

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



LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

(A propos de 52 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur LAHLOU HAZAR
née le 25 Septembre 1980 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : ANALYSES BIOLOGIQUES MEDICALES

Sous la direction de :
Professeur AMRANI HASSANI MONCEF

Mai 2014

REMERCIEMENTS

J'exprime mes profonds remerciements

A mon directeur de diplôme, Madame le Professeur

A. AMARTI RIFI

Vous m'avez aidée à retrouver mon chemin et à l'emprunter avec confiance, vous m'avez ouvert les yeux sur la Biologie Clinique et aidée à faire mon choix ; je vous en serai reconnaissante à jamais. Votre rigueur exemplaire, votre détermination et votre modestie m'ont énormément marquée.

A mon directeur de mémoire, Monsieur le Professeur

M. AMRANI HASSANI

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et votre encadrement. Vous m'avez appris les bases de la bonne pratique de l'hématologie biologique et transmis votre savoir avec beaucoup de patience et de bienveillance. Vous avez guidé mes pas tout au long de mon parcours de résidanat. Je vous remercie vivement pour votre sollicitude, votre compréhension et vos encouragements. Veuillez recevoir le témoignage de mon profond respect et mon immense gratitude.

A Madame le Professeur W. BONO

Je vous remercie de m'avoir fourni les éléments nécessaires pour la réalisation de ce travail. Je vous remercie pour votre soutien permanent et vos conseils précieux qui m'accompagnent depuis des années ; vous m'avez apporté votre aide chaque fois que j'en avais besoin. Je suis profondément influencée par vos qualités humaines et professionnelles exemplaires, et ma reconnaissance envers vous est sans limites.

*A mes maitres, Messieurs les Professeurs M. MAHMOUD,
M. E-RAMI, Y. BAMOU, L. BALOUCH
et Madame F. ELBOUKHRISSI*

J'ai bénéficié de votre enseignement et de vos expériences durant les différents stages de mon cursus de spécialité ; vous m'avez transmis les compétences nécessaires à l'exercice de ma profession. Je vous adresse le témoignage de ma profonde gratitude et de mon admiration, et j'espère être digne de votre confiance.

*A tous mes collègues en biologie clinique
Merci pour tout ce que nous avons partagé pendant la période de notre formation. Votre soutien m'a énormément aidée.*

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

PLAN

INTRODUCTION	6
PATIENTS ET METHODES	9
RESULTATS	11
1. Données sociodémographiques	12
2. Aspects cliniques :	12
3. Aspects biologiques :	14
a. L'hémogramme :	14
b. Le frottis sanguin :	16
c. Le myélogramme :	18
e. Classification	26
f. Cytogénétique :	26
4. Score pronostic IPSS	27
5. Traitement :	27
6. Evolution et complications :	28
DISCUSSION	29
1. Aspects épidémiologiques :	30
2. Aspects cliniques	31
3. Aspects biologiques :	32
a. Hémogramme :	32
b. Myélogramme :	33
c. Biopsie ostéoméduillaire :	35
d. Cytométrie en flux :	35
e. Cytogénétique :	36
f. Classification :	37
4. Traitement :	39
5. Evolution et pronostic :	41
CONCLUSION	43
REFERENCES	45
ANNEXES	53
RESUME	60

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. De plus, les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM) et constituent les plus fréquents des états préleucémiques chez l'adulte. [1].

Du point de vue physiopathologique, les SMD ont un phénotype associant des dysplasies et une apoptose excessive des précurseurs hématopoïétiques de la moelle. En effet, plusieurs événements rendent compte des anomalies rencontrées notamment un excès d'apoptose, des anomalies de la vascularisation et de l'environnement médullaire et la survenue d'anomalies cytogénétiques [2].

Selon de nombreuses études, les cellules stromales des SMD sécrèteraient des quantités augmentées de cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse, mais il pourrait exister aussi une diminution de la production des cytokines stimulatrices de l'hématopoïèse [3]. Les anomalies de vascularisation quant à elles, se manifestent par l'hypermévascularisation de la moelle osseuse au cours des SMD (angiogénèse accrue).

Un dysfonctionnement du système immunitaire semble également jouer un rôle dans la physiopathologie des SMD. Les associations entre SMD et manifestations dysimmunitaires sont classiques. On note aussi fréquemment la présence d'auto anticorps ou de gammopathies monoclonales chez les patients atteints de SMD [4].

Par ailleurs, les études montrent également qu'il existe une grande diversité d'anomalies chromosomiques et géniques pouvant contribuer au phénotype dysplasique et apoptotique des SMD, par inhibition des signaux de survie cellulaire (signalisation des récepteurs de cytokines, réparation de l'ADN, biogenèse des ribosomes) et/ou augmentation des signaux pro-apoptotiques [5,6].

Le but de ce travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des cas de SMD pris en charge dans notre hôpital, et ce à travers une analyse rétrospective descriptive focalisée surtout sur les aspects biologiques de la maladie.

PATIENTS ET METHODES

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients avec un syndrome myélodysplasique diagnostiqués au sein du laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Fès et/ou pris en charge au service de médecine interne du même hôpital, sur la période s'étalant entre Octobre 2008 et Septembre 2012.

Le recrutement des patients a ainsi été effectué à partir des registres des deux services (Laboratoire d'hématologie et Service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès).

Les dossiers incomplets ou inexploitable ont été exclus de l'étude. Les cas de myélodysplasies secondaires à une chimiothérapie ont également été exclus.

Le diagnostic a été retenu et la classification du syndrome myélodysplasique établie sur base des critères de l'OMS.

Ainsi, les fiches d'exploitation utilisées (Annexe 1) ont permis de relever, à côté des données épidémiologiques et cliniques, les résultats de l'hémogramme avec la numération des réticulocytes au moment du diagnostic, les éléments du frottis sanguin, la blastose sanguine et médullaire, les anomalies morphologiques au niveau de chaque lignée médullaire, ainsi que le résultat de la coloration de Perls. On a également extrait les données du caryotype lorsque celui-ci a été réalisé, notamment chez les derniers patients de notre série (à partir de 2009).

RESULTATS

52 dossiers ont été analysés.

1- Données sociodémographiques

L'âge des patients variait entre 20 et 87 ans, avec une moyenne de 57,5 ans.

Le sex-ratio était de 1.

Tableau 1: Répartition du nombre des cas selon la tranche d'âge.

Age	N (Hommes)	N (Femmes)	Total	Pourcentage
< 40 ans	4	4	8	15,4 %
40-60 ans	7	9	16	30,8 %
> 60 ans	15	13	28	53,8 %

52% des patients de notre série vivaient dans le milieu rural. Les 2/3 d'entre eux étaient des agriculteurs ; ils ont tous rapporté la notion d'exposition aux insecticides et aux pesticides.

2- Aspects cliniques :

Le délai moyen de consultation était de 2 mois, et celui du diagnostic était de 4 mois.

Le syndrome anémique représentait le motif de consultation le plus fréquent chez nos patients. Il était présent dans 94% des cas, avec une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie et une dyspnée à l'effort. Il était isolé dans 31% des cas.

Le syndrome infectieux (fait de fièvre, frissons et des signes d'appel selon le site infectieux : brûlures mictionnelles, toux productive, diarrhée....) était présent chez 30% des malades.

Le syndrome hémorragique était rencontré chez 28% des patients. La moitié d'entre eux ont présenté une hémorragie grave (hématémèse, purpura, épistaxis de

grande abondance). Dans les autres cas il s'agissait d'un saignement modéré (épistaxis de faible abondance, gingivorragies).

25% des patients présentaient un syndrome tumoral, avec une splénomégalie isolée dans 19% des cas, une hépato-splénomégalie dans 5% des cas, et des adénopathies cervicales chez un patient.

Des signes généraux ont été décrits chez la quasi-totalité des malades ; mais ces signes étaient en partie en rapport avec le syndrome anémique ou infectieux (notamment l'asthénie rapportée dans 97% des cas, et la fièvre présente chez 30% des malades au moment du diagnostic). Par ailleurs, l'altération de l'état général avec ou sans amaigrissement était signalée dans 53% des cas.

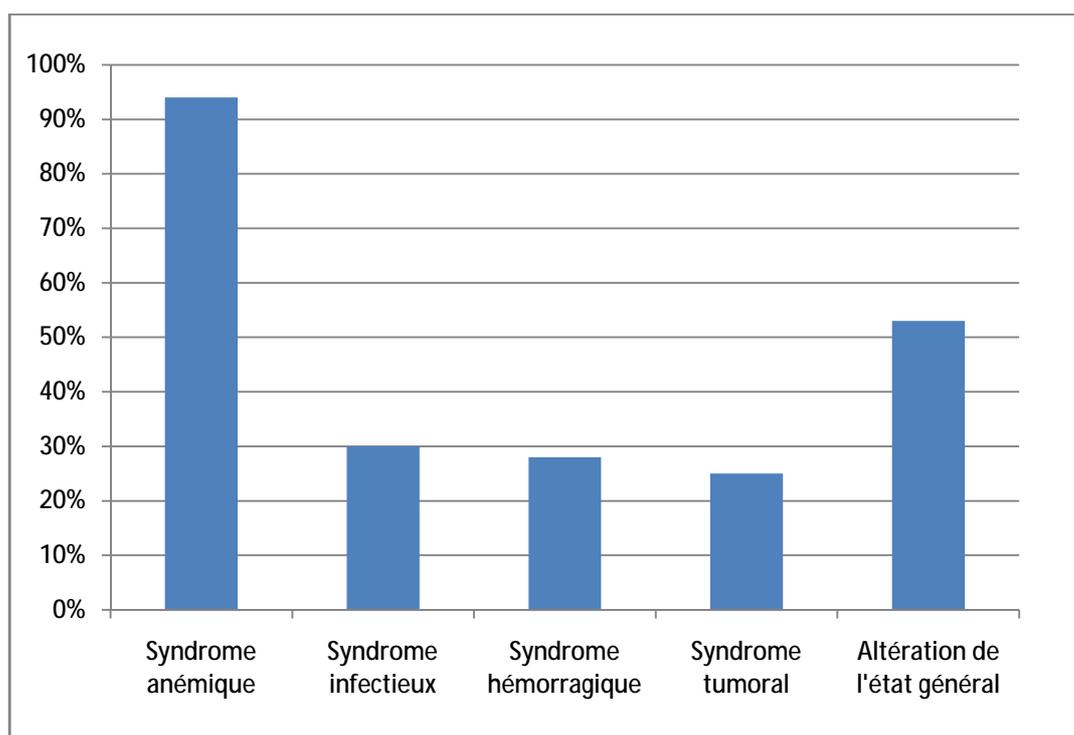


Figure 1 : Les manifestations cliniques des syndrome myélodysplasiques dans notre série.

