais il est recommandé de faire cette distinction. Certains enfants avec une anémie réfractaire avec excès de blastes, parfois avec des anomalies cytogénétiques classiquement observées au cours des myélodysplasies, peuvent avoir une évolution particulière, lentement progressive et garder un taux de blastes circulants relativement stable pendant des semaines voire des mois. Le suivi de l'étude du décompte des blastes circulants et des blastes médullaires est souvent nécessaire pour mesurer la quiescence de la maladie dans de tels cas. Il en est de même avec certaines formes de leucémies aiguës myéloïdes, diagnostiquées avec 20 à 29 % de blastes dans le sang et/ou dans la moelle osseuse et précédemment classées comme anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation dans la classification FAB. Les enfants qui se présentent avec des anomalies du sang ou de la moelle associées à t(8;21)(q22;q22), inv(16) (p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ou t(15;17)(q22;q12) doivent être considérés comme ayant une leucémie aigue myéloïde, indépendamment du pourcentage de blastes.[59]

La transplantation des cellules souches hématopoïétiques (TCSH) représentent le traitement de choix des SMD chez l'enfant avec une survie sans maladie de 50% dans le cas d'un donneur familiale HLA compatible, alors que cette survie sans maladie est plus faible avec un taux élevé de mortalité pour les HLA compatible d'un donneur non familiale.[107,108]la TCSH est d'indication controversée dans les SMD évolués après une chimiothérapie d'induction type LAM puisque le taux de mortalité après transplantation est trop élevé. Cependant tous les enfants devraient bénéficier d'une TCSH en première ligne indépendamment de la mortalité et de la morbidité élevée.[109]

L'évolution sans traitement est marquée par une stabilisation et une longue survie chez les enfants ayant une cytopénie réfractaire ou une AREB. Les transfusions sanguines sont peu fréquentes et les infections sévères sont rares

mais ils peuvent progresser éventuellement chez la plupart des patients. La survie médiane après progression est de 1,7 an. Une fois la progression est installée, les résultats restent médiocres malgré la transplantation des cellules souches hématopoïétique.[110]

VIII. Traitement

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 [1].

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.

Dans notre série, le traitement symptomatique a été préconisé chez tous les malades, basé sur des transfusions du sang phénotypé cyclique : transfusion de culots globulaires (2,3 cg en moyenne) chez 97% des malades, des concentrés plaquettaires chez 33,3% des malades une fois par mois en moyenne et une antibiothérapie chez 57,5% des malades.

Dans la cohorte du groupe français des myélodysplasies [76] de 2008, 61 % des malades ont bénéficié de transfusion de culots globulaires (CG) avec en moyenne 2 CGR par mois et 61,7% ont reçu des culots plaquettaires. Dans la série de F.PASQUET et all [41], 11% des malades n'ont bénéficié que d'un support transfusionnel et dans la série de C.GUEZLANE [37] 41% des patients ont bénéficié

d'un traitement symptomatique.

Les besoins transfusionnels sont plus marqués chez les femmes de notre série mais pas de façon significative. Dans la série de Benamor et al [18] pendant une durée de 9 ans les femmes ont reçu 38,25 cg par patiente contre 24,21 cg par patient chez les hommes.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires, seul recours thérapeutique de nombreux syndromes myélodysplasiques et l'hyperabsorption intestinale du fer, en rapport avec la dysérythropoïèse sont source de surcharge martiale. Dans la littérature, 30 à 40 % des SMD se compliquent de surcharge martiale [77]. Celle-ci est responsable d'une morbidité et d'une mortalité excessives. Les patients les plus exposés sont : ceux porteurs d'une anémie réfractaire, d'une anémie réfractaire sidéroblastique ou d'un syndrome 5q-, ceux ayant un bon pronostic (score pronostique international faible ou intermédiaire faible), ceux recevant plus de 100 concentrés érythrocytaires et ceux âgés de moins de 70 ans. Dans notre série les patients ayant développé l'hémochromatose avaient une anémie réfractaire sidéroblastique et une CRDU dans 11% des cas chacune et une CRDM dans 78% des cas, et ils étaient âgés de moins de 60 ans dans 89% des cas.

Le traitement par la déféroxamine est capable de prévenir la surcharge martiale mais il est contraignant puisqu'il nécessite des injections sous-cutanées nocturnes sur huit à 12 heures au moyen d'infuseurs ou d'une pompe portable. Si le traitement est bien conduit, il prévient la mortalité liée à la surcharge martiale. Il doit être commencé suffisamment tôt (en règle générale avant 20 concentrés érythrocytaires). La mesure de la ferritine sérique et la connaissance du nombre de concentrés érythrocytaires sont la plupart du temps suffisants pour apprécier la surcharge en fer.

L'intensité du traitement chélateur est adaptée en fonction de l'âge, du type de SMD, du score pronostique international, du nombre de concentrés

érythrocytaires, de la mesure de la ferritine et surtout de la tolérance des patients.

[78]

Dans notre série 26% des cas ont développé l'hémochromatose post transfusion et ils ont été mis sous Desferal® 20mg/kg/j en perfusion de 8 heures 4 jours/mois.

Même s'il est maintenant devenu très faible, le risque infectieux lié aux transfusions n'est pas totalement nul. Il n'est pas exclu à l'avenir que de nouveaux micro-organismes actuellement inconnus soient transmis par le sang. Les accidents d'hémolyse n'ont pas non plus complètement disparu. Enfin, les accidents de surcharge volémique, chez ces sujets âgés, sont également une réalité. Pour toutes ces raisons, l'attitude logique est d'essayer de plus en plus de corriger l'anémie dans les SMD à faible risque par l'utilisation de médicaments visant à améliorer la production érythrocytaire ou à réduire les phénomènes d'apoptose excessive de la lignée érythroblastique. [79]

2. Les facteurs de croissance :

Les facteurs de croissances hématopoiétiques ont une place importante dans le traitement symptomatique des SMD. Des études in vitro ont en effet montré qu'ils permettent d'augmenter la croissance des colonies issues des progéniteurs hématopoiétiques par des mécanismes antiapoptotiques tels qu'une augmentation de bcl2 et de Bcl-XI ou une inhibition du signal apoptotique médié par Fas [80].

§ L'anémie peut être traitée efficacement par les agents stimulants l'érythropoïèse (ESA : l'érythropoïétine recombinante ou darbepoïétine). Les dernières recommandations sont de mettre en route un traitement par (ESA) chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés, de préférence si

le taux d'EPO sérique est < 500 U/l (le taux de réponse est plus faible au delà de ce taux) [54]. Deux études, une du groupe français des myélodysplasies, l'autre Italo-nordique, suggèrent fortement qu'un traitement par EPO ou darbepoïétine n'augmente pas le risque d'évolution en LAM, mais améliore la survie par rapport à un traitement purement transfusionnel, sans doute en réduisant le nombre de complications de l'anémie (accidents cardiovasculaires...) et les effets néfastes de la surcharge en fer [81], [82]. Les doses efficaces sont généralement, pour l'EPO alpha ou beta de 30 000 à 60 000 U/semaine en une à trois fois, et pour la darbepoïétine alpha de 150 à 300 µg/semaine en une fois [81], [83].

Dans notre série, les facteurs de croissance ont été administrés chez 8,8% des malades à base d'érythropoïétine une injection de 30 000 UI/semaine, chez qui le taux d'EPO sérique était inférieur à 500 U/l et des facteurs de croissance granulocytaire en cas d'épisodes d'agranulocytose.

L'addition de G-CSF (en 2 à 3 injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les GB entre 5 000 et 10 000 éléments/mm³) peut améliorer l'effet des EPO et de la darbepoïétine [81], [83]. Certains cliniciens préfèrent commencer le traitement par EPO à forte dose (60 000 U/semaine ou 300 µg) + G-CSF, quitte, en cas de réponse, à essayer de diminuer l'EPO et/ou arrêter le G-CSF. D'autres préfèrent commencer par l'EPO seule à faible dose (30 000 U/semaine), quitte à augmenter puis ajouter du G-CSF en cas de non réponse.

Les réponses sont à évaluer au bout de 12 semaines pour chaque posologie ou association. En cas de réponse, le traitement doit être ajusté de façon à maintenir le taux d'Hb entre 11 g et 12 g [84].

