



Les syndromes myélodysplasiques

The myelodysplastic syndromes

متلازمات خلل التنسج النقوي

M. Chakour, Y. Ziane, A. Maleb, K. Lahmadi, K. Doghmi, A. Jeaidi, M. Nazih, A. Belmekki, N. Messaoudi

المخلص : مقدمة : متلازمات خلل التنسج النقوي هي إصابات منسوخة للخلايا الجذعية المكونة للدم، تتميز بنشأة غير فعالة للدم وبتحولات متكررة نحو الإبيضاض الحاد.

مرضى وأساليب : أجرينا دراسة استعادية حول 7 سنوات، من يناير 2001 إلى ديسمبر 2007، شملت مرضى كانوا مصابين بمتلازمات خلل التنسج النقوي شخصت على الصيغة الدموية و على صيغة خلايا النقي.

نتائج : شملت الدراسة 40 مريضا (29 رجلا، 11 امرأة ، نسبة الجنس 2.63) بمتوسط سن 62 ± 16 سنة (23-85). كان لدى 19 مريضا قلة الكريات المحيطية خاصة بسلالة واحدة، لدى 15 مريضا قلة الكريات خاصة بسلالتين و لدى 5 مرضى قلة كريات شاملة. باستخدام التصنيف الفرنسي الأمريكي . البريطاني، توزعت متلازمات خلل التنسج النقوي إلى 27% فقر دم حرون، 15% فقر دم حرون حديدي الأرومات، 25% فقر دم حرون بإفراط الأرومات النقوية، 8% فقر دم حرون بإفراط الأرومات النقوية في تحول و 24% إبيضاض وحيد نقوي مزمن. باستخدام معايير منظمة الصحة العالمية صار التوزيع 37% فقر دم حرون (مع أو بدون أرومات حديدية)، 17% قلة الكريات الحرونة مصحوبة بخلل التنسج شامل لكل السلالات (مع أو بدون أرومات حديدية)، 33% فقر دم حرون بإفراط الأرومات، 3% متلازمات خلل التنسج النقوي مقترنة بخن الذراع القصير في الصبغي الخامس و 10% إبيضاض حاد.

مناقشة : يناقش المؤلفون قيمة استخدام أحد تصنيفي متلازمات خلل التنسج النقوي، فهم يسجلون صعوبات في تشخيصها لأن الحدود بين الكيانات المختلفة لا تزال غير واضحة لدى العديد من الممارسين. الحاجة إلى تشخيص دقيق وكامل مطلوبة وذلك لتحسين تصنيف متلازمات خلل التنسج النقوي من أجل تقييمها، تشخيصها وتحديد العلاج المناسب لها.

المصطلحات الرئيسية : تشخيص، تصنيف منظمة الصحة العالمية، تصنيف فرنسي - أمريكي - بريطاني، متلازمة خلل التنسج النقوي.

Résumé : Introduction : Ce sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques caractérisées par une hématopoïèse inefficace et une évolution fréquente vers la leucémie aiguë.

Matériel et méthodes : il s'agit d'une étude rétrospective sur 7 ans (janvier 2001 - décembre 2007). Les patients inclus présentaient un syndrome myélodysplasique, diagnostiqué sur l'hémogramme et le myélogramme.

Résultats : Quarante patients ont été inclus (29 hommes, 11 femmes, sex-ratio 2.63), d'âge médian 62 ± 16 ans avec des extrême (23-85). Dix-neuf patients présentaient une cytopénie périphérique ne touchant qu'une seule lignée, quinze patients avaient une bicytopénie et cinq présentaient une pancytopenie. En utilisant la classification FAB (Franco-Américano-Britannique), les syndromes myélodysplasiques étaient répartis en 27 % d'anémies réfractaires, 15 % d'anémies réfractaires sidéroblastiques, 25 % d'anémies réfractaires avec excès de blastes, 8 % d'anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation, et 24 % de leucémies myélomonocytaires chroniques. En utilisant les critères de l'OMS nous la répartition est de 37 % d'anémies réfractaires (avec ou sans sidéroblastes), 17 % de cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (avec ou sans sidéroblastes), 33 % d'anémies réfractaires avec excès de blastes, 3 % étaient associée à la délétion isolée 5q- et 10 % de leucémies aiguës.