3- Aspects biologiques :

a- L'hémogramme :

Il était pathologique chez tous les malades.

Une anémie était observée chez 96% des patients. Le taux d'hémoglobine variait de 2,9 à 16,2 g/dL, avec une moyenne de 6,53g/dL.

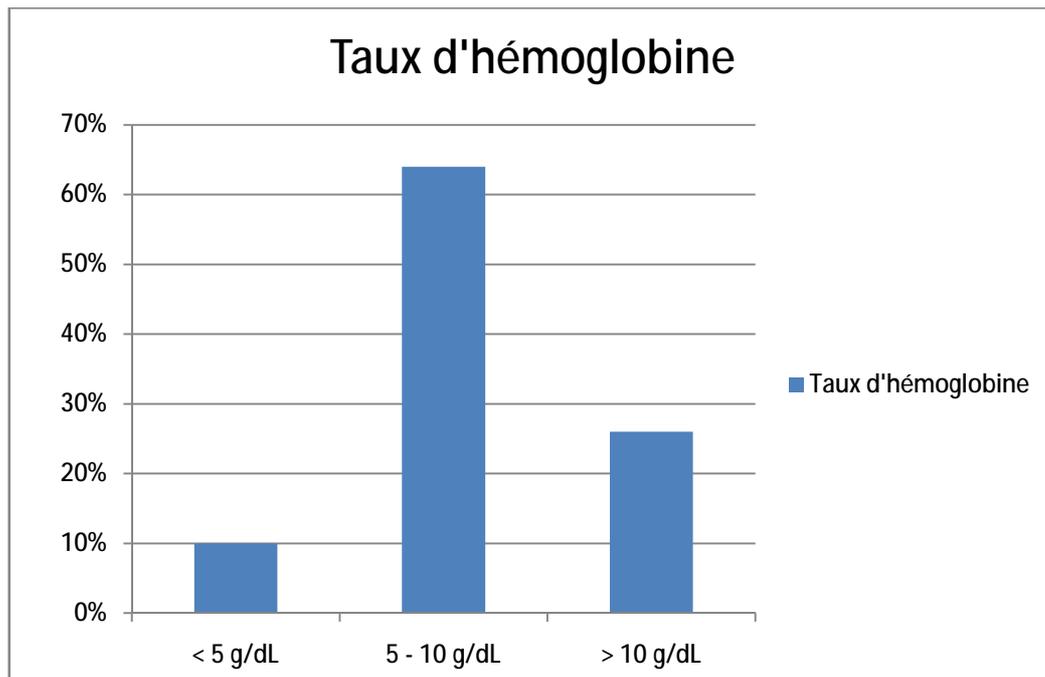


Figure 2 : Le taux d'hémoglobine dans notre série.

L'anémie était arégénérative dans 95% des cas. Elle était macrocytaire dans 35% des cas, normocytaire dans 58% et microcytaire dans 7%. Le volume globulaire moyen variait entre 70,6 et 114 fL, avec une moyenne de 88,2 fL.

Une leucopénie était présente chez 52% des malades. La valeur des leucocytes variait entre 700 et 13470 /mm³, avec une moyenne de 3879 leucocytes/ mm³. Les polynucléaires neutrophiles ont atteint une valeur minimale de 44 PNN/mm³.

Une thrombopénie était retrouvée chez 82% des patients. Les 2/3 d'entre eux avaient un taux de plaquettes <100000/mm³.

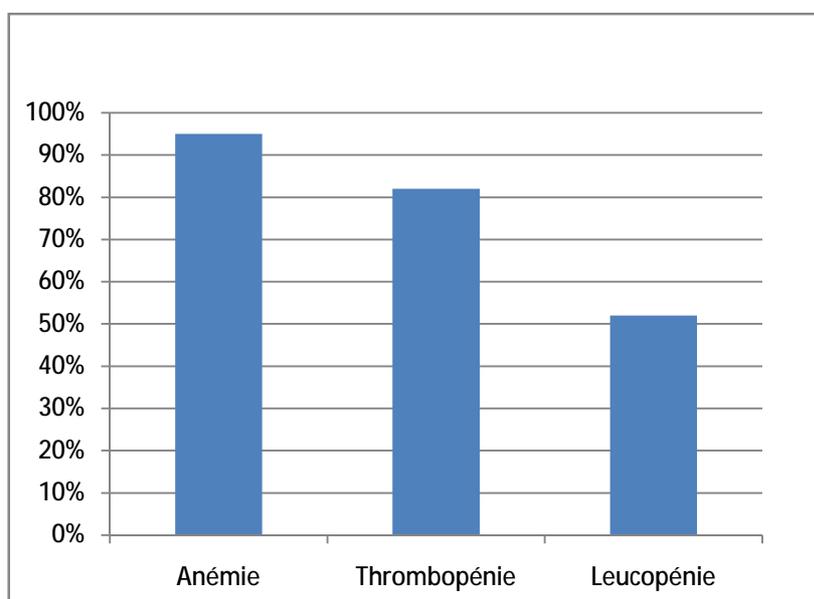


Figure 3 : La fréquence des cytopénies dans notre série.

15% des patients présentaient une anémie isolée et 4% une thrombopénie isolée. 41% avaient une bicytopenie ; Il s'agissait d'une anémie + thrombopénie dans 33% des cas, anémie + leucopénie dans 6%, et d'une thrombopénie + leucopénie dans 2% des cas. Une pancytopenie a été objectivée chez 40% des malades.

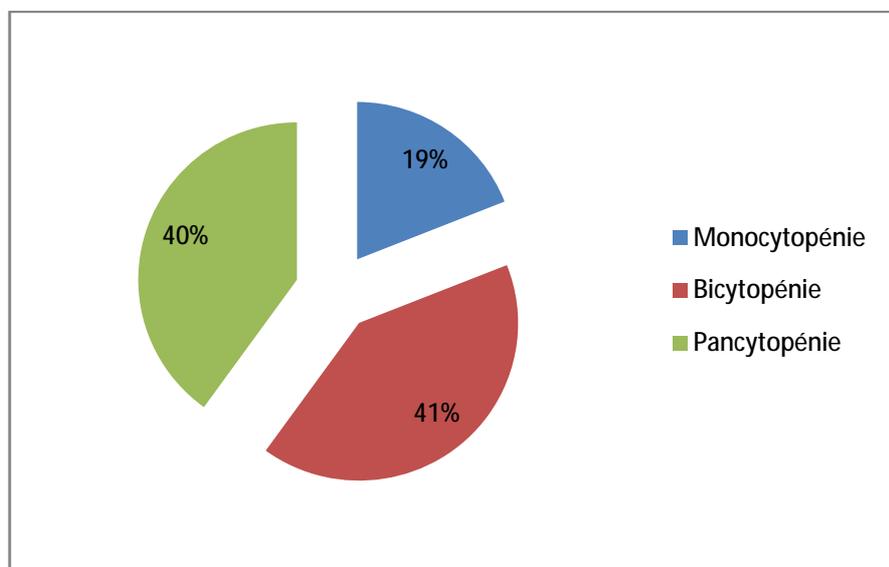


Figure 4 : Le nombre de cytopénies dans notre série.

b- Le frottis sanguin :

Effectué pour chaque demande de myélogramme, a montré dans 2/3 des cas la présence de signes de dysplasie, à type d'anisopoïkylocytose (Fig 5), de plaquettes géantes (Fig 6), et de polynucléaires hypogranulaires voire agranulaires (Fig 7) ou à noyau hyposégmenté (Fig 8).