La place du G-CSF dans le traitement de la neutropénie n'est pas clairement démontrée. S'il est capable de corriger la neutropénie dans 2/3 des cas environ, l'effet sur la diminution de l'incidence du risque infectieux et sur la survie n'est

pas démontré. L'utilisation de G-CSF n'est donc pas, d'une façon générale, recommandée, en particulier dans les SMD à risque élevé ou, même si cela n'est pas démontré, pourrait exister un risque de majoration de la blastose.

En revanche, le G-CSF peut être proposé dans des cas très cibles de SMD sans excès de blastes médullaires majeur (par exemple, 10 %) :

- soit pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients très neutropéniques ;
- voire exceptionnellement au long cours, à faible dose, chez les patients neutropéniques faisant des infections répétées. [84]

Le traitement symptomatique des SMD par les facteurs de croissance est actuellement largement utilisé par la plus part des auteurs, dans la série de F.PASQUET [33] 72% des malades ont reçu ce type de traitement. Dans la cohorte du groupe français des myélodysplasies [76] 40% des cas ont bénéficié d'un traitement par les ESA.

3. Les traitements immunosuppresseurs :

L'émergence de clones CD8+ cytotoxiques chez les patients atteints de SMD, les associations SMD-maladies auto-immunes et l'existence de formes frontières avec les aplasies médullaires idiopathiques sont les éléments qui ont conduit à la découverte de l'efficacité des traitements immunosuppresseurs dans les SMD [5].

3.1 Le sérum anti lymphocytaire et la ciclosporine

Les traitements reposent sur le sérum antilymphocytaire (thyroglobuline) seul ou en association avec la ciclosporine ou les hautes doses de corticoïdes, le plus souvent associés selon les schémas utilisés pour le traitement des aplasies idiopathiques. Les taux de réponse sont de 30 % environ [85]. Ce type de

thérapeutique est proposé aux formes de faibles risques IPSS, préférentiellement hypoplasiques. Le jeune âge des patients, la faible durée de dépendance transfusionnelle et la présence de HLA-DR15 permettent de prédire la réponse au traitement immunosuppresseur [86]. Dans les groupes de patients présentant les facteurs prédictifs de réponse les chances de succès avoisinent 70%.

Dans notre série 8,8% des malades ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à base de cyclosporine.

En dépit de sa lourdeur et du faible nombre de patients concernés, cette option thérapeutique doit être considérée et les essais thérapeutiques doivent se poursuivre.

3.2. La chimiothérapie intensive :

Les chimiothérapies intensives entrent dans le cadre de traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire II) en dehors de l'allogreffe. Elle donne 40 à 60 % de rémission clinique, mais une médiane de durée de rémission clinique courte de 10 à 12 mois et moins de 10 % de rémissions très prolongées (ces rémissions très prolongées correspondent le plus souvent à des AREB-T à caryotype normal, maintenant classées en LAM par L'OMS). Ces résultats assez favorables ne sont observés qu'en dessous de 60 à 65 ans. Chez les sujets plus âgés, ce traitement a une forte toxicité, liée aux cytopénies plus prolongées qu'il entraîne dans les SMD (par rapport aux LAM de novo).

Aucune association ne paraît supérieure à l'association anthracyclines-Ara C. Pour l'AraC, il est fréquemment de recourir aux doses intermédiaires ou élevées, bien qu'il ne soit pas démontré qu'elles sont supérieures aux doses conventionnelles. Les anomalies cytogénétiques, en particulier complexes, sont associées à une réponse très défavorable.

Il n'existe pas de consensus concernant le moment de décider d'une chimiothérapie chez le sujet jeune : faut-il le faire rapidement, faut-il attendre que les cytopénies deviennent préoccupantes ou que la transformation en LAM soit survenue ?

Ces éléments, joints aux résultats récents obtenus avec l'azacytidine, amènent à restreindre le champ de la chimiothérapie intensive de première ligne aux formes avec blastose médullaire élevée (> 10 %), à caryotype normal (ou au moins non défavorable) survenant chez les moins de 60 à 65 ans, surtout si l'on veut réduire rapidement une blastose avant allogreffe.

En effet dans la série de A.KUENDGEN et all [28], 29,8% des malades ayant moins de 50 ans ont bénéficié d'une chimiothérapie contre seulement 7,4% des malades ayant plus de 50 ans. Dans la cohorte du groupe français des myélodysplasies [76] la chimiothérapie a été instaurée chez 5,8% des cas dont 14,8% des malades avaient un SMD de haut risque.

3.3. La thalidomide et le lénalidomide :

La thalidomide et ses dérivés et notamment le lénalidomide ont fait récemment l'objet de plusieurs études. Les mécanismes d'action de ces agents sont mal connus et passent par l'immunomodulation et l'inhibition de l'angiogénèse.

La thalidomide produit environ 30 % d'améliorations hématologiques chez les patients atteints de SMD de faible risque. Cependant, les effets secondaires neurologiques (neuropathies périphériques) limitent l'utilisation de cette substance dans la population âgée représentée par les SMD.

Le lénalidomide est un analogue de la thalidomide dépourvu de ses effets secondaires neurologiques [5] mais il peut induire, chez ces patients, pendant les 8 à 12 premières semaines du traitement une neutropénie et/ou une thrombopénie

importantes, justifiant une surveillance étroite de la numération, et l'administration de G-CSF en cas de neutropénie, d'antibiotiques à large spectre en cas de fièvre, et un arrêt transitoire en cas de thrombopénie < 25 G/l. De plus, le lénalidomide, dans quelques cas, ait pu accélérer la progression des SMD de faible risque avec Del 5q vers une LAM. Pour ces deux raisons, il paraît recommandé (et particulièrement chez les sujets très âgés ou fragiles) de réserver le lénalidomide aux échecs d'ESA, même si on sait que les ESA sont moins efficaces dans les formes avec délétion 5q.

3.4. Agents hypométhylants :

Il s'agit de la 5-azacytidine et de la decitabine. Les taux de réponse (RC-RP) avec les agents déméthylants semblent proches de ceux obtenus avec cytarabine à faible dose. Cependant l'étude de phase III comparant azacytidine et, notamment, AraC à faible dose montre un bénéfice de survie avec l'azacytidine, qui semble lié à une moindre progression vers la LAM et à des réponses plus durables [87].

Les agents hypométhylants donnent des réponses particulièrement intéressantes en cas d'anomalies cytogénétiques, notamment des chromosomes 7, 8, et d'anomalies cytogénétiques complexes. Toutefois leur supériorité par rapport à l'AraC à faible dose s'étend aux patients avec caryotype normal [87].

La toxicité des agents hypométhylants, en particulier la survenue de cytopénies, est suffisamment modérée pour permettre une prise en charge généralement ambulatoire (en dehors des périodes d'injection pour la decitabine, qui nécessitent une hospitalisation car elles sont effectuées en perfusion IV prolongée ; la 5-azacytidine est injectée, elle, par voie SC).

La 5-azacytidine a obtenu en décembre 2008 une AMM européenne dans les SMD de risque intermédiaire 2 ou élevé, à la suite d'une étude ayant démontré qu'elle améliorerait la survie par rapport au traitement conventionnel.

Dans les SMD à faible risque, ils se sont avérés capables d'induire une indépendance transfusionnelle dans environ 30 à 40 % des SMD de faible risque avec anémie, résistante aux ESA. Par ailleurs, le taux de réponse sur la thrombopénie semble identique à celui observé sur la lignée rouge. Des essais cliniques sont en cours dans cette indication.

3.5 Cytarabine à faible dose :

20 mg/m²/jour en une ou deux fois, deux semaines par mois, ce traitement induit environ 15 % de rémission complète et 20 % de rémission partielle, durant 3 à 18 mois en général (très courtes pour les rémission complète).

Les cytopénies qu'il induit sont généralement compatibles avec une prise en charge généralement ambulatoire, mais peuvent être profondes, notamment après la première cure. Le taux de réponse est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables. L'addition de facteur de croissance granulocytaire ne semble pas apporter de bénéfice.