Discussion : Les auteurs discuteront l'intérêt de l'utilisation de l'une ou l'autre des deux classifications de ces syndromes en notant les difficultés de leurs diagnostic ten effet, les limites entre les différentes entités restent encore floues pour beaucoup de praticiens. La nécessité d'un diagnostic précis et complet s'impose afin de mieux les classer, et par conséquent d'en évaluer le pronostic et de prendre une décision thérapeutique adaptée.

Mots clés : Syndrome myélodysplasique.

Abstract : Introduction : There are a group of clonal hematologic disorder, which combine ineffective hematopoiesis and evolution to acute myeloid leukaemia.

Patient and methods: We conducted a 7 years restrospective. In order to specify the typology of the Myelodysplastic syndromes, we included patients presented et diagnosed on the complet blood count and the myelogram between january 2001 and january 2008.

Results : Forty patients have been included (29 men, 11 women, sex-ratio 2.63), median age 62 ± 16 years (23-85). Nineteen patients only presented a peripheral unilineage cytopenia, fifteen patients had a bicytopnia and five presented a pancytopenia. By using the French Americano-British classification, the Myelodysplastic syndromes were distributed in 27% of refractory anemias, 15% of refractory anemias with sideroblast, 25% of refractory anemias with excess of blast, 8% of refractory anemias with excess of blast in transformation, and 24% of chronic myelomonocytic leukeamia. By using the criterias of the NOH, distribution is of 37% of refractory anemias (with or without sideroblast), 17% of refractory cytopenia with multilineage dysplasia (with or without sideroblast), 33% of refractory anemias with excess of blast, 3% of Myelodysplastic syndromes associated to the insulated deletion 5q - and 10% of acute leukeamias. The score of Bournemouth has been calculated for every patient.

Discussion : The results join those of the literature. The authors will discuss the interest using of one or the other classification of that affection. They note the difficulties of diagnosis of the it indeed, the limits between the various entities remain still remain badly known for most the practitioners. The need for a precise and complete diagnosis is essential in order to better classify the Myelodysplastic syndromes, and consequently to evaluate the prognosis and to make a reasoned therapeutic decision of it.

Key Words : Myelodysplastic syndromes.

Tiré à part : M. Chakour : Service d'hématologie clinique, hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V - Rabat - Salé.

Introduction

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies clonales, d'une cellule souche multipotente myéloïde. Ces affections, qui ont en commun une évolution vers une leucémie aiguë dans un délai variable, se caractérisent par une hématopoïèse inefficace et conduisant à une ou plusieurs cytopénies périphériques associées à des signes de dysmyélopoïèse des éléments figurés du sang et/ou de la moelle. Leur diagnostic repose principalement sur les données de l'hémogramme et du myélogramme [1]. Selon leur étiologie, ils sont, dans 80 à 90 % des cas, des formes primitives, de novo, où la fréquence des formes secondaires à une chimiothérapie, une radiothérapie, ou à une exposition aux toxiques, est en augmentation récente [2].

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 84 mois chez les patients pour lesquels un diagnostic de syndrome myélodysplasiques a été retenu. Nous avons analysé les données de l'hémogramme et du myélogramme au moment du diagnostic. Les patients ont été classés suivant la classification Franco Americano Britannique et les résultats ont été confrontés à ceux d'études publiées à ce sujet. Une approche de classification selon les critères morphologiques de l'OMS a été réalisée.

Patients et méthodes

Les patients inclus dans l'étude sont ceux qui présentaient un syndrome myélodysplasiques diagnostiqué sur l'hémogramme et le myélogramme entre janvier 2001 et janvier 2008. Les patients ayant un déficit en vitamine B9, B12 et/ou en fer ont été exclus de l'étude. Les patients nous sont dirigés du service d'hématologie clinique mais aussi des autres services (médecine interne, cardiologie, néphrologie, cardiologie, rééducation fonctionnelle et service des urgences).