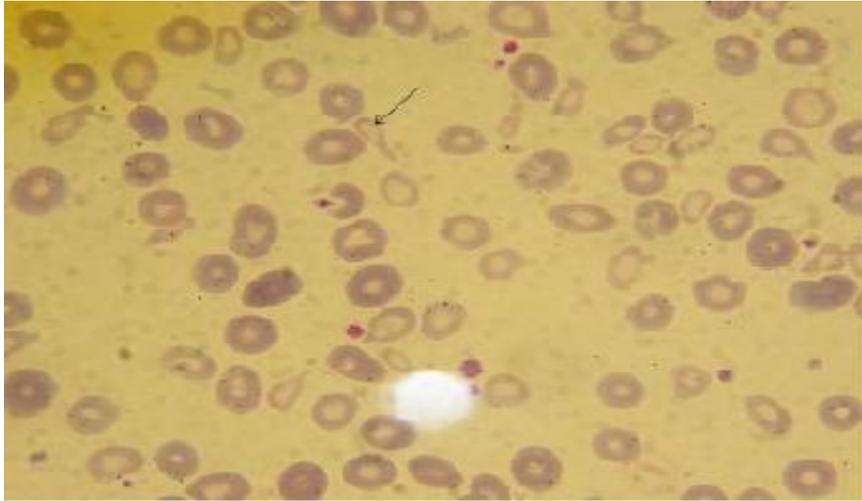


Fig 5 : anisopoikilocytose

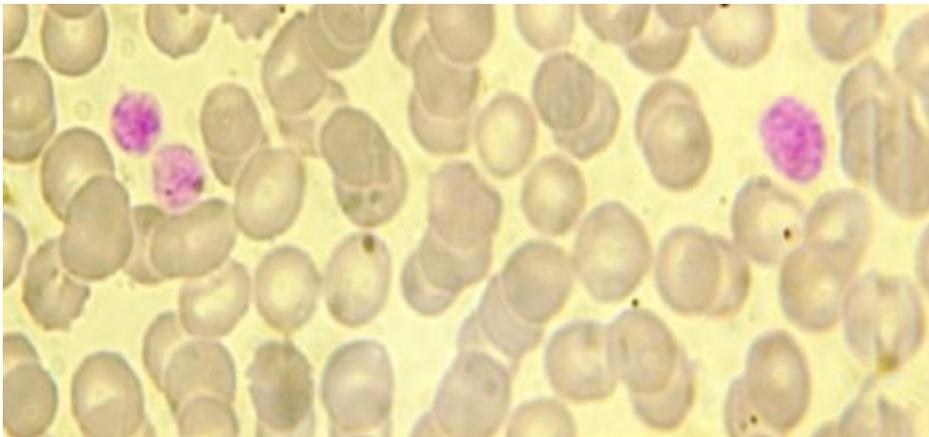


Fig 6 : plaquettes géantes

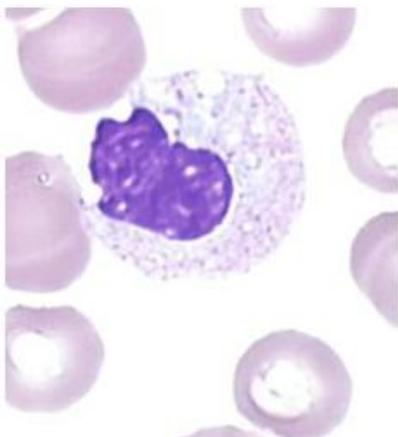


Fig 8 : PNN à noyau hyposégmenté

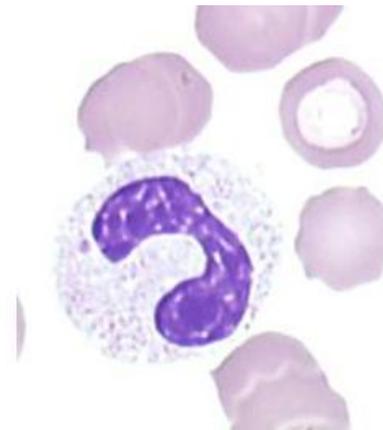


Fig 7 : PNN à cytoplasme hypogranulaire

c- Le myélogramme :

Il a été réalisé chez tous les malades. Il était contributif et a abouti au diagnostic chez 80,7% des patients. Dans les autres cas il s'agissait d'une ponction blanche, et le diagnostic a été donc fait par l'étude anatomopathologique de la biopsie ostéomédullaire.

Le myélogramme a montré, dans tous les cas où la ponction était contributive, des signes de dysplasie touchant au moins une des trois lignées médullaires. La lignée érythroïde était le plus fréquemment touchée (Fig 9).

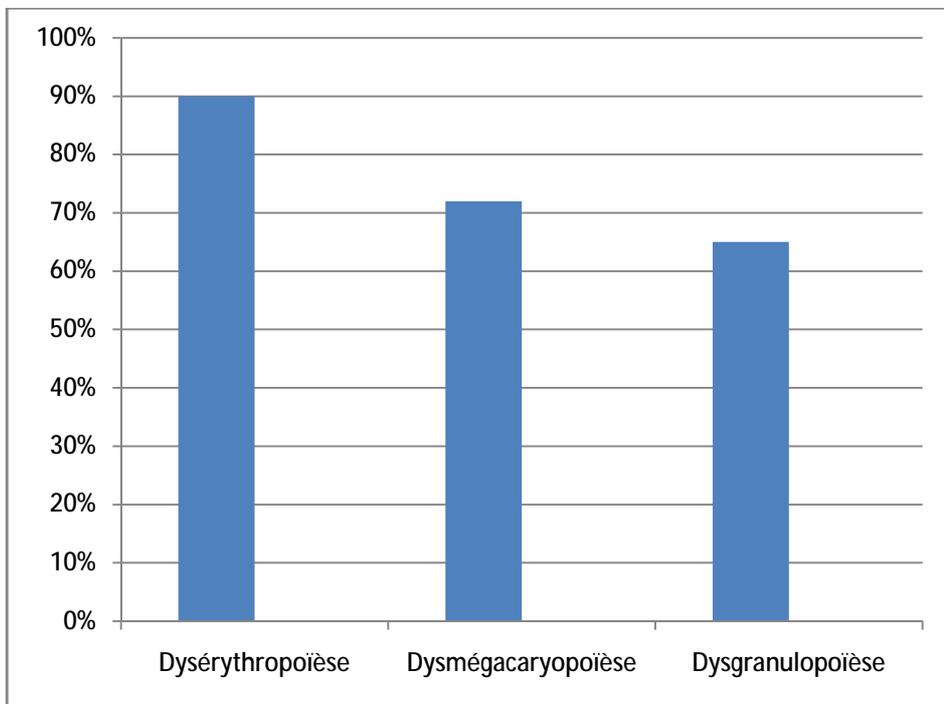


Figure 9 : La fréquence des atteintes des différentes lignées médullaires.

En effet, la lignée érythroblastique présentait des signes de dysplasie dans 90% des cas. Les principales anomalies relevées étaient les mitoses incomplètes avec les chromosomes fragmentés, les bourgeons nucléaires, les formes bi, tri ou multinucléées, l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, la chromatine perlée, le cytoplasme feuilleté, les corps de Jolly, et parfois une mégaloblastose. (Fig 10-15)

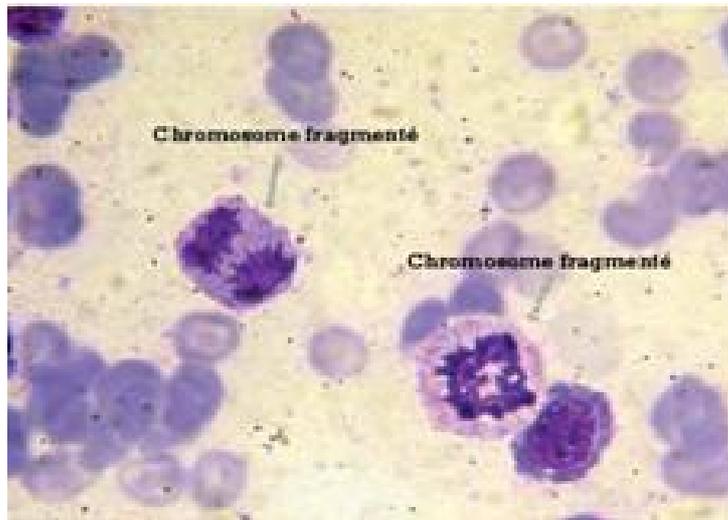


Fig 10 : Erythroblastes avec des mitoses incomplètes et chromosome fragmentés

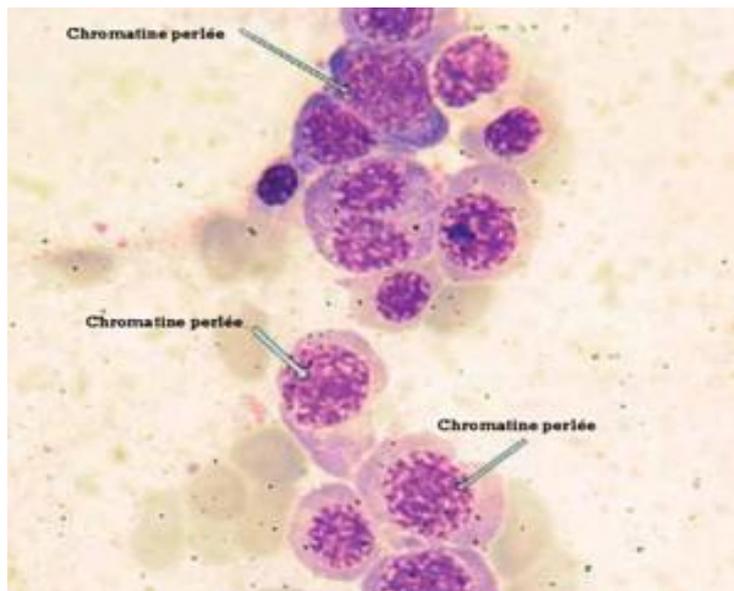


Fig 11 : Erythroblastes avec chromatine perlée.

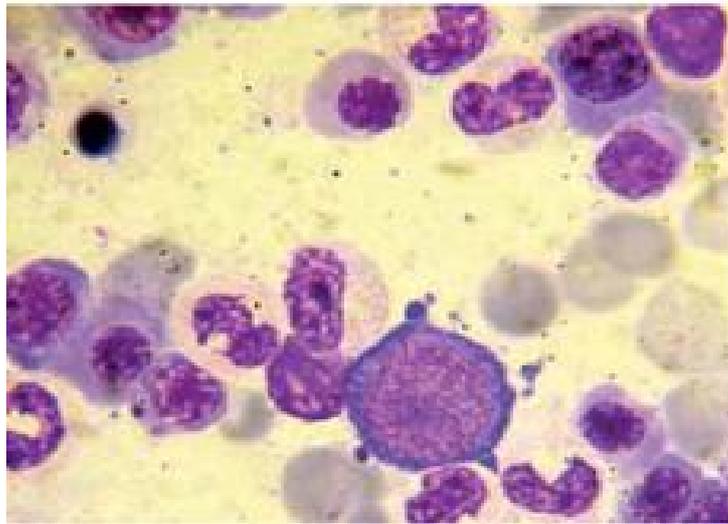


Fig 12 : Erythroblastes avec un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.