Ce traitement donne des résultats moins bons que les hypométhylants en cas de caryotype anormal mais probablement aussi en cas de caryotype normal [87].

Les résultats récents obtenus avec l'azacytidine amènent à se demander s'il reste une place pour ce traitement. Si l'on veut l'utiliser, il faut s'assurer au préalable que le caryotype n'est pas défavorable.

4. La greffe de moelle allogénique

Ce traitement représente la seule thérapeutique potentiellement curative dans les SMD. Les principales études conduites dans ce domaine montrent que la greffe permet d'obtenir des rémissions à long terme chez 30-40 % des patients [5]. Cependant, cette thérapeutique comporte certaines incertitudes.

L'allogreffe à conditionnement classique et L'allogreffe à conditionnement atténué : L'efficacité de l'allogreffe classique est bien démontrée en matière de SMD, et sa toxicité également bien évaluée [85,86]. L'allogreffe à conditionnement atténué, si elle est moins toxique que l'allogreffe classique, est en revanche associée à un risque plus élevé de rechutes [88, 89]. De ce fait, dans l'état actuel, on peut difficilement la substituer à l'allogreffe classique chez les sujets de moins de 50 ans. En revanche, les sujets âgés de plus de 50 ans ou présentant des comorbidités (c'est-à-dire la grande majorité des SMD) semblent pouvoir bénéficier de l'allogreffe à conditionnement atténué.

Tant pour l'allogreffe classique que l'allogreffe à conditionnement atténué, aucun conditionnement ne semble avoir fait clairement la preuve d'une supériorité par rapport aux autres. Par ailleurs, il n'y a pas d'un côté conditionnement classique et de l'autre conditionnement atténué, mais il peut exister des intermédiaires (un peu plus ou un peu moins) intensifs. Le choix sera donc fait en fonction de l'état général du patient et ses comorbidités, ainsi que du stade de la maladie au moment de la greffe (évalué notamment par le pourcentage de blastes médullaires) [90,91]].

Il n'existe pas de consensus concernant le traitement qui précède l'allogreffe (chimiothérapie intensive ou les agents Hypométhylants). Mais, on peut se baser sur quelques éléments :

- Lorsqu'il existe un excès de blastes médullaires au moment de l'allogreffe (schématiquement, > 10 % dans les allogreffes classiques, et peut-être dès que les blastes dépassent 5 % dans les allogreffes à conditionnement atténué), le risque de rechute post-greffe semble élevé (ce qui amène à vouloir réduire cette blastose avant la greffe) [90, 92].

- Les patients en échec de chimiothérapie intensive ont de très mauvais résultats après l'allogreffe (à la fois en raison d'une toxicité importante et d'un risque élevé de rechute post-allogreffe) [93].

□ La chimiothérapie intensive est peu efficace en cas de caryotype anormal, et surtout d'anomalies cytogénétiques du chromosome 7 ou complexes, mais paraît au contraire assez efficace (taux de RC de 50 % et plus) dans les formes avec net excès de blastes (AREB 2 selon la classification OMS, et AREB-T selon la classification FAB), et caryotype normal. Dans ces cas, elle permet d'obtenir une réduction rapide de la blastose médullaire avant greffe [84].

□ Les agents Hypométhylants semblent avoir une efficacité particulière en cas de caryotype anormal, notamment anomalie du 7 ou caryotype complexe, mais entraînent une réduction plus lente de la blastose médullaire [94]. Étant moins myélotoxiques que la chimiothérapie intensive, ils peuvent toutefois amener le patient à l'allogreffe en meilleure condition générale. En réalité, seuls des essais prospectifs pourront répondre définitivement à ces questions.

□ Dans l'étude conjointe de l'IBMTR et de l'équipe de Seattle, les patients ayant un IPSS intermédiaire 2 ou élevé bénéficient d'une allogreffe rapide. En revanche, chez les patients ayant un score IPSS faible, le risque de réaliser l'allogreffe immédiatement dépasse statistiquement le bénéfice attendu [95]. Les données sont moins tranchées pour les patients de risque intermédiaire 1, chez qui le moment de réalisation de l'allogreffe doit donc être précisément discuté en fonction d'autres facteurs de risque.

La source de cellules souches pour l'allogreffe (sang ou moelle): La tendance actuelle est de proposer l'utilisation de cellules souches périphériques en cas de risque élevé de rechute, ce qui est notamment le cas des SMD arrivant à l'allogreffe avec un excès de blastes médullaires [85].

Les résultats des allogreffes effectuées à partir de donneurs non apparentés publiés sont maintenant pratiquement identiques à ceux des allogreffes familiales [96], pour peu que les typages HLA soient effectués en haute résolution et que la compatibilité soit de 10/10. Par ailleurs, de plus en plus d'allogreffes dans les

SMD sont faites avec des cellules souches de cordon ombilical [97]. Cette approche est cependant à réserver aux centres habitués à ce type de procédure, le plus souvent dans le cadre d'essais cliniques.

5. Traitements en cours d'essai :

Ils se conçoivent actuellement en association avec les agents hypométhylants ou en cas d'échec de ceux-ci. Il s'agit actuellement principalement :

Des agents inhibiteurs d'histone deacétylase, comme l'acide valproïque et des molécules de 2e génération (Vorinostat, MGCD 0103, LBH 589); avec les agents hypométhylants, sont destinées à promouvoir la transcription de gènes dont l'expression est réduite au silence. Cette approche épigénétique est un sujet de nombreuses recherches cliniques.

De nouvelles chimiothérapies (clofarabine, cloretazine) sont actuellement testées chez des patients atteints de LAM à haut risque, y compris ceux âgés de plus de 70 ans et ceux âgés de plus de 60 ans avec caryotype défavorable, ce qui représente une population similaire aux SMD à haut risque. Si ces traitements sont révélés utiles pour les LAM à haut risque, il pourrait y avoir une certaine justification pour l'utilisation dans les SMD à haut risque [2].

D'autres agents semblent pouvoir jouer un rôle dans le traitement des SMD. Ils ciblent d'autres mécanismes de la physiopathologie des SMD comme le tipifarnib, inhibiteur de farnésyl-transférase qui est associé à un taux de réponse d'environ 30 % [69]. L'inhibition de la farnésyl-transférase permet de bloquer l'activation de RAS impliqué dans une voie de signalisation fréquemment altérée dans les SMD.

Le trioxyde d'arsenic qui associe de nombreux mécanismes d'action incluant l'induction de l'apoptose et de la différenciation ou l'inhibition de l'angiogenèse permet d'obtenir des améliorations hématologiques chez environ 20 % des patients [98].