Pour chaque patient nous avons analysé rétrospectivement les résultats de l'hémogramme au moment du diagnostic et les données du myélogramme après coloration au May-Grunwald-Giemsa et/ou au Wright et coloration de Perls. Parmi les anomalies morphologiques médullaires répertoriées dans chaque lignée, citons l'hyposegmentation du noyau, la présence de micromégacaryocytes ou les mégacaryocytes à noyaux séparés pour la lignée mégacaryocytaire ; l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique,

la présence de mégaloblastes, les dystrophies nucléaires, la présence de ponctuations basophiles, d'un défaut d'hémoglobine ou d'un cytoplasme feuilleté dans la lignée érythroblastique ; l'hypo- ou l'hypersegmentation du noyau, les anomalies de condensation de la chromatine, les hypo- ou hypergranulations, la présence de vacuoles ou de corps de Döhle dans la lignée granuleuse. Les patients sont classés selon les critères de la classification Franco-Americano-Britannique. Malgré l'absence de données de la cytogénétique chez la plupart des patients, nous avons tenté de reclasser les patients selon les critères de l'OMS. Nous avons calculé le score pronostique de Bournemouth ne prenant en compte que les données de l'hémogramme et celles du myélogramme (tableau I).

Tableau I : Score pronostique de Bournemouth d'après Mufti et al. [4]

Paramètre	1 point si
Hémoglobine (g/dL)	< 10
Plaquettes (Giga/L)	< 100
Neutrophiles (Giga/L)	< 2,5
Blastes médullaires (%)	≥ 5
Score A = 0 ou 1	
Score B = 2 ou 3	
Score C = 4	

Résultats

En 7 ans, de janvier 2001 à janvier 2008, un syndrome myélodysplasiques a été diagnostiqué chez 40 patients, 29 hommes et 11 femmes, le sex-ratio à 2.63. L'âge médian était de 62 ± 16 ans (23-85). Dix-neuf patients (47,5 %) présentaient une cytopénie périphérique isolée : une anémie (Hb < 12 g/dl) dans 16 cas (40 %) et une thrombopénie (< 150 Giga/l) dans 3 cas (7.5 %). Quinze patients (37.5 %) présentaient une bicytopénie : une anémie associée à une thrombopénie dans 13 cas (32.5 %), une anémie associée à une leucopénie (< 3,8 Giga/L) dans 2 cas (5 %). Une pancytopénie était présente dans 5 cas (12.5 %) (figure1). Au total, l'anémie isolée ou associée à d'autres cytopénies était présente dans 39 cas (97.5 %). Une macrocytose (VGM > 100 fl) était notée chez 10 patients (2.5 %) (figure 2). Selon les critères de la classification Franco-Américano-

Figure 1 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une ou plusieurs cytopénies périphériques.

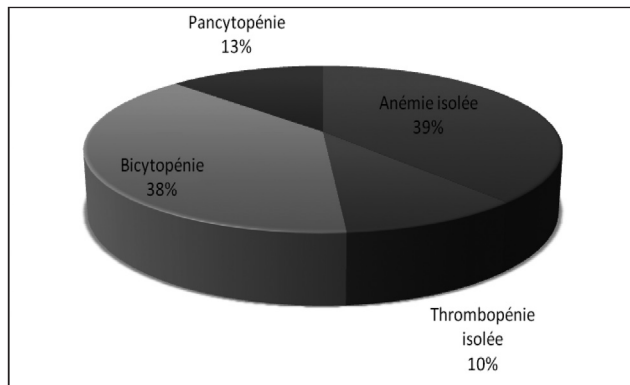
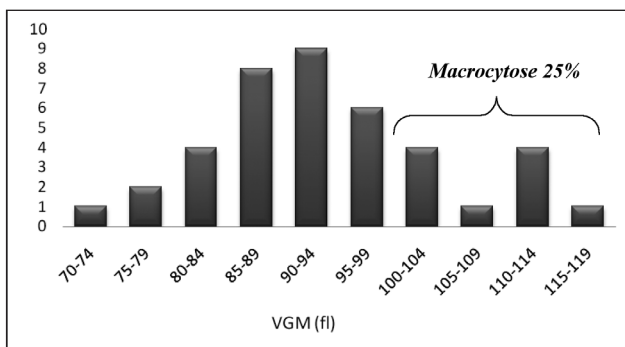
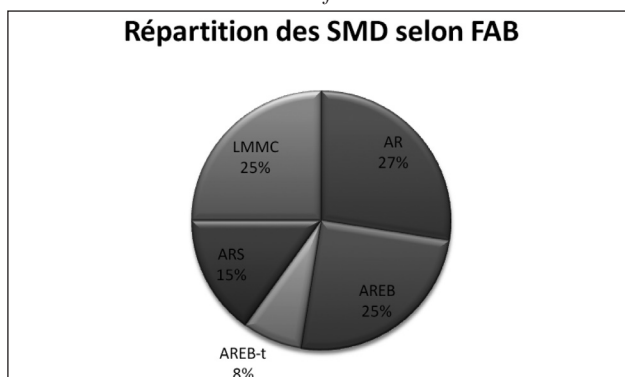