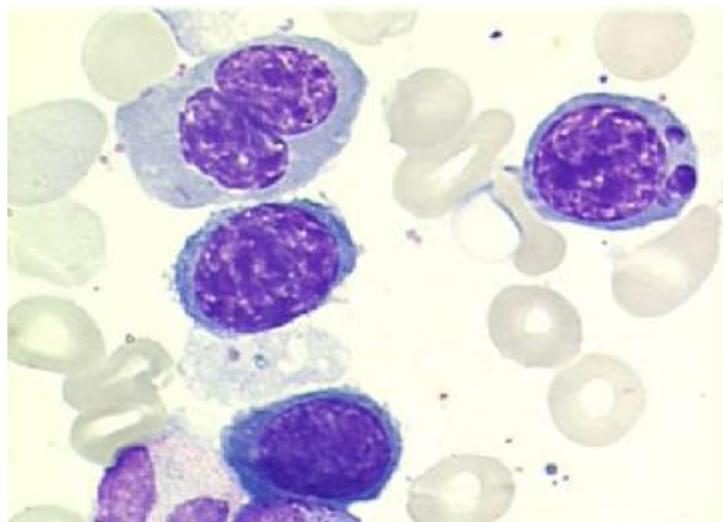


Fig 13 : Erythroblaste avec des corpsde Jolly

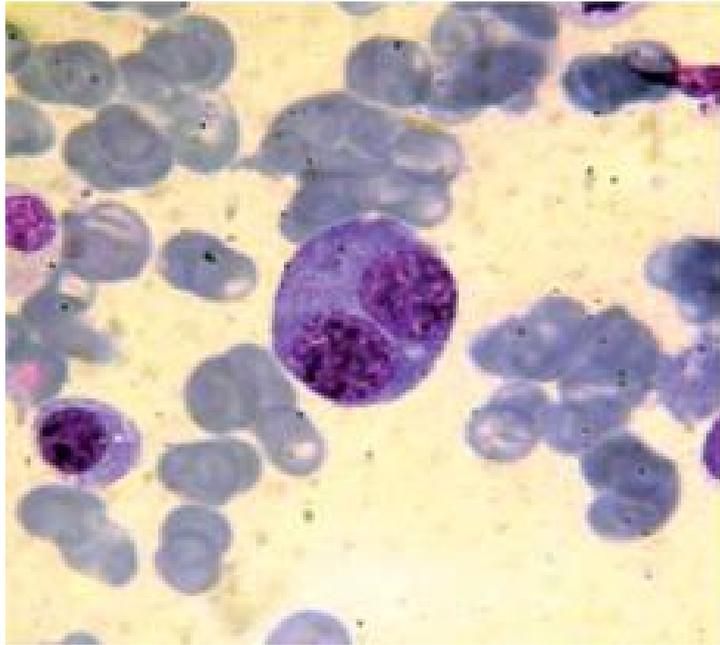


Fig 14 : Erythroblaste binucléé.

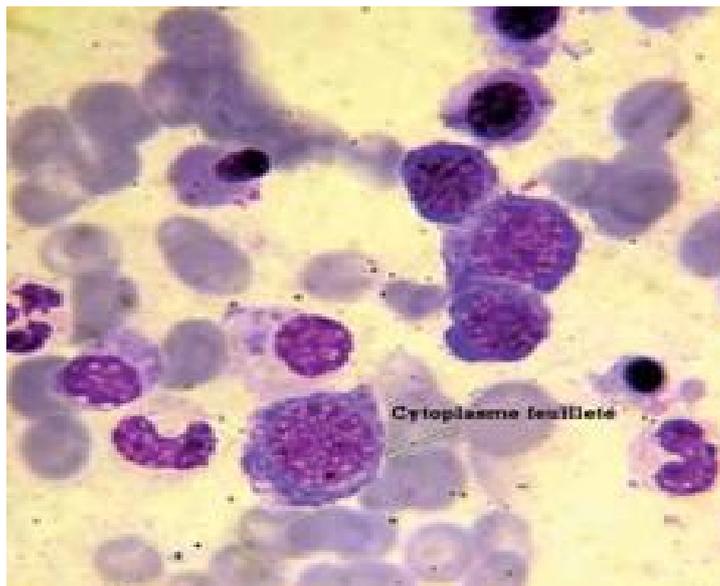


Fig 15 : Erythroblastes avec un cytoplasme

Une dysmégacaryopoïèse était présente chez 72% de nos patients. Il s'agissait d'anomalies à type de mégacaryocytes à noyaux fragmentés et séparés, ou plutôt à noyaux hypolobés voire monolobés (noyaux ronds) (Fig 16-19).

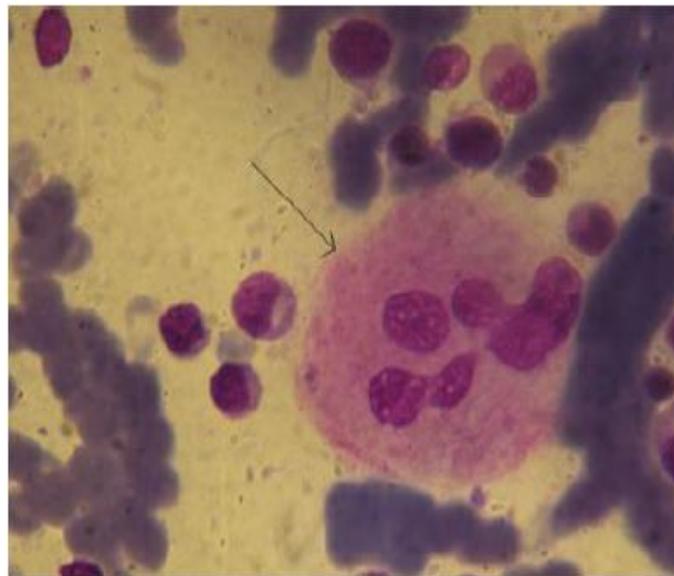
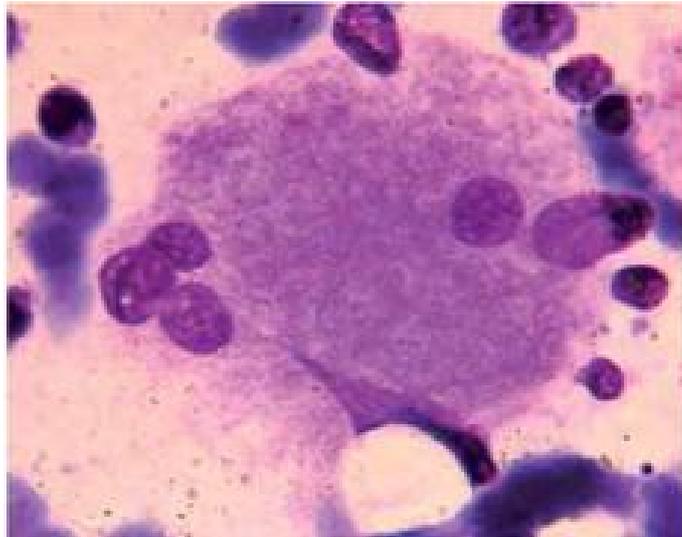


Fig 16,17 : Mégacaryocytes à noyaux fragmentés et séparés.

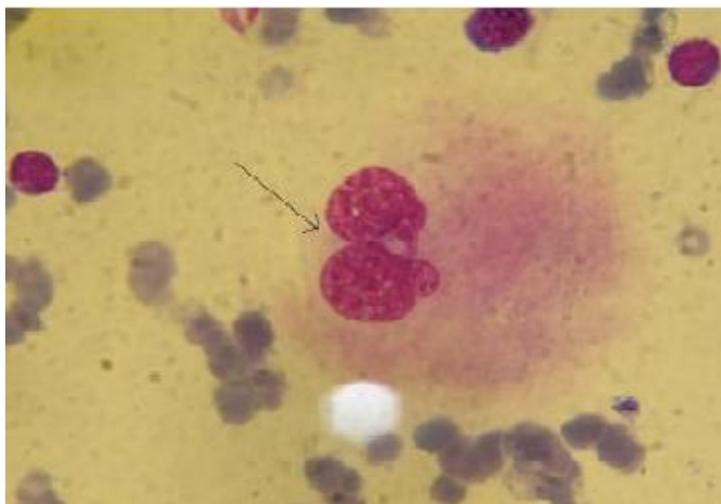


Fig 18: Mégacaryocyte à noyau bilobé.

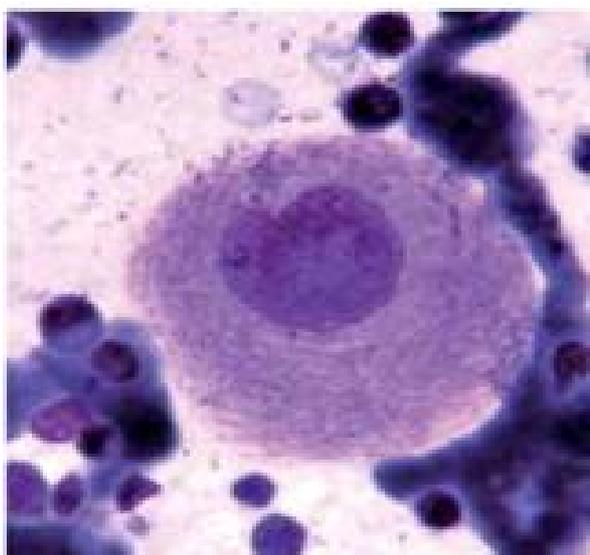


Fig 19: Mégacaryocyte à noyau monolobé.