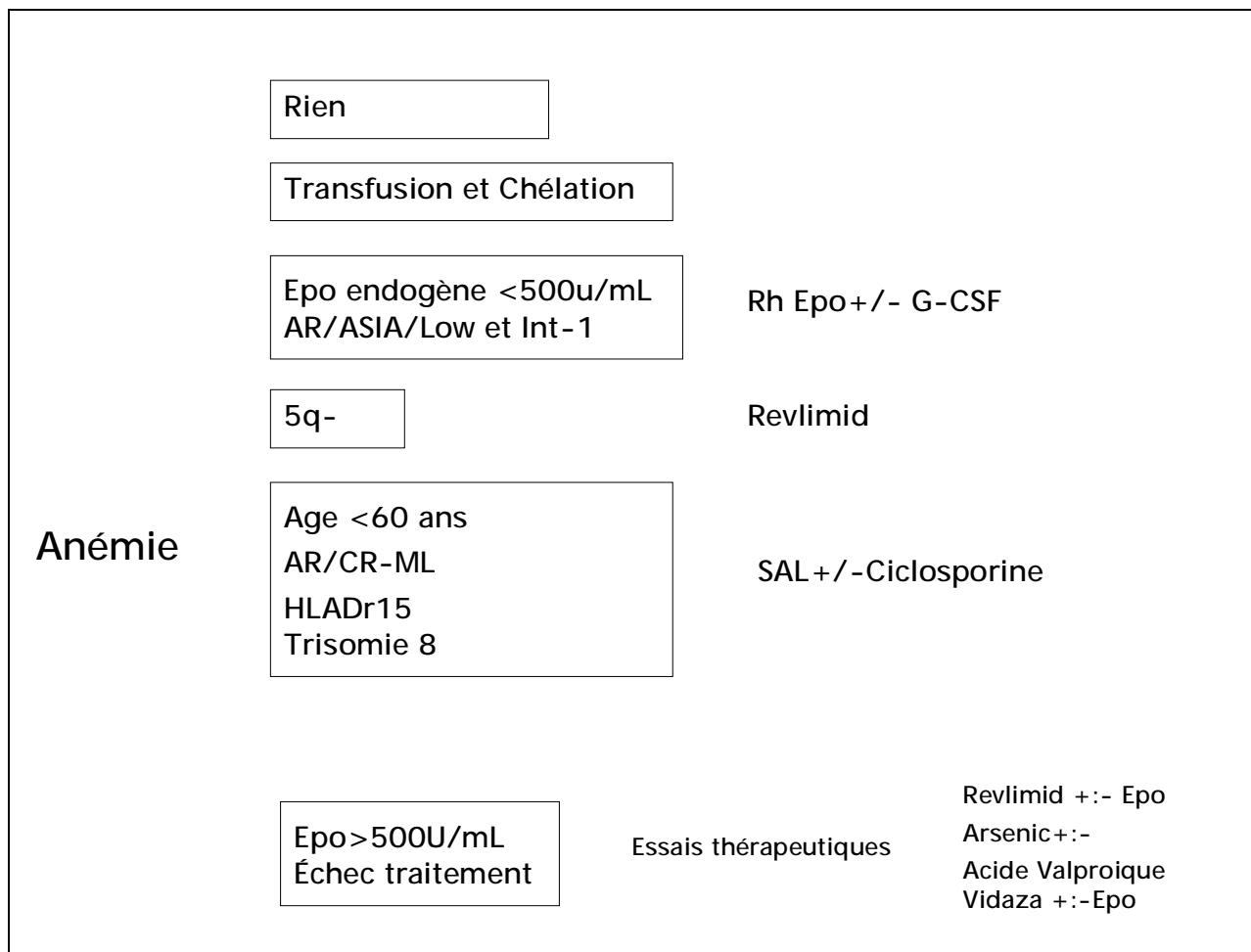


Figure5 : traitement des syndromes myélodysplasiques.

IX. Evolution et pronostic

Les SMD se caractérisent par l'évolution vers la leucémie aiguë et par un risque élevé de mortalité. De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits comme l'âge, le taux de blastes médullaires, la présence d'anomalies cytogénétiques complexes et le nombre et le degré de cytopénie.

A.KUENGREN et all [28] dans leur série comportant 232 malades n'ont pas trouvé de différence significative concernant la transformation en leucémie aiguë entre les patients jeunes et âgés ce qui est concordant avec les résultats de notre série.

Z.SHI et al [99] dans leur série ont trouvé que les patients avec caryotype anormal ont un risque plus élevé de transformation en leucémie aiguë. H.wong et al [50] ont objectivé dans leur série que les patients ayant le type CRDM ont une tendance d'évolution vers la leucémie aiguë plus élevée que les autres types.

Dans notre série, 9,1 % de nos malades ont développé une leucémie aiguë avec 66,6 % en leucémie lymphoïde et 33,4% en leucémie myéloïde. 50% parmi eux étaient âgés de plus de 60 ans et 75% étaient de sexe féminin. La notion d'exposition aux toxiques était présente chez 75% des cas.

Les patients ayant évolué vers une leucémie aiguë avaient un taux d'hémoglobine <10g/dl dans 100% des cas, un taux de PNN <1800 éléments/mm³ dans 23,5% des cas et un taux de plaquettes <100000 éléments/mm³) dans 100% des cas.

25% des cas transformés en leucémie ont une dysplasie trilineaire contre 36,7% chez les autres. Dans 25% des cas de transformation aiguë, le taux de blastes médullaires au moment du diagnostic du SMD était supérieur à 5% contre 3,3% chez les patients sans transformation aiguë.

Les résultats obtenus concernant les facteurs de risque de transformation aiguë dans notre série n'étaient pas statistiquement significatives à cause du nombre limité des patients.

L'application dans notre série de la classification OMS qui a exclu les patients avec AREB t qui était présente dans la classification FAB peut être la cause de la faible fréquence de transformation aiguë, ce qui est rapporté aussi dans autres séries basés sur les mêmes critères de diagnostic. [50] [100]

Dans notre série, nous déplorons 6 décès soit 17,6% de nos patients : Les causes du décès étaient : la septicémie dans 33,3% des cas, hémorragie cérébrale dans 16,6% des cas. Le délai moyen entre le diagnostic et la mort de nos patients

était de 24 mois. Dans 66,7% des cas de décès les patients étaient âgés de moins de 60 ans et 50% étaient de sexe féminin.

Les patients décédés avaient un taux d'hémoglobine < 10g/dl dans 100% des cas, un taux de PNN < 1800 éléments/mm³ dans 66,7% des cas, un taux de Plaquettes < 100000 éléments/mm³ dans 50 % des cas et un taux de VGM > 100fl dans 33,3% des cas.

La dysplasie tri-linéaire est retrouvée chez 16,7% des patients décédés contre 39,3% chez les patients encore vivants. Les blastes médullaires étaient > 5% chez 16,7% des patients décédés contre 3,6% chez les patients encore vivants. 50% des malades décédés avaient une complication infectieuse, les complications hémorragiques et l'accutisation chez ces patients étaient présentes dans 16,7% des cas chacune. Mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs à cause du nombre limité des patients.

P.morel et al [101] dans leur série ont trouvé que les facteurs de mauvais pronostic sur la survie dans l'ordre décroissant sont les suivants : un taux élevé de blastes dans la moelle, plus de trois anomalies chromosomiques sur le caryotype, une thrombopénie, un âge supérieur à 60 ans, une leucopénie ou une hyperleucocytose, une anémie inférieure à 10 g/dl et le sexe masculin.

Dans la série de Cunningham [102], la survie moyenne des patients a été de 21 mois et les facteurs de mauvais pronostic identifiés sont un âge avancé, un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl, une thrombopénie inférieure à 50 G/L, une hyperleucocytose, une élévation des monocytes, un taux élevé de blastes dans la moelle, une dysgranulopoïèse et l'existence d'une fibrose médullaire. Au terme de cette étude, la principale cause de décès est les problèmes infectieux. Il ne semble pas exister de relation entre les risques infectieux et le nombre de leucocytes.

Dans la série de Massimo et al [23], 41,8% des malades ont trouvé la mort. La leucémie aiguë est la principale cause de la mort, avec un taux de transformation de 32% chez les patients décédés.

La médiane de survie des malades souffrant de SMD est toujours faible. En effet, la série de Demirkan [103] et Intragumtornchai [40], la survie médiane était de 24 mois, dans la série de Massimo et al [23] la survie médiane était de 28,9 mois. Cela montre que les SMD sont globalement de mauvais pronostic.

RECOMMENDATIONS

Notre étude a été limitée par divers problèmes, et le principal problème était le nombre limité des malades inclus par perte de dossiers à cause de problèmes d'archivage.

Notre série a été limitée aussi par le manque de moyens des patients et le manque de couverture sociale : la non disponibilité du caryotype médullaire pour la majorité des cas a rendu difficile la classification et la prise en charge adéquate des patients.

Nos recommandations principales :

- Palier au problème d'archivage des dossiers par la mise en place d'un registre (en cours).
- Des études prospectives pour mieux apprécier les particularités de la maladie chez nos patients
- mise en place du bilan cytogénétique au sein de notre CHU.
- mettre à niveau notre système de couverture médicale afin d'améliorer le pronostic de nos malades.

CONCLUSION

Les syndromes myélodysplasiques forment un groupe hétérogène d'hémopathies d'origine clonale, développées à partir d'une cellule souche multipotente myéloïde. Ils affectent le plus souvent des sujets de plus de 60 ans.