Figure 2 : Histogramme de répartition du volume globulaire moyen (VGM, fl)



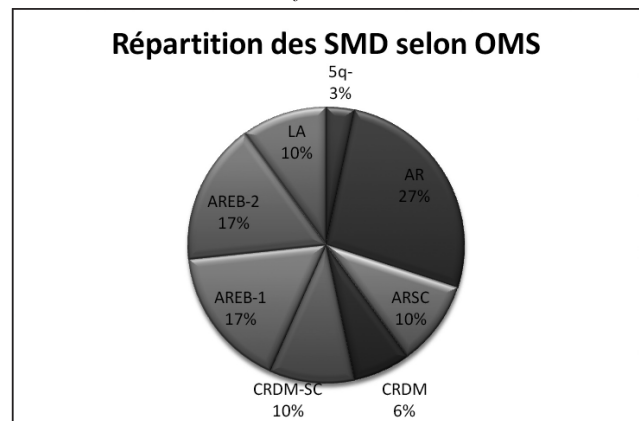
Britannique, les syndromes myélodysplasiques étaient répartis en 27% d'anémies réfractaires, 15 % d'anémies réfractaires sidéroblastiques, 25 % d'anémies réfractaires avec excès de blastes, 8 % d'anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation et 25 % de leucémies myélomocytaires chroniques (figure 3). En utilisant

Figure 3 : Répartition des syndromes myélodysplasiques selon la classification FAB :



les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, la répartition est de 37 % d'anémies réfractaires (avec ou sans sidéroblastos), 17 % de cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (avec ou sans sidéroblastos), 33 % d'anémies réfractaires avec excès de blastes, 3 % de syndrome myélodysplasique associé à la délétion isolée 5q- et 10 % de leucémies aiguës (figure 4).

Figure 4 : Répartition des syndromes myélodysplasiques selon la classification OMS :



Les résultats du score pronostique de Bournemouth, calculé pour chaque patient, sont les suivants : un patients avaient un score de 0, 13 un score de 1, 15 patients un score de 2, huit patients un score de 3, trois patients un score de 4. Au total, 15 patients présentaient un syndrome myélodysplasique de stade A, 22 patients un stade B et 3 patients un stade C.

Discussion

Dans notre série, l'âge médian des patients était de 62 ± 16 ans avec des extrêmes d'âge entre 23 et 85 ans. Nos patients étaient plus jeunes que ceux des séries de Mufti, de Pfeilstocker (73ans) [3,4], alors que l'étude de Mukiibi ne montre aucune différence significative [5]. Un syndrome myélodysplasique diagnostiqué chez 40 patients (29 hommes, 11 femmes), avec une nette prédominance masculine, sex-ratio 2.63, contrairement à la littérature qui montre un sex-ratio égal à 1 [3,6,7]. Ceci pourrait s'expliquer par la prépondérance du sexe masculin au sein de la population militaire. Le motif de demande du myélogramme était dans tous les cas une ou plusieurs cytopénies périphériques (figure 1 et 2).