Une dygranulopoïèse était notée chez 65% des malades. Elle se manifestait par des anomalies de ségmentation des noyaux surtout au niveau des polynucléaires (qui étaient souvent hyposégmentés mais parfois plutôt hyperségmentés), ainsi que par une hypogranularité voire une agranularité du cytoplasme touchant aussi bien les précurseurs que les éléments plus matures (Fig 20).

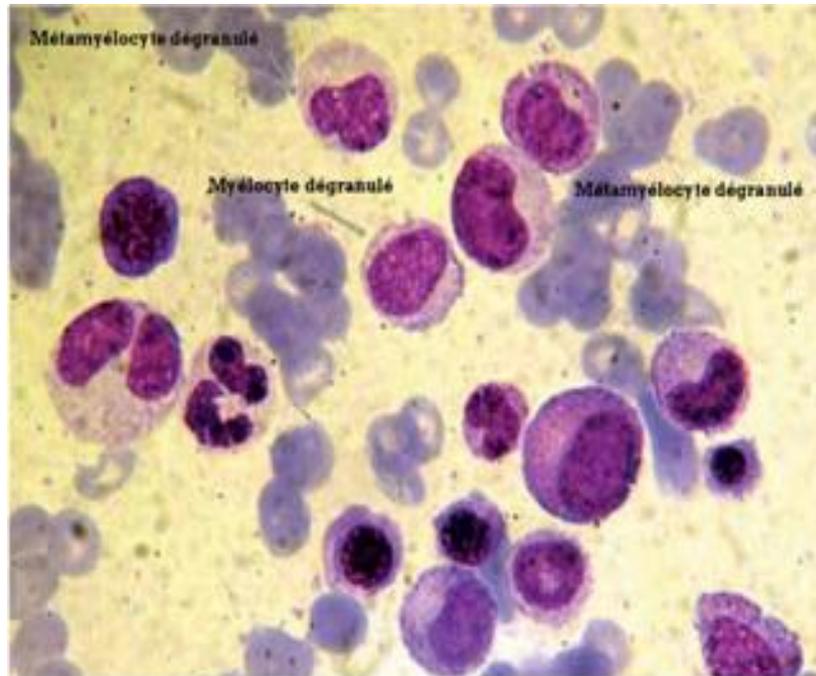


Fig 20: dégranulation des éléments de la lignée granuleuse.

Une coloration cytochimique de Perls était réalisée dans tous les cas. Elle s'est avérée positive (plus de 15% de sidéroblastes en couronne, définis par la présence d'au moins 5 granules de fer sur au moins le 1/3 de la circonférence du noyau) chez 2 patients (Fig 21).



**Fig 21: Frottis médullaire après coloration de Perls :
Présence de sidéroblastes en anneau.**

Le taux moyen des blastes médullaires était de 2,38% [0-18]. 90,4% de nos malades avaient un taux de blastes inférieur à 5%.

d- Classification : (annexe 2)

Les diagnostics des patients ont été revus en se référant à la nouvelle classification 2008 de l'OMS des syndromes myélodysplasiques. Ainsi, les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée représentaient 58% dans notre série, les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée représentaient 30%, L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, l'anémie réfractaire avec excès de blastes type1 et l'anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 représentent respectivement 4%, 2% et 6%. (Fig 22)

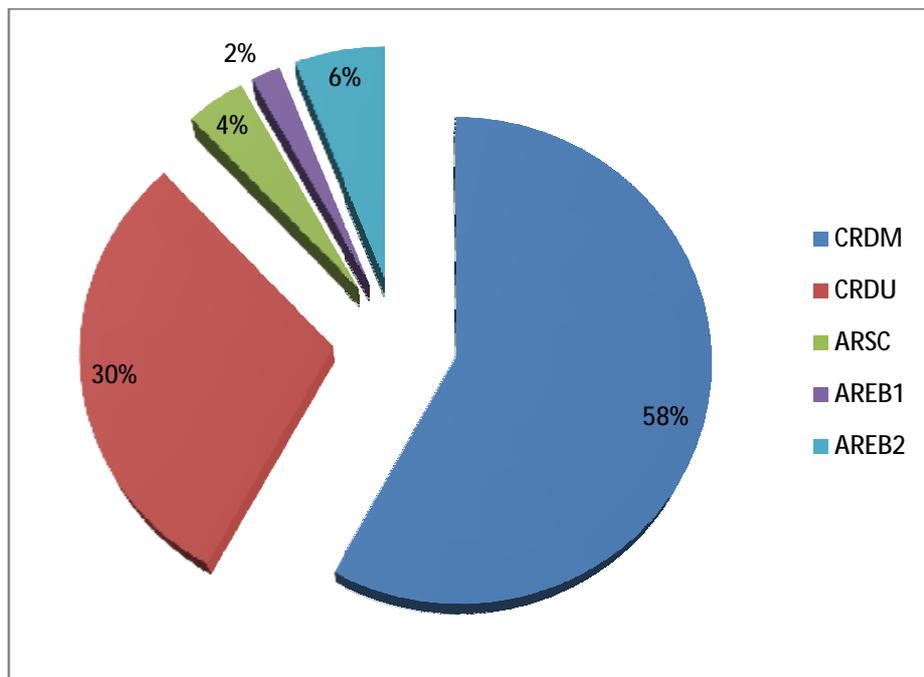


Figure 22 : Classification des patients dans notre série.

e- Cytogénétique :

Le caryotype a été réalisé chez 20 patients dans notre série, dont 16 à partir de 2010, mais il était non contributif (échec) dans 6 cas. Par ailleurs, dans 4 cas il était complexe, dans 2 cas intermédiaire, et dans 8 cas le caryotype était normal.

4- Score pronostic IPSS (annexe 3)

Vue le manque de caryotype chez la plupart de nos malades, le calcul de l'IPSS (International Prognostic Scoring System) a été réalisé que chez ceux qui avaient un caryotype, et 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.

Ainsi, le score IPSS était estimé faible chez 36% des patients, intermédiaire1 chez 51%, intermédiaire2 chez 11% et élevé chez 2%.

D'où, 87% des dysmyélopoïèses dans notre série étaient classées de bas grade et 13% étaient de haut grade.

5- Traitement :

Le traitement était surtout symptomatique visant la correction des cytopénies.

La transfusion de culots globulaires était nécessaire chez 97% des malades et des concentrés plaquettaires chez 33%. Les besoins transfusionnels étaient de 2,3 CG par patient par mois.

Les immunosuppresseurs à base de cyclosporine étaient administrés à 13,5% des patients.

11,5% ont reçu des facteurs de croissance, à base d'érythropoïétine et de facteurs de croissance granulocytaire en cas d'épisodes d'agranulocytose.

Une antibiothérapie était nécessaire chez 57% des patients.

Une chimiothérapie était de mise chez les patients ayant présenté une accutisation, soit dans 5,7% des cas.

L'allogreffe de moelle osseuse n'a été pratiquée chez aucun malade.

6- Evolution et complications :

Les complications infectieuses étaient au premier plan, survenues chez 56% des patients. Elles étaient prédominées par les infections urinaires.

Des complications hémorragiques étaient notées dans 5,7% des cas, avec une hémorragie cérébrale chez un patient, un hématome de l'avant-bras chez un autre et une hémorragie rétinienne chez un troisième patient.

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

Nous avons noté 3 cas de transformation en leucémie aiguë, secondaires à une AREB2, une CRDM et une anémie réfractaire.

Nous déplorons 7 décès dans notre série, survenus dans un contexte de complications infectieuses ou hémorragiques sévères.

Par ailleurs 25 patients sont perdus de vue.

DISCUSSION

1- Aspects épidémiologiques :

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 et 9,3/100 000 au Royaume-Uni, 8,1 en Espagne, 4,9 en Allemagne, 3,5 en Suède et 3,2 aux Etats-Unis. 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). [7]

Notre série comportant 52 cas sur 10 ans rejoint des séries magrébines et africaines. On note à titre d'exemple 53 cas rapportés par Benamor et al [8] sur une période de 9 ans, et la série de Bouali et al [9] qui comporte 40 cas colligés au niveau de trois services d'hématologie et six services de médecine interne de la région d'Alger. Mais ces série, notamment la nôtre, contraste fortement avec les série européennes ; La série italienne de Lucas et al [10] décrit 467 patients en 11 ans, et celle de Morita et al au Japon [11] a rapporté 120 cas sur 4 ans.

Ces différences peuvent s'expliquer par la variabilité des facteurs environnementaux et génétiques d'une population à l'autre, mais aussi par la divergence du niveau socioéconomique et culturel des différentes populations, et du manque d'infrastructure hospitalière dans nos pays, se manifestant par le retard voire l'absence de consultation chez grand nombre de patients, et particulièrement les sujets âgés, ce qui probablement explique aussi l'âge plus jeune dans nos séries.

En effet, l'âge moyen de nos malades au diagnostic étant de 57,5 ans, rejoint la séries de Bouali et al [9] (56,6 ans) et celle Benamor et al [8] (64 ans), mais contraste clairement avec de nombreuses séries européennes où l'âge moyen varie entre 72 et 76 ans. [7]

Dans notre série, il y a autant d'hommes que de femmes, mais il ne semble pas y avoir une règle générale, même il y a plus d'auteurs qui rapportent une légère prédominance masculine.