Leur prise en charge pose encore plusieurs problèmes :

- Leur diagnostic n'est pas facile, il est basé sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et cytogénétiques.
- L'évolution se fait vers la transformation en leucémie aiguë
- Le seul traitement curatif est la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

Tous ces problèmes se sont posés pour nos patients, le diagnostic a été souvent difficile à poser puisqu'il a nécessité un faisceau d'arguments dont les considérations socio-économiques étaient un handicap. Le traitement curatif actuellement recommandée est inaccessible puisque l'allogreffe n'est pas encore pratiquée au Maroc. L'espoir est fondé sur les molécules nouvelles.

Il est donc important de poursuivre les efforts visant à améliorer la prise en charge des SMD et dans notre contexte il est nécessaire de mettre à niveau notre système de couverture médicale afin d'améliorer le pronostic de nos malades.

RESUMES

RESUME

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies acquises caractérisées par l'atteinte de la cellule souche myéloïde. Dans le but de mieux cerner les particularités de cette affection dans notre service, nous nous sommes fixés comme objectif de déterminer les aspects épidémiologiques, diagnostics, thérapeutiques et évolutifs des SMD suivis dans le service.

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 2003 et décembre 2009 soit une durée de 7 ans. Ont été inclus dans notre étude tout patient présentant une myélodysplasie documentée par un myélogramme.

L'âge moyen des patients est de 53,38ans avec des extrêmes de 20 ans et de 87 ans; le sex-ratio était de 1,12 (18 hommes et 16 femmes). Cliniquement, 97,5% des patients présentaient un syndrome anémique, 32,35% des patients avaient un syndrome infectieux, 29,4% des cas avaient un syndrome hémorragique et 29,4% des malades présentaient une HSMG.

Biologiquement, la NFS était anormale chez tous les patients avec une pancytopenie chez 38,23% des cas. Le myélogramme réalisé a posé le diagnostic de SMD dans 70% des cas. Chez 10 patients, le diagnostic est posé par la biopsie ostéo-médullaire. Selon la nouvelle classification de l'OMS de 2008 des SMD, 47% des cas sont des cytopénies réfractaires avec dysplasie multi lignée. Les cytopénies réfractaires avec dysplasie uni lignée représentent 44%: l'anémie réfractaire dans 41% des cas et la thrombopénie réfractaire dans 3% des cas. L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, l'anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 et

l'anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 représente chacune 2,9%.

Le traitement repose essentiellement sur une transfusion du sang phénotypé chez tous les patients une fois par mois en moyenne. 8,8% des cas ont été mis sous immunosuppresseurs (Ciclosporine) et 8,8% cas sous facteurs de croissance. Sur le plan évolutif, nous notons 3cas de transformation en leucémie aiguë et 6 décès.

La prise en charge des SMD s'est profondément modifiée et repose sur le calcul du score IPSS pour lequel la réalisation d'un caryotype médullaire est indispensable, notre étude montre que la prise en charge doit encore s'améliorer avec en particulier un recours systématique au caryotype médullaire.

SUMMARY:

The myelodysplastic syndromes (MDS) are hematologic acquired characterized by impairment of the stem cell myeloid. In order to better understand the peculiarities of this disease in our service, we set a goal to determine the epidemiological aspects diagnostics, therapeutic and outcome of MDS followed in the service.

This is a retrospective descriptive study on the records of patients hospitalized in the Internal Medicine Department, CHU Hassan II of Fez between January 2003 and December 2009, a period of 7 years. Were included in our study any patient with myelodysplastic syndrome documented by myelogram.

The median age was 53.38 years, with extremes of 20 years and 87 years, the sex ratio was 1.12 (18 men and 16 women). Clinically, 97.5% of patients had an anemic syndrome, 32.35% of patients had an infectious syndrome, 29.4% of cases had a hemorrhagic syndrome and 29,4% of patients had tumor syndrome.

Biologically, the NFS was abnormal in all patients with pancytopenia in 38.23% cases. The myelogram was performed diagnosed with MDS in 70% of cases. In 10 patients, the diagnosis is made by bone marrow biopsy. according to The new WHO classification of MDS Refractory cytopenia with multilineage dysplasia was found in 47,1% of the cases , Refractory cytopenia with unilineage dysplasia in 44,1% refractory anemia with ring sideroblasts, RAEB 1 and RAEB 2 in each one 2,9%.

The treatment relies primarily on blood transfusion phenotyped in all patients once a month on average. 8.8% of cases were put on immunosuppressive therapy (cyclosporine) and 8.8% of cases received growth factors. Evolutionarily, we note 3 cases of transformation in acute leukemia and 6 deaths.

The management of MDS has changed and is based on the calculation of the IPSS score for which the realization of a bone marrow karyotype is essential, our study shows that care needs to improve especially with the systematic use of a bone marrow karyotype.

ملخص

متلازمة خلل التنسج النقوي هي أمراض دم مكتسبة التي تتسم بإصابة الخلايا الجذعية. من أجل فهم أفضل لخصائص هذا المرض في مصلحتنا قمنا ب دراسة استيعادية شملت 34 حالة بمصلحة الطب الداخلي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس

شملت هذه الدراسة 18 رجلا و 16 امرأة يناهز معدل أعمارهم 53,38 سنة

أعراض فقر الدم وجدت عند 97% من الحالات و أعراض النزيف عند 29,4% من

الحالات ومتلازمة المعدية عند 32,35% ومتلازمة الورم عند 29,4% من الحالات

حسب التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية وجدنا الصنف قلة الخلايا المقاومة مع النمو

الشاد المتعدد السلالة عند 44,1% من الحالات فيما يخص الصنف قلة الخلايا المقاومة مع النمو

الشاد الأحادي السلالة 44,1% أما الصنفين فقر الدم مقاوم مع افراط في الأرومات و فقر الدم

مقاوم مع أرومات حديدية بشكل تاج فكل واحد منهما وجد عند 2,9% من الحالات.

استفاد جميع المرضى من العلاج العرضي بينما استفاد 8, 8% منهم من العلاج المزيل

للمناعة و 8, 8% منهم من العلاج بعوامل النمو.

سجلنا 3 حالات تحول حاد و 6 وفيات

ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

N d'ordre

I / IDENTITE :

1/ NOM: PRENOM

2/ SEXE: F M

3/ AGE:

4/ PROFESSION:

5/ ORIGINE :

II MOTIF D'OSPITALISATION

II/CHRONOLOGIE DES SYMPTOME:

1/ MODE D'ADMISSION EN MI : URGENCE CONSULTATION AUTRE

2/DATE DE DEBUT DES SYMPTOMES

3/DATE DE CONSULTATION :

4/DATE DE DIAGNOSTIC :

III/ ANTECEDANTS :

1/ MEDICAUX :

-CHIMIOOTHERAPIE ANTERIURE : OUI NON

SI OUI :

CYCLOPHOSPHAMIDE OUI NON

CHLORAMBUCIL OUI NON

MELOHALAN OUI NON

AUTRES

-IRRADIATION : OUI NON

SI OUI

SEUL : OUI NON

ASSOCIEE A LA CHIMIO OUI NON

3/ G O :

4/ FAMILIAUX :

5/ EXPOSITION AUX TOXIQUES :

INSECTICIDES : OUI NON

BENZEN : OUI NON

DERIVES DE PETROLES : OUI NON

AUTRES

IV/ CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

1/ SIGNES GENERAUX :

- FIEVRE : OUI NON

- ASTHENIE : OUI NON

- A E G : OUI NON

- A M G : OUI NON

2/ SYNDROME ANEMIQUE : OUI NON

3/ SYNDROME HEMMORAGIQUE : OUI NON

4/ SYNDROME INFECTIEUX : OUI NON

5/ AUTRES : -ADP OUI NON

-SMG OUI NON

-AUTRES OUI NON

V/ PARACLINIQUE :

1/ NFS : Hb= VGM = CCMH=

GB=

PNN=

LYMPHOCYTES=

MONOCYTE=

PLAQ=

BLASTES= SANGUINS=

MEDULLAIRES=

SIDEROBLASTES EN % =

MYELEMIE=

FROTTIS SANGUIN :

3/ MYELOGRAMME:

- INDICATION :
- RESULTATS :

DYERUTHROPOISE

DYSMEGACARYOPOISE

DYSGRANULOPOISE

RICHESSSE DE LA MOELLE

3/ BOM:

4/ CARYOTYPE:

5/ AUTRES:

- ACIDE URIQUE=
- LDH =

- FER SERIQUE=

FERRITINEMIE =

VI/ COMPLICATIONS: OUI

NON

SI OUI

1/ TRANSFORMATION AIGUE: OUI

NON

LEUCEMIE MYELOBLASTIQUE

LEUCEMIE LYMPHOBLASTIQUE

2/ ACCIDENT POST TRANSFUSIONNELLES : OUI

NON

- SI OUI :

* RECHERCHE DES Ag IRREGULIERS +

-

VII / CLASSIFICATION:

1/ CYTOPENIE REFRACTAIRE AVEC DYSPLASIE UNILIGNEE :

OUI

NON

2/ ANEMIE REFRACTAIRE AVEC SIDEROBLASTE EN COURONNE :

OUI

NON

3/ ANEMIE REFRACTAIRE AVEC EXCES DE BLASTE : OUI

NON

4/ CYTOPENIE REFRACTAIRE AVEC DYSPLASIE MULTILIGNEE:

OUI

NON

5/ SYNDROME 5q- : OUI

NON

6/ SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE INCLASSABLE : OUI

NON

VIII/TRAITEMENT :

1/ TRANSFUSION :

- CG : OUI NON

- CP : OUI NON

- FREQUENCE DES TRANSFUSIONS : /MOIS

2/ CHIMIOOTHERAPIE : OUI NON

TYPE

3/ IMMUNOSUPPRESSEURS : OUI NON

4/ FACTEUR DE CROISSANCE OUI NON

SI OUI RYTHME :

5/ GREFFE ALLOGENIQUE OUI NON

6/ A T B :

7/ COMPLICATION DU TRAITEMENT : OUI NON

SI OUI TYPE:

INFECTIEUSES : OUI NON

ACCIDENTS DE TRANSFUSION : OUI NON

IX/ SURVEILLANCE :

1/ TOUJOURS SUIVI : OUI NON

2/ PERDU DE VUE : OUI NON

3/ RYTHME CONSULTATIONS : PAR MOIS

4/ BILAN DE SURVEILLANCE :

5/ DECES : OUI NON

SI OUI MEDIANE DE SURVIE :
LA CAUSE:

Annexe 2: L'International Prognosis Scoring System: IPSS [104].

Index pronostique international dans les SMD (Score IPSS)	
% de blastes	Score IPSS
<5	0
5-10	0,5
11-20	1,5
21-30	2
Caryotype	Score IPSS
Bon pronostic (normal) (-Y, 5q-, 20q- : isoles	0
Pronostic intermédiaire +8, ≤ 2 anomalies	0,5
Mauvais pronostic -7/7q-, caryotype complexe	1
Cytopénies sanguines	Score IPSS
Aucune/Type 1	0
Types 2 ou 3	0,5
Score IPSS total	Survie médiane
Faible (0)	5,7 ans
Intermédiaire 1(0,5 ou 1)	3,5 ans
Intermédiaire2 (1,5 ou 2)	1,2 ans
Elevé >2	0,4 ans

Annexe 3 : Classification F.A.B. des syndromes myélodysplasiques Benett et al [105]

	Sang	Moelle
AR	Blastes < 1%	Blastes < 5%
ASIA	Blastes < 1%	Blastes <5% Présence de plus de 15% de sidéroblastes en couronne
AREB	Blastes < 5%	Blastes > 5% et < 20%
AREB-t	Blastes >5%	Blastes >20% et <30%
LMMC	Blastes < 5% Monocytose sanguine > 1 ×10 ⁹ /L	Blastes < 20%

Annexe 4 : Classification OMS des syndromes myélodysplasiques Harris et al [106].

	Sang	Moelle
AR	Blastes < 1%	Blastes < 5% ± sidéroblastes en couronnes
CRMD	Blastes < 1%	Blastes < 5% ± sidéroblastes en couronnes
AREB AREB-1 AREB-2	Blastes < 5% Blastes < 5%	Blastes > 5% et < 10% Blastes > 10% et <20%
Syndrome 5q-	Blastes < 5%	Dysmegacaryopoïse délétion isolée du 5q
SYNDROME myélodysplasique inclassable		Blastes < 20%

Annexe 5 : classification OMS 2008 des syndromes myélodysplasiques [59].

Pathologie	Sang	Moelle
<p>Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni lignée (RCUD)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> anémie réfractaire <input type="checkbox"/> neutropénie réfractaire <input type="checkbox"/> thrombopénie réfractaire 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Cytopénie isolée ou bi cytopénie <input type="checkbox"/> absence ou rares blastes <1% 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Dysplasie uni lignée >10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques <input type="checkbox"/> <5% blastes <input type="checkbox"/> <15% des précurseurs érythroïdes sont des sideroblastes en couronne
<p>Anémie réfractaire avec sideroblastes en couronne (RARS)</p> <p>Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi lignée (CRDM)</p>	<p>Anémie</p> <p>Pas de blastes</p> <p>Cytopénie(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> absence ou rares blastes <1% <p>Pas de corps d'Auer</p> <p><,1x10⁹/L monocytes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> dysplasie érythroïde isolée <input type="checkbox"/> >ou =15% des précurseurs érythroïdes sont des sideroblastes en couronne <input type="checkbox"/> <5% blastes <input type="checkbox"/> dysplasie > ou =10% des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes <input type="checkbox"/> <5% blastes <input type="checkbox"/> pas de corps d'Auer <input type="checkbox"/> +ou- 15% de sideroblastes en couronne
<p>Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)</p>	<p>Cytopénie(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <5% blastes <p>Pas de corps d'Auer</p> <p><,1x10⁹/L monocytes</p>	<p>Dysplasie uni ou multi lignée</p> <p>5-9% blastes</p> <p>Pas de Corps d'Auer</p>
<p>Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2)</p>	<p>Cytopénie(s)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 5-19% blastes <p>corps d'Auer +ou- <,1x10⁹/L monocytes</p>	<p>Dysplasie uni ou multi lignée</p> <p>10-19% blastes</p> <p>Corps d'Auer +ou-</p>
<p>Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-1)</p>	<p>Cytopénies</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <1% blastes 	<p>Dysplasie évidente dans moins de 10% des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes.</p> <p><5% blastes</p>
<p>Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée</p>	<p>Anémie</p> <p>Généralement plaquettes normales ou augmentées</p> <p>Absence ou rares blastes <1%</p>	<p>Mégacaryocytes en nombre normal ou augmente avec noyau hypo lobé.</p> <p><5% blastes.</p> <p>Anomalie cytogénétique isolée de(5q).</p> <p>Pas de Corps d'Auer</p>

BIBLIOGRAPHIE

- [1]- Afsaneh Barzi, Mikkael A. Sekeres. Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. Cleveland clinic journal of medicine, volume 77. Number 1. January 2010.
- [2]-F. Dreyfus. Syndromes myelodysplasique. La revue de la medicine interne 2000.
- [3]- Richard M. Stone. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. Blood volume 113, number 25. 18 June 2009
- [4]. Ayalew Tefferi, M.D., and James W. Vardiman, M.D. mechanisms of diseases Myelodysplastic Syndromes. The New England journal of medicine 361; 19 November 5, 2009
- [5].Michaela Fontenaya, Olivier Kosmidera, Emilie Frisana, Sandrine Ettoua, Catherine Lacombe. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. Revue francophone des laboratoires - juin 2009 - N°413
- [6]. Odile Beyne-Rauzy¹, Guy Laurent², Daniel Adoue¹. Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Presse Med. 2007; 36: 481-91
- [7]. MICHAEL PFEILSTOCKER, HEIDRUN KARLIC, THOMAS NOSSLINGER, WOLFGANG SPERR, REINHARD STAUDER, OTTO KRIEGER, & PETER VALENT. Myelodysplastic syndromes, aging, and age: Correlations, common mechanisms, and clinical implications. Leukemia & Lymphoma, October 2007; 48(10): 1900 - 1909
- [8].V. Gelsi-Boyer, N. Vey. Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques. La Revue de médecine interne 27 (2006) 600-609
- [9]. Y.-E. Claessens, M. Fontenay-Roupie. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. Pathol Biol 2002 ; 50 : 261-7
- [10]. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K et al. Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. Int J Hematol. 1995;61(1):17-22.