La classification Franco-Américano-Britannique (1982), qui prend en compte le pourcentage de blastes médullaires et sanguins, le chiffre absolu de monocytes sanguins et le pourcentage de sidérobastes en couronne, distingue cinq entités [8] : l'anémie réfractaire, l'anémie réfractaire sidéroblastique, l'anémie réfractaire avec excès de blastes, l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, et la leucémie myélomonocytaire chronique (tableau II).

Tableau II : Classifications FAB et OMS des syndromes myélodysplasiques (SMD) [9] :

CLASSIFICATION FAB	SANG	MOELLE
Anémie réfractaire (AR)	Blastes < 1 %	Blastes < 5 %
< 15 % sidérobastes en couronne		
Anémie réfractaire sidéroblastique (ARS)	Blastes < 1 %	Blastes < 5 % ≥ 15 % sidérobastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes	Blastes < 5 %	Blastes : 5 à 20 %
AREB en transformation (AREB-t)	Blastes > 5 %	Blastes : 21 à 30 %
Leucémie myélo-monocytaire chronique	Blastes < 5 %	
Monocytes > 1 Giga/L	Blastes : ≤ 20 %	
Classification de l'OMS		
Anémie réfractaire (dysplasie de la seule lignée érythroblastique)	Blastes < 1 %	Blastes < 5 % ± sidérobastes en couronne
Cytopénie réfractaire avec myélodysplasie multilignée (CRMD) (dysplasie d'au moins deux lignées)	Blastes < 1 %	Blastes < 5 % ± sidérobastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes		
AREB 1	Blastes < 5 %	Blastes : 5 à 10 %
AREB 2	Blastes < 5 %	Blastes : 10 à 20 %
Syndrome 5q-	Blastes < 5 %	Dysmégacaryo-cytopoïèse Déletion isolée du 5q
SMD inclassable		Blastes < 20 %

En 1999, l'Organisation Mondiale de la Santé a révisé la classification Franco-Américano-Britannique et distingue les entités suivantes [9] : l'anémie réfractaire avec dysplasie de la lignée érythroblastique uniquement, avec ou sans sidérobastes en couronne ; la cytopénie réfractaire avec myélodysplasie affectant au moins deux des trois lignées (érythroblastique, granuleuse, et mégacaryocytaire), sans ou avec sidérobastes en couronne ; l'anémie réfractaire avec excès de blastes ; le syndrome 5q- ; les syndromes inclassables où se retrouvent les cas de syndrome myélodysplasique à moelle hypoplasique ou avec myélofibrose (tableau III) [10-12].

Tableau III : Comparaison des résultats de la classification FAB des syndromes myélodysplasiques entre trois séries de la littérature et notre série.

	Mufti et al. 1985 [4]	Mukiibi JM et al. 1994 [3]	Pfeilstocker et al. 1999 [5]	Notre série
Nombre de patients	141	42	386	40
Âge médian (ans) (min-max)	73 (ND*)	57 (29-75)	73 (31-92)	63 (23-85)
Anémie réfractaire	37,8%	33,3%	32,9 %	28%
Anémie réfractaire sidéroblastique	14,8%	16,7%	10,4 %	15%
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	17,7%	21,%	20,7 %	25%
AREB en transformation	7,8 %	16,7%	11,9 %	8%
Leucémie myélo-monocytaire chronique	21,9%	11,5%	24,1 %	24 %

• ND : non déterminé

Selon les critères de la classification Franco-Américano-Britannique, les syndromes myélodysplasiques dans notre série étaient répartis en 27 % d'anémie réfractaire, 15 % d'anémie réfractaire sidéroblastique, 25 % d'anémie réfractaire avec excès de blastes, 8 % d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et 25 % de leucémie myélomonocytaire chronique. La classification OMS permet de lever certaines ambiguïtés et inclut, en plus des données morphologiques, cytogénétiques et moléculaires [13]. Cette classification n'individualise plus les anémies sidéroblastiques mais privilégie l'atteinte d'une ou de plusieurs lignées (anémie réfractaire et cytopénie réfractaire avec dysplasie multi lignées). La comparaison entre les deux classifications FAB et OMS selon des

critères morphologiques, pour les 40 patients inclus dans l'étude montre que la majorité des patients classés anémie réfractaire (avec ou sans sidéroblastes) selon la classification FAB sont reclassés cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (avec ou sans sidéroblastes) selon celle de l'OMS, ce qui semble une dénomination plus appropriée (tableau IV).