Etant donné que plus de la moitié de nos patients provenaient du milieu rural, on a enregistré un taux élevé d'exposition aux insecticides et aux pesticides. Le rôle de ces toxiques dans la genèse d'un syndrome myélodysplasique est mal identifié en théorie, vu le nombre et la grande variété des produits utilisés en agriculture. Mais on trouve quelques études dans la littérature dans ce sens, notamment celle de Goldberg et al [12] qui a noté une exposition plus fréquente aux pesticides (insecticides d'intérieur ou d'extérieur, produits de traitement du bois, fongicides...) chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques.

2- Aspects cliniques

Les manifestations cliniques des SMD sont vagues et non spécifiques [13] ce qui rend difficile le diagnostic précoce. Dans notre série, le délai diagnostique était de 4 mois, ce délai est similaire à celui de la série algérienne de C. Guezlane et al [14].

La principale circonstance de découverte chez nos patients était le syndrome anémique, présent chez 94% d'entre eux. Cette prédominance de l'anémie révélatrice des SMD est objectivée par Najman [15] et Merlat [16] qui la retrouvent dans plus de 90% des cas. Intragumtornchai T et al [17] dans leur étude faite en Thaïlande la retrouvent dans 84,6% des cas et F.pasquet et al [18] la retrouvent dans 50 % des cas.

Le syndrome infectieux était noté dans 30% des cas dans notre série. Dans la littérature, il est responsable de 10% d'hospitalisations et 13 % de mortalité [19], les infections pulmonaires occupent la première place, suivies des infections urinaires.

Les complications hémorragiques étaient responsables de 16,7% des décès dans notre série. Dans la série de Massimo et al [20] 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).

3- Aspects biologiques :

a- Hémogramme :

Dans notre série, l'anémie était présente dans 96% des cas, la leucopénie quant à elle était présente dans 52% 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 concordent avec ceux de Nidaye [21], Bouali [22], Merlat [16], Heaney [23] et de Nigam [24]. 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 6,5g/dl, ce faible taux est objectivé par plusieurs auteurs. En effet, C. Guezlane et al [14] dans leur série algérienne, le taux moyen d'hémoglobine était de 6,5g/dl. Dans la série de Nidaye et al [25], le taux moyen d'hémoglobine était de 4,9g/dl.

Dans notre série, l'anémie était normocytaire dans 58% des cas, macrocytaire dans 35% et microcytaire dans 7% des cas. Cette prédominance des types normocytaire a été déjà notée par Bernard et al [26] qui ont remarqué que dans la grande majorité des cas, l'anémie était normocytaire. Merlat [16] et Lowenthal [27], quant à eux, ont retrouvé une macrocytose prédominante. 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. [28], [29], [30].

La majorité des auteurs a rapporté un taux de plaquettes < 100000 éléments/mm³ et des PNN < 1800 éléments/mm³ [20, 31, 32].

b- Myélogramme :

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 [33], une lignée est considérée comme dysplasique si au moins 10 % de ses éléments présentent une ou des anomalies qualitatives.

Ces anomalies qualitatives, lorsqu'il s'agit d'une atteinte de la lignée érythroïde (dysérythropoïèse), comprennent : des anomalies du noyau qui sont peu spécifiques : un gigantisme cellulaire et un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique 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 définis par la

présence de 5 grains de fer ou plus de répartition périnucléaire ou sur au moins un tiers de la circonférence du noyau [34].

Les anomalies nucléaires les plus observées dans la dysgranulopoïèse comprennent l'hyposégmentation des noyaux des polynucléaires neutrophiles, s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine, ou au contraire l'hyperségmentation des noyaux qui contiennent dans ce cas plus de 5 lobes. Une dégranulation ou une hypogranulation, parfois associée à des 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 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 micromégacaryocytes.

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

Dans notre série, le myélogramme a été réalisé chez tous les malades, et il a posé le diagnostic de SMD dans 80,7% des en montrant des signes de dysplasie touchant au moins une des trois lignées médullaires avec une dysérythropoïèse dans 90% des cas, une dysmégacaryopoïèse dans 72% des cas et une dygranulopoïèse dans 65% des cas.

Plusieurs auteurs ont considéré le nombre de lignées dysplasiques comme facteur pronostique, par exemple dans la série de Massimo et al [20], 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 lignées dysplasiques.

c- Biopsie ostéomédullaire :

Contrairement aux recommandations faites aux Etats Unis et dans la plupart des pays européens, il existe un assez large consensus français sur le fait que la biopsie ostéo-médullaire (BOM) n'est pas systématiquement indispensable au diagnostic de SMD, sauf en cas de doute diagnostique ou de moelle pauvre à l'aspiration rendant le diagnostic différentiel difficile avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose. Selon certains auteurs, la dysmyélopoïèse, notamment la dysmégacaryopoïèse, est mieux décrite avec la BOM. Par contre, l'évaluation du pourcentage de blastes doit être effectuée sur le frottis de ponction médullaire, l'évaluation étant toujours plus imprécise à la biopsie, y compris après immunomarquage du CD 34. [1]

d- Cytométrie en flux :

La cytométrie en flux prend de plus en plus de place dans le diagnostic des myélodysplasies. Une bonne corrélation de cette méthode avec la morphologie est variable selon les auteurs, mais reste aux alentours de 80%. Plusieurs anomalies phénotypiques ont été évaluées et d'autres sont en cours d'évaluation afin d'apporter du renfort au myélogramme dans l'objectif d'obtenir un diagnostic le plus précis possible. Parmi les anomalies les plus évoquées en pratique courante, on souligne au niveau de la lignée érythroïde, une augmentation de la variation de l'expression du CD36 et CD71. Au niveau de la lignée granuleuse, on peut apprécier la granularité par cytométrie également, et rechercher des anomalies d'expression

du CD16 au niveau des polynucléaires, et du CD13 aussi bien au niveau des précurseurs qu'au niveau des éléments matures. [35]

L'immunophénotypage peut également renseigner sur la maturation des blastes en évaluant leur expression du CD38 et CD117, et vérifier la présence d'un éventuel cluster avec blocage de maturation pouvant représenter un des premiers signes d'accutisation [35]; dans ce cadre, le CD34 peut constituer un élément pronostic [36].

Concernant notre série, la cytométrie en flux n'était pas encore pratiquée couramment pendant la période d'étude, ainsi, aucun patient n'en a bénéficié.

e- 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. Le caryotype est anormal dans 30 à 60 % des SMD primaires mais peut atteindre 90 % au cours des SMD chimio-induits.

Les anomalies rencontrées sont multiples (tableau 2) : délétions chromosomiques partielles et monosomies, qui sont les plus fréquentes, gains de chromosomes, et translocations chromosomiques équilibrées qui sont rares. [2]

Tableau 2: Anomalies chromosomiques les plus fréquentes au cours des SMD.

Numerical	Translocations	Deletions
+8 (19%)	inv 3 (7%)	del 5q (27%)
-7 (15%)	t(1;7) (2%)	del 11q (7%)
+21 (7%)	t(1;3) (1%)	del 12q (5%)
-5 (7%)	t(3;3) (1%)	del 20q (5%)
	t(6;9) (<1%)	del 7q (4%)
	t(5;12) (<1%)	del 13q (2%)

L'étude cytogénétique des cellules médullaires est une donnée indispensable au cours des SMD pour établir le score pronostic IPSS.

f- 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).

Ensuite, l'OMS a établi de nouvelles classifications en introduisant la cytogénétique, dont la dernière est celle de 2008, qui représente actuellement la référence dans le diagnostic des SMD. Elle définit 7 catégories : La cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (cette catégorie comporte : l'anémie réfractaire, la neutropénie réfractaire et la thrombopénie réfractaire), l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC), la cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM), l'anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB1), l'anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB2), le syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I), le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée.

Concernant la LMMC, elle rentre depuis cette dernière classification de l'OMS dans le cadre des syndromes mixtes myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

Dans notre série, la cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée représente 58%, la cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée représente 30%, L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne 4%, l'anémie réfractaire avec excès de blastes type1 est retrouvée dans 2% des cas et l'anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 dans 6% des cas.

Dans la série de H.wong et al [32], 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 al [37] 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%.

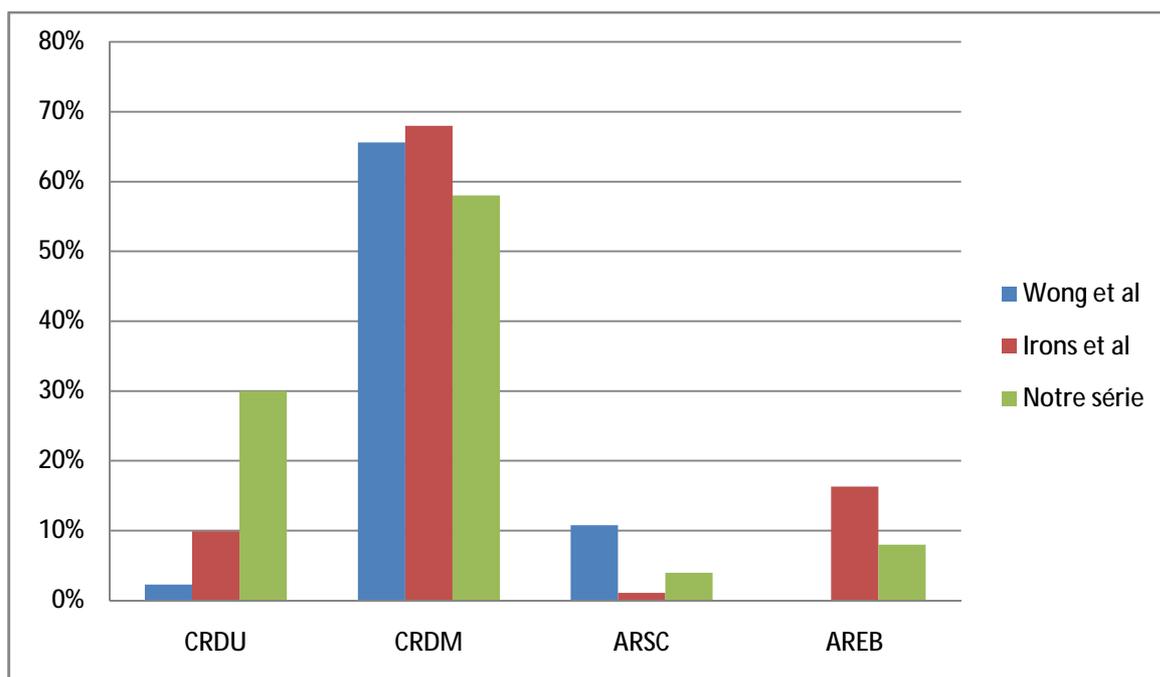


Figure 23 : Comparaison des fréquences des catégories de SMD (selon la classification de l'OMS 2008) entre différentes séries.