- [11]. Phillips MJ, Cull GM, Ewings M. Establishing the incidence of myelodysplasia syndrome. *Br J Haematol.* 1994;88(4):896-7.
- [12].Giralt M, Franco-Garcia E, Giraldo P et al. Incidence rates of MDS in a Northern-Spanish area. *Leuk Res* 1999;23:S61,158
- [13]-Germing U, Strupp C, Kundgen A et al. No increase in age specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2004; 89(8):905-10.
- [14]Radlund A, Thiede T, Hansen S et al. Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol* 1995;54:153-6.
- [15] Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-42.
- [16] Rollison DE, Howlader N, Smith MT et al. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112(1):45-52.
- [17]. Xavier Troussard, Michèle Malet, Virginie Duchenet, Dominique Mouchel, Stéphane Cheze, Albert Collignon. Epidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myeloprolifératifs (SMD/SMP), Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie. *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009 - N°413 25-29.
- [18]- Benamor I, Mnif H, Kassar O, Bouaziz H, Rekik H, Mseddi S, Elloumi M, Gargouri J. immunisation antierythrocytaire dans les syndromes myélodysplasiques : étude a proposde53 patients:2006
- [19]- F. Bouali, A. Berrah, D. Si Ahmed-Bouali, F. Harrieche, M. Benhalima, R.M. Hamladji, M. Arrada : Manifestations immunes associées aux syndromes myélodysplasiques. Étude prospective de 40 patients; *La revue de médecine interne* 26 (2005) 777-783

[20]- NDIAYE Fatou Samba Diego, TOURE-FALL Awa. Oumar, FALL Seynabou, KA Mamadou Mmourtalla, MOREIRA-DIOP Thérèse : Aspects cytologiques des syndromes myélodysplasiques au SENEGAL. Etude rétrospective de 13 patients ; Science Lib Editions Mersenne : Volume 2, N ° 090902 (2009)

[21]-Mukiibi JM, Paul B. Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans. Trop Geogr Med. 1994; 46(1):17-9.

[22]-LUCA M, MATTEO GDP, CRISTIANA P, ROSANGELA I et AL. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making J Clin Oncol 2005; 23: 7594-603.

[23]- I. Navarro , M.A. Ruiz , A. Cabello , R. Collado , R. Ferrer , J. Hueso , J. Martinez , A. Miguel , M.T. Orero , P. P´erez , A. Nolasco , F. Carbonell : Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients; Leukemia Research 30 (2006) 971-977

[24]. Yasuyoshi Morita • Akihisa Kanamaru • Yasushi Miyazaki • Daisuke Imanishi • Fumiharu Yagasaki • Mitsune Tanimoto • Kazutaka Kuriyama • Toru Kobayashi • Shion Imoto • Kazunori Ohnishi • Tomoki Naoe • Ryuzo Ohno. Comparative analysis of remission induction therapy for high-risk MDS and AML progressed from MDS in the MDS200 study of Japan Adult Leukemia Study Group. The Japanese Society of Hematology 2010.

[25]- G. Dewulf I. Gouin E. Pautas P. Gaussem P. Chaïbi J.-P. Andreux V. Siguret : Syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : profil cytologique de 100 patients; Ann Biol Clin 2004, 62 : 197-202

[26]- Massimo Breccia*, Marco Mancini, Mauro Nanni, Gianna Maria D'Elia, Ida Carmosino, Roberto Latagliata, Chiara Sarlo, Franco Mandelli, Giuliana Alimena: Clinical features of prognostic significance in myelodysplastic patients with normal karyotype at high risk of transformation; Leukemia Research 29 (2005) 33-39.

[27]- Irene Lorand-Metze, Elisangela Ribeiro, Carmen S.P. Lima, Lilia Suárez Batista, Konradin Metzger: Detection of hematopoietic maturation abnormalities by flow cytometry in myelodysplastic syndromes and its utility for the differential diagnosis with non-clonal disorders; *Leukemia Research* 31 (2007) 147-155

[28]. Andrea Kuendgen, Corinna Strupp, Manuel Aivado, Barbara Hildebrandt, Rainer Haas, Norbert Gattermann, and Ulrich Germing, Myelodysplastic Syndromes in Patients Younger Than Age 50. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*. VOLUME 24 _ NUMBER 34 _ DECEMBER 1 2006

[29]. Paolo Bernasconi, Catherine Klersy, Marina Boni, Paola M. Cavigliano, Silvia Calatroni, Ilaria Giardini, Barbara Rocca, Rita Zappatore, Marilena Caresana, Irene Dambrosio, Mario Lazzarino and Carlo Bernasconi. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes *British Journal of Haematology* 2007, 137, 193-205.

[30] Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007;109(8):1536-42

[31]. 37. Farrow A, Jacobs A, West RR. Myelodysplasia, chemical exposure and other environmental factors. *Leukemia*

[32] West R, Stafford DA, Farrow A, Jacobs A. Occupational and environmental exposures and myelodysplasia : a case-control study. *Leukemia Research* 1995 ; 19 (2) : 127-39

[33]. Vineis P, Avanzi GC, Giovinazzo B, Ponzo G. Cytogenetics and occupational exposure to solvents : a pilot study on leukemias and myelodysplastic disorders. *Tumori* 1990 ; 76 : 350-2.

[34]. www.gfmgroup.com

[35]- Goldberg H, Lusk E, Moore J, Nowell PC, Besa EC. Survey of exposure to genotoxic agents in primary myelodysplastic syndrome. Correlation with chromosome patterns and data on patients without hematological disease. *Cancer Res* 1990; 50: 6876-81.

[36]. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E Le tabagisme et la consommation d'alcool comme facteur de risque pour les syndromes myélodysplasiques (MDS). *Leuk Res.* 2010 Jan; 34 (1) :1-5

[37]- C.Guezlane, S.Taoussi, MT.Abad. ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES Blida. www.hematologie-dz.com

[38]- NAJMAN A, VERDY E, POTRON G, ISNARD F. *Hematologie tome II.* Ellipse 1994; 6: 55-65

[39]- MERLAT A, PICAR F ET DRUFUS F. Syndrome myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl. Med Chir* 2000; 1-14.

[40]-INTRAGUMTORNCHAI T, PRAYOONWIWAT W, SWASDIKUL D, SUWANWELA N et al. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases. *Leuk Res.* 1998; 22(5):453-60.

[41]- F. Pasquet a, L. Karkowski a, B. Foucher b, P. Debourdeau a, P. Gérômeb, M. Pavic Syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective de 33 cas sur 5 ans pris en charge dans un service de médecine Interne *La Revue de médecine interne* 30S (2009) S323-S384.

[42]. T. Challan-Belval, G. Martin-Blondel, K. Delavigne, A. Chabrol ,D. Adoueb, O. Beyne-Rauzy. Évènements infectieux graves survenant au cours des syndromes myélodysplasiques : facteurs de risque et profils évolutifs *La Revue de médecine interne* 30 (2009) S36-S76

[43]- 8-HEANEY ML, GOLDE DW. Myelodysplasia. *N Engl Med* 1999; 340: 1640-60.

[44]- NIGAM S, RANI S, SINGH T, GUPTA S, RAKHEJA D. Clinical, hematological and histomorphological profile of myelodysplastic syndrome. J Assoc Physicians India. 2001; 49:430-4.

[45]- BERNARD J, LEVY JP, VARET B, CLAUVEL JP et al. Hématologie. Masson 9e edition; 1: 2-6

[46]- LOWENTHAL RM, MARSDEN KA. Myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 1997; 65: 319-38

[47]- Hamblin Terry J. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 1996; 33:150-62

[48].. Tennant GB, Cavill I, Burnett AK (2004) Long-term survival of myelodysplastic patients with macrocytosis. Br J Haematol 124:840-841.

[49]. Holtan SG, Santana-Davila R, Dewald GW, Khetterling RP, Knudson RA, Hoyer JD, Chen D, Hanson CA, Porrata L, Tefferi A, Steensma DP (2008) Myelodysplastic syndromes associated with interstitial deletion of chromosome 5q: clinicopathologic correlations and new insights from the pre-lenalidomide era. Am J Hematol 83:708-713.