Ces différences observées sont probablement dues à la diversité des conditions de recrutement des patients dans chacune des séries.

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 une intolérance de l'anémie et une décompensation possible de certaines pathologies sous-jacentes. Dans la série de H.wong et al [32], 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.

4- Traitement :

Le traitement symptomatique est considéré comme principal élément de la thérapeutique des SMD pour corriger les cytopénies et pour améliorer la qualité de vie des patients [13].

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% des malades une fois par mois en moyenne et une antibiothérapie chez 57% des malades.

Dans la cohorte du groupe français des myélodysplasies [38] 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 [18], 11% des malades n'ont bénéficié que d'un support transfusionnel et dans la série de C.GUEZLANE [14] 41% des patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique.

Les facteurs de croissances hématopoïétiques ont une place importante dans le traitement symptomatique des SMD. En effet l'anémie peut être traitée efficacement par les agents stimulants l'érythropoïèse (ESA : l'érythropoïétine recombinante ou darbepoïétine) 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 [39].

Dans notre série, les facteurs de croissance ont été administrés chez 11,5% des malades et des facteurs de croissance granulocytaire en cas d'épisodes d'agranulocytose.

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 [40] 72% des malades ont reçu ce type de traitement. Dans la cohorte du groupe français des myélodysplasies [38] 40% des cas ont bénéficié d'un traitement par les ESA.

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 [41] dont :

-Le sérum anti lymphocytaire et la ciclosporine proposés aux formes de faibles risques IPSS, préférentiellement hypoplasiques. Dans notre série 13,5% des malades ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur à base de ciclosporine

-Les chimiothérapies intensives entrent dans le cadre de traitement des SMD de «haut risque» (IPSS élevé ou intermédiaire II). Récemment, le champ de la chimiothérapie intensive de première ligne a été restreint aux formes avec blastose

médullaire élevée (> 10 %), à caryotype normal survenant chez les moins de 60 à 65 ans, surtout si l'on veut réduire rapidement une blastose avant allogreffe.

Dans notre série, une chimiothérapie était de mise chez les patients ayant présenté une accutisation, soit dans 5,7% des cas. Dans la cohorte du groupe français des myélodysplasies [38] la chimiothérapie a été instaurée chez 5,8% des cas dont 14,8% des malades avaient un SMD de haut risque.

L'azacitidine (Vidaza) a montré un impact important en termes de morbi-mortalité et de qualité des patients, de par la réduction du nombre de besoins transfusionnels et du nombre de jours d'hospitalisations associés. Ce médicament entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative. Il s'agit d'un traitement de première intention lorsqu'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ne peut être réalisée. Il est indiqué chez les patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 ou élevé (IPSS) [42].

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 [41]. Dans notre série ce type de traitement n'a été pratiqué chez aucun malade à défaut de moyens.

5- Evolution et pronostic :

La transformation en leucémie aiguë constitue la principale complication augmentant le risque 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. Z.SHI et al [43] 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 [32] 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, une accutisation a été notée chez 3 patients, dont 2 en leucémie lymphoblastique et un cas en leucémie myéloïde.

Concernant la mortalité, nous avons enregistré 7 cas dans notre série. P. Morel et al [44] 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 [45], 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 était les problèmes infectieux. Il ne semble pas exister une relation entre les risques infectieux et le nombre de leucocytes. Dans la série de Massimo et al [46], 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 [47] et Intragumtornchai [17], la survie médiane était de 24 mois, dans la série de Massimo et al [46] la survie médiane était de 28,9 mois. Cela montre que les SMD sont globalement de mauvais pronostic.

CONCLUSION

Les syndromes myélodysplasiques sont parmi les hémopathies les plus fréquentes du sujet âgé. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques, aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des lignées myéloïdes. Ils sont classiquement révélés par des cytopénies. Leur diagnostic est quasi-exclusivement biologique, reposant sur l'analyse morphologique du sang et de la moelle, mettant en évidence des signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s). L'étude morphologique du myélogramme permet également de mettre le patient dans une des catégories de la classification de l'OMS. La cytogénétique a un grand intérêt pronostic renseigné par le score IPSS, un des déterminants du choix thérapeutique. Le seul traitement curatif des SMD est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans notre contexte, les SMD présentent un vrai problème en matière de leur prise en charge, depuis le diagnostic et jusqu'au traitement et suivi ; plusieurs facteurs participent à cette situation, on note principalement le niveau socioéconomique et éducationnel des patients qui allonge le délai de consultation et diminue l'adhérence aux soins, ces éléments étant aggravé par le manque d'infrastructure hospitalière et la faiblesse du système de sécurité sociale. Ceci constitue un handicap non seulement au développement des moyens thérapeutiques, mais aussi du diagnostic biologique notamment sur le plan cytogénétique.

En revanche, nous prévoyons une amélioration dans l'avenir proche grâce au système de couverture médicale instauré récemment.

REFERENCES

- [1] Consensus français sur les syndromes myelodysplasiques, (SMD) : diagnostic, classifications, traitement. Le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Mise à jour Juillet 2008
- [2] Odile Beyne-Rauzy¹, Guy Laurent², Daniel Adoue¹. Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Presse Med. 2007; 36: 481-91
- [3] Y.-E. Claessens, M. Fontenay-Roupie. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. Pathol Biol 2002 ; 50 : 261-7
- [4] V. Gelsi-Boyer, N. Vey. Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques. La Revue de médecine interne 27 (2006) 600-609
- [5] Michaela Fontenay, Olivier Kosmider, Emilie Frisan, Sandrine Ettou, Catherine Lacombe. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2009 - N°413, 31-37
- [6] Raphael Itzykson, Claude Preudhomme, Biologie moléculaire des syndromes myélodysplasiques. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2009 - N°413, 67-72
- [7] 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.
- [8] Benamor I, Mnif H, Kassar O, Bouaziz H, Rekik H, Mseddi S, Elloumi M, Gargouri J. immunisation antierythrocytaire dans les syndromes myélodysplasiques : étude a propos de 53 patients:2006

- [9] 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
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] C.Guezlane, S.Taoussi, MT.Abad. ASPECTS CLINIQUES ET EVOLUTIFS DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES Blida. www.hematologie-dz.com

- [15] NAJMAN A, VERDY E, POTRON G, ISNARD F. Hematologie tome II. Ellipse 1994; 6: 55-65
- [16] MERLAT A, PICAR F ET DRUFUS F. Syndrome myélodysplasiques et leucémies secondaires. Encycl. Med Chir 2000; 1-14.
- [17] 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.
- [18] F. Pasquet a, L. Karkowski a, B. Foucher b, P. Debourdeau a, P. G r meb, M. Pavic Syndromes myélodysplasiques :  tude 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.
- [19] T. Challan-Belval, G. Martin-Blondel, K. Delavigne, A. Chabrol ,D. Adoueb, O. Beyne-Rauzy.  v nements infectieux graves survenant au cours des syndromes myélodysplasiques : facteurs de risque et profils évolutifs La Revue de médecine interne 30 (2009) S36-S76
- [20] 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.
- [21] Benamor I, Mnif H, Kassar O, Bouaziz H, Rekik H, Mseddi S, Elloumi M, Gargouri J. immunisation antierythrocytaire dans les syndromes myélodysplasiques :  tude a propos de 53 patients:2006

- [22] 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.
- [23] HEANEY ML, GOLDE DW. Myelodysplasia. N Engl Med 1999; 340: 1640-60.
- [24] 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.
- [25] 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)
- [26] BERNARD J, LEVY JP, VARET B, CLAUVEL JP et al. Hématologie. Masson 9^e edition; 1: 2-6
- [27] LOWENTHAL RM, MARSDEN KA. Myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 1997; 65: 319-38
- [28] Hamblin Terry J. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 1996; 33:150-62
- [29] Tennant GB, Cavill I, Burnett AK (2004) Long-term survival of myelodysplastic patients with macrocytosis. Br J Haematol 124:840-841.

- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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
- [33] 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.
- [34] 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

- [35] The 9th European Course on Clinical Cytometry. Luxembourg, 15 – 16 Novembre 2013
- [36] H Merle-Béral, M Le Garff-Tavernier. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. EMC 13-000-L-10.
- [37] Richard D. Irons, Sherilyn A. Grossa,c, Anh Lec, Xiao Qin Wang,a,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
- [38] 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 crosssectional study in 907 patients by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *Haematologica* December 2009
- [39] Sophie D. Raynaud. Avancées cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques. *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009 - N°413
- [40] Vineis P, Avanzi GC, Giovinazzo B, Ponzio G. Cytogenetics and occupational exposure to solvents : a pilot study on leukemias and myelodysplastic disorders. *Tumori* 1990 ; 76 : 350-2.
- [41] Michaela Fontenaya, Olivier Kosmidera, Emilie Frisana, Sandrine Ettoua, Catherine Lacombe. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009 - N°413

- [42] Haute autorité de santé, commission de la transparence, AVIS
29 avril 2009, Vidaza
- [43] Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. Analysis on laboratory and clinical characteristics in 65 cases of myelodysplastic syndrome 2009.
- [44] 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
- [45] Cunningham et all. Prognostic factors in myelodysplastic syndrome. Br j haematol 1995; 90:602-6
- [46] I. Navarro , M.A. Ruiz , A. Cabello , R. Collado , R. Ferrer , J. Hueso , J. Martinez , A. Miguel , M.T. Orero , P. Pérez , A. Nolasco , F. Carbonell : Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients; Leukemia Research 30 (2006) 971-977
- [47] 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.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation des dossiers des SMD

Fiche n° Admis le :

Identité :

Nom : IP : Tel :

Age : ans. Origine / Habitat:

Profession : NSE :

ATCD personnels

Médicaux : £ Maladie constitutionnelle

£ Pathologie auto-immune

£ Autre

Chirurgicaux :

Toxiques : £ Tabagisme £ autre

Médicaments : £ Chimiothérapie

£ Radiothérapie

£ Autre

Autres

Familiaux :

CDD : £ Fortuite £ Sd anémique £ autre

Ancienneté des symptômes :

Clinique :

Sd anémique £ Non £ Oui

Sd hémorragique £ Non £ Oui

Sd infectieux £ Non £ Oui

£ Autres :

Biologie (c/c) :

Frottis sanguin (c/c) :

Médullogramme (c/c) :

Perls

Caryotype (c/c) :

Diagnostic retenu

£ FAB

£ OMS 2008

IPSS :

SCORE				
	0	0,5	1	1,5
Blastose médullaire	< 5 %	5 – 10 %	-	11- 20 %
Caryotype	Bon pronostic*	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic**	
Cytopénie	0/1	2/3		

Traitement :

.....
.....

Transfusion

.....

Evolution :

.....
.....
.....

Recul

Remarques :

.....
.....

Date				
NFS	Hb			
	VGM			
	CCMH			
	TCMH			
	Rétic			
	GB			
	PNN			
	Lymph			
	Mono			
	Plq			
Fer sérique				
Ferritinémie				
Vit B12				
Ac. Folique				
VS / CRP				
Urée / Créat				
TSH				
Frottis sanguin	GR			
	GB			
	PLQ			
	Blastes			
Médullogramme	Richesse			
	L. Mégacaryocyt			
	L. Erythrocytaire			
	L. Granulocytaire			
	Blastes			
	Perls			
Caryotype				
Autres				

Annexe 2 :

Classification 2008 des SMD

Classification OMS	Sang		Moelle	
Anémie réfractaire (AR)	Blastes : absents ou <1%	Anémie	Blastes : <5%	Dysérythropoïèse (<15% de sidéroblastes en couronne)
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSI)	Blastes absents	Anémie	Blastes : <5%	Dysérythropoïèse pure >15% de sidéroblastes en couronne)
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Blastes : absents ou <1% Pas de corps d'Auer Monocytes < 1%	Bi ou pan-cytopénie	Blastes : <5%	Dysplasie > 10% des cellules d'au moins 2 lignées <15% de sidéroblastes en couronne
CRDM et sidéroblastes en couronne (CRDM-SC)	Blastes : absents ou <1% Pas de corps d'Auer Monocytes < 1%	Bi ou pan-cytopénie	Blastes : <5%	Dysplasie > 10% des cellules d'au moins 2 lignées <15% de sidéroblastes en couronne
AR avec excès de blastes de type 1	Blastes : < 5% Pas de corps d'Auer Monocytes < 1%	Cytopénies	Blastes : 5-10% Pas de corps d'Auer	Dysplasie d'une ou plusieurs lignées
AR avec excès de blastes de type 2	Blastes : 5-19% Corps d'Auer possible Monocytes < 1%	Cytopénies	Blastes : 10-19% Corps d'Auer possible	Dysplasie d'une ou plusieurs lignées
Syndrome myélodys plasique inclassables (SMD-U)	Blastes : absents ou <1%	Cytopénies	Blastes : 5-10% Pas de corps d'Auer	Dysplasie sur une seule lignée (granulocytaire ou mégacaryocytaire)
Syndrome myélodysplasique avec anomalie 5q- isolée	Blastes : absents ou <1%	Anémie Plaquettes N ou ↑	Blastes : <5% Pas de corps d'Auer	Nombre de mégacaryocyte N ou ↑, (noyau non lobé) del 5(q21;q32)

Annexe 3 :

Score IPSS

Factors for Determining IPSS Score					
Prognostic variable	Score Value				
	0	0.5	1	1.5	2
Blasts in marrow (%) ^a	<5	5-10	—	11-20	21-30
Karyotype ^b	Good	Intermediate	Poor	—	—
Cytopenias ^c	0/1	2/3	—	—	—

Risk of Transformation and Median Survival			
Risk	Total Score	Progression to AML Without Therapy for 25% (y)	Median Survival Without Therapy (y)
Low	0	9.4	5.7
Int-1	0.5-1.0	3.3	3.5
Int-2	1.5-2.0	1.1	1.2
High	≥2.5	0.2	0.4

^a Scoring system developed prior to WHO classification, which lowered blast percentage to ≥20% for diagnosis of AML.

^b Good: normal, -Y, del(5q) alone, del(20q); poor: complex (≥3 abnormalities) or chromosome 7 abnormalities; intermediate: other abnormalities.

^c Neutrophil count <1,500/mcL, platelets <100,000/mcL, hemoglobin <10 g/dL.

AML: acute myeloid leukemia; Int: intermediate; IPSS: International Prognostic Scoring System; WHO: World Health Organization.

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
CISI	cytopénie idiopathique de signification indéterminée
EPO	érythropoïétine
FAB	franco-américano-britannique
IPSS	L'International Prognosis Scoring System
GB	globule blanc
GR	globule rouge
GCSF	facteurs de croissance granulocytaires
HB	hémoglobine
LAM	leucémie aigue myéloïde
NFS	numération formule sanguine
OMS	organisation mondiale de sante
PNN	polynucléaires neutrophiles
SMD	syndrome myélodysplasique

RESUME

Introduction :

Les syndromes myélodysplasiques représentent une entité fréquente parmi les hémopathies du sujet âgé. Nous asseyons à travers ce travail d'étudier le profil de nos patients sur les plans épidémiologique, clinico-biologique et pronostique.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant les patients pris en charge pour une myélodysplasie, au service de Médecine Interne de notre Hôpital Universitaire entre Janvier 2003 et Septembre 2012.

Résultats :

Durant la période d'étude, 52 malades sont recrutés. L'âge moyen est de 57,5 ans [20-87ans], le sex-ratio est de 1. En revanche, il existe une prédominance masculine après 60ans (15 hommes pour 11 femmes). Cliniquement, le syndrome anémique est le signe d'appel le plus fréquent, présent dans 94% des cas, tandis que le syndrome infectieux et le syndrome hémorragique sont rencontrés dans 30% et 28% des cas respectivement. Le syndrome tumoral est noté chez 25% des patients et l'altération de l'état général chez 53%. Sur le plan biologique, l'hémogramme est pathologique chez tous les malades. Une anémie est observée chez 94% d'entre eux, avec un taux moyen d'hémoglobine de 6,53g/dl, elle est normocytaire dans 58% et macrocytaire dans 35% des cas. Une leucopénie est présente chez 52% des malades, et une thrombopénie chez 82% dont les 2/3 ont un taux de plaquettes <105/mm³. Par ailleurs, 38% des patients ont une pancytopénie. Le myélogramme réalisé chez tous les malades, a aboutit au diagnostic chez 80,2% parmi eux. Il a objectivé une dysérythropoïèse dans 90% des cas, une dysgranulopoïèse dans 65% et une dysmégacaryopoïèse dans 72%. Chez 10 sujets, le diagnostic est obtenu par la biopsie ostéo-médullaire. Selon la classification de l'OMS de 2008, les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée représentent 58% dans notre série, les

cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée représentent 30%, 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 représentent respectivement 4%, 2% et 6%. Le score IPSS (International Prognostic Scoring System) est estimé faible chez 36% des malades, intermédiaire¹ chez 51%, intermédiaire² chez 11% et élevé chez 2%. Ainsi, 87% des dysmyélopoïèses dans notre série sont classées de bas grade et 13% sont de haut grade. Le traitement est surtout symptomatique reposant sur une transfusion de sang phénotypé une fois par mois en moyenne. 13,5% des cas sont mis sous immunosuppresseurs et 11,5% sous facteurs de croissance. L'allogreffe de moelle osseuse n'a été pratiquée chez aucun malade. Sur le plan évolutif, nous notons 3 cas de transformation en leucémie aiguë et 7 décès. Par ailleurs 25 patients sont perdus de vue.

Discussion : En ce qui concerne les aspects épidémiologiques et diagnostiques, nos résultats sont globalement comparables à ceux d'autres séries mondiales. Par contre, les aspects évolutifs et thérapeutiques dans notre série présentent quelques discordances avec la littérature à cause du manque des moyens qui est à l'origine du nombre élevé des perdus de vue et de l'inaccessibilité d'un traitement curatif.

Conclusion :

La situation socio-économique de nos patients constitue un vrai handicap pour la prise en charge des syndromes myélodysplasiques dans notre pays, mais nous prévoyons une amélioration dans l'avenir proche grâce au système de couverture médicale instauré récemment.