[50]. Hong Wang & XiaoQin Wang & XiaoPing Xu & GuoWei Lin. Cytogenetic features and prognosis analysis in Chinese patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. Springer-Verlag November 2009

[51] Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al. Myelodysplastic syndromes: neoplasms, overview. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors, World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon 2008; p.88-93.

[52]. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. 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* 2008;93:1712-17

[53]. Pierre fenaux, Francois dreyfus. Les syndromes myelodysplasiques. *Hematologie*

[54]. Sophie D. Raynaud. Avancées cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques. *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009 - N°413

[55] www.sciencedirect.com

[56]. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88

[57]. Sole F, Luno E, Sanzo C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005;90:1168-78.

[58]. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlations with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007;110:4385-95

[59]. Valérie Andrieua, Blandine Benet. Classification des syndromes Myélodysplasiques. . *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009 N°413

[60]. Valérie Ugo. Nouvelle classification OMS des syndromes myélodysplasiques. Ses conséquences. *Pathol Biol* 2002 ; 50 : 278-82

[61]. Attilio Orazi, Magdalena B. Czader. Myelodysplastic Syndromes. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:290-305.

[62]. Cermak J, Vitek A, Michalova K. Combined stratification of refractory anemia according to both WHO and IPSS criteria has a prognostic impact and improves identification of patient who may be benefit from stem cell transplantation. *Leuk Res* 2004;28:551-7.

[63] Robert B. Howe, Anna Porwit-MacDonald, Robert Wanat, Ramin Tehranchi, and Eva Hellstro`m-LindbergTheWHO classification of MDS does make a differenceBLOOD, 1 MAY 2004 _ VOLUME 103, NUMBER 9

[64]. Richard D. Irons, Sherilyn A. Grossa,c, Anh Lec, Xiao Qin Wanga,f, Yan Chena, John Rydera,d, A. Robert Schnatter. Integrating WHO 2001-2008 criteria for the diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS): A case-case analysis of benzene exposure. *Chemico-Biological Interactions* 2009

[65]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

[66]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.

[67]- Mufti GJ, Figs A, Hamblin TJ, Oscier DG, Copplestone JA. : Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Serum immunoglobulins and autoantibodies. *Br J Haematol* 1986; 104:74-8.

[68]- Hamblin Terry J. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996; 33:150-62

[69]- Castro M, Conn DT, Daniel WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol* 1991;18:721-7.

[70]- Morschhauser F, Wattel E, Pagniez D, Lovi V, Rose C, Bauters F, Fenaux P. Glomerular injury in chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1995;18:479-83.

[71]- Enright H, Miller W. Autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1997;24:483-9.

[72]- Hamidou MA, Derenne S, Audrain MAP, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in hematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology* 2000; 39:417-20.

[73]- Berthier S, Magy N, Gil H, Becker Schneider M, Vuitton DA, Dupond JL. Myélodysplasies et maladies systémiques. Une association non fortuite. *Rev Med Interne* 2001; 22:428-32.

[74]- Roy Peaud F, Paccalin M, Le Moal G, Landron C, Juhel L, Roblot P, Becq-Giraudon B. Association maladies systémiques et syndromes myélodysplasiques. *Presse Med* 2003; 32:538-43.

[75]- Funato K, Yuzuru K, Yoshiko U, Akitaka S, Keisuke M, Kazuma O. Myelodysplastic syndrome accompanied by Addison's disease and multiple autoimmune phenomena: steroid therapy resolved cytopenias and all immune disorders. *Intern Med* 2001; 40:1041-4.

[76]. C Kelaidi, A Stamatoullas, O Beyne-Rauzy, E Raffoux, B Quesnel, A Guerci, F Dreyfus, S Brechignac, C Berthou, T Prebet, Y Hicheri, M Hacini, J Delaunay, MP Gourin, JM Camo, H Zerazhi, AL Taksin, L Legros, B Choufi, P Fenaux. Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: results of a one-week cross-sectional study in 907 patients by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *Haematologica* December 2009

[77]- F. Dreyfus: syndromes myelodysplasique; *rev med int* 2000; 21 suppl 2: 112-5

[78]- C. Rose, N. Cambier, M. Mahieu O. Ernst and P. Fenaux: Surcharge martiale et syndromes myélodysplasiques; Transfusion Clinique et Biologique Volume 8, Issue 5, October 2001, Pages 422-432

[79]. Pierre Fenaux, Chairikleia Kelaidi. Traitement de l'anémie dans les syndromes myélodysplasiques.hematologie.volume 12, 15- 21, aout 2006.

[80]- Schmidt-Mende J, Tehranchi R, Forsblom AM, Joseph B, Christensson B, Fadeel B, et al. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits Fas-triggered apoptosis in bone marrow cells isolated from patients with refractory anemia with ringed sideroblasts. Leukemia 2001; 15(5):742-51.

[81] Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood 2008; 111:574-82.

[82] Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol 2008; 26:3607-13.

[83]. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. Br J Haematol 2006; 133:513-9.

[84]. Pierre Fenaux, Lionel Ades. Traitement des syndromes myélodysplasiques. revue francophone des laboratoires - juin 2009 - N°413.

[85]. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. Blood 2002; 99:4370-8.

[86]. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the chronic leukaemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000; 110:620-30.

[87]- Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223-32.

[88] Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108:836-46.

[89] Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulphan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. *Blood* 2004;104:1616-23.

[90] Martino R, Valcarcel D, Brunet S, Sureda A, Sierra J. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:33-8.

[91] 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.

[92] Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National marrow donor program. *Blood* 2002; 99:1943-51.

[93] Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2005; 19:396-401

[94] Lim Z, Ho AYL, Samuel J, Hayden J, Garcia-Manero G, Mufti GJ. Outcomes of MDS patients with chromosome 7 abnormalities treated with 5-Azacytidine. *ASH Annual meeting abstracts* 2007; 110:1449.

[95] 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.

[96] Karanes C, Nelson GO, Chitphakdithai P, et al. Twenty years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation for adult recipients facilitated by the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:8-15.

[97] Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14:282-9

[98]- Vey N, Dreyfus F, Guerci A, Fenaux P, Dombret H, Burnett A, et al. Arsenic trioxide in patients with Myelodysplastic Syndromes: a phase I/ II multicenter study. *J. Clin. Oncol.* 2006

[99]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. Analysis on laboratory and clinical characteristics in 65 cases of myelodysplastic syndrome 2009.

[100]. Pozdnyakova O, Miron PM, Tang G, Walter O, Raza A, Woda B, Wang SA (2008) Cytogenetic abnormalities in a series of 1, 029 patients with primary myelodysplastic syndromes: a report from the US with a focus on some undefined single chromosomal abnormalities. *Cancer* 113:3331-3340

[101].P Morel, C Declercq, M Hebbar, F Bauters, P Fenaux. Prognostic factors in myelodysplastic syndrome: critical analysis of the impact of age and gender and failure to identify very low risk group using standard mortality ratio techniques. Br j haematol 1996; 94: 116-9

[102].cunningham et all. Prognostic factors in myelodysplastic syndrome. Br j haematol 1995; 90:602-6

[103]DEMIRKAN F, ALACACIOGLU I, PISKIN O, OZSAN HG et al. The clinical, haematological and morphological profile of patients with myelodysplastic syndromes: a single institution experience from Turkey. Leuk Lymphoma. 2007; 48(7):1372-8.

[104]. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.

[105]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. The French-American-British (F.A.B.) cooperative group. Proposals for classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976 ; 33 : 451-8.

[106]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3835-49.

[107.]Stary j, locatelli f, Niemeyer cm. stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Bone marrow transplant 2005; 35

[108]Yusuf u,frangoul ha, gooley ta et al. allogenic bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndrome or juvenile myelomonocytic leukemia : the seattle experience. Bone marrow transplant 2004;33: 805-814

[109]Copelan ea, penza sl,elder pj et al.analysis of prognostic factors for allogenic marrow transp.bone marrow transplant 2000;25:1219-1222

[110]Kardos g,baumanni, passmore sj, et al refroctry anemia in childhood; a retrospective analysis of 67 patients with particular reference to monosomy 7.blood 2003;102:1997-2003.

[111] www.pubmed.com