Tableau IV : Comparaison du score de Bournemouth dans notre série et deux séries de la littérature.

Bournemouth : Stade (score)	Mufti et al. 1985 [4]	Pfeilstocker et al. 1999 [5]	Notre série
	(n = 141)	(n = 386)	(n = 40)
Stade A (0 ou 1)	47,5 %	27,5 %	37,5 %
Stade B (2 ou 3)	44,0 %	54,1 %	55,0 %
Stade C (4)	8,5 %	18,4 %	7,5%

Par ailleurs, l'entité anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation n'existe plus dans la classification de l'OMS, une blastose médullaire supérieure à 20 % étant synonyme de leucémie aiguë. Dans la nouvelle classification, la leucémie myélomonocytaire chronique fait désormais partie des formes frontières syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs. En effet, la leucémie myélomonocytaire chronique se rapproche des syndromes myéloprolifératifs par sa myéloprolifération avec coexistence d'une dysplasie hématopoïétique [13]. Enfin on a pu individualiser un seul cas de syndrome 5q-, qui présentait un tableau clinique et biologique évocateur de ce sous-groupe [11].

Les médianes de survie dans l'étude princeps de Mufti et al. étaient de 62 mois pour le stade A, 22 mois pour le stade B et 8 mois le stade C [4]. La confrontation des résultats biologiques avec les données cliniques recueillies rétrospectivement pour notre série (survie, besoins transfusionnels...) devrait permettre d'évaluer la pertinence de ce score pronostique et l'intérêt de chacune des classifications. La très grande majorité des études publiées intègrent les données cytogénétiques comme élément pronostique [14]. Toutefois, compte tenu de son faible retentissement sur la décision thérapeutique chez la plupart des patients âgés, l'étude cytogénétique n'est habituellement pas proposée chez ces patients.

Conclusion

Nous avons étudié les caractéristiques générales des syndromes myélodysplasiques diagnostiqués chez 40 patients. Il y a une similitude et une convergence lors de la comparaison aux données des autres études (tableaux III et IV). La distribution des sous groupes Franco-Américano-Britannique (27% d'anémie réfractaire, 15 % d'anémies réfractaires sidéroblastiques, 25 % d'anémie réfractaire avec excès de blastes, 8 % d'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation et 25 % de leucémie myélomonocytaire chronique) et la médiane de survie de notre population avec un syndrome myélodysplasique sont considérés acceptables en les comparant à ceux des autres pays. L'âge de nos patients est nettement bas par rapport à ceux des pays occidentaux et légèrement augmentés par rapport à ceux de l'Afrique centrale. La transformation de syndrome myélodysplasique en leucémies aiguës est la cause majeure du décès plus que la cytopénie.

Références

1. P. Fenaux, F. Dreyfus. Les syndromes myélodysplasiques. Paris : John Libbey Eurotext. 2000 : 1-102.
2. C. Nisse, P. Fenaux. Épidémiologie et facteurs étiologiques des syndromes myélodysplasiques. *Hématologie*. 1997 ; 3 : 431-438.
3. G-J. Mufti, J-R. Stevens, D-G. Oscier, T-J. Hamblin, D. Machin. Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol*. 1985 ; 59 : 425-433.
4. M. Pfeilstöcker, R. Reisner, T. Nösslinger et al. Cross-validation of prognostic scores in myelodysplastic syndromes on 386 patients from a single institution confirms importance of cytogenetics. *Br J Haematol*. 1999 ; 106 : 455-463.
5. Mukiibi JM, Paul B. Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans. *Trop Geogr Med*. 1994;46(1):17-19.
6. Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, Capdupuy C, Renoux M. Epidemiology of myelodysplastic syndromes in a French general hospital of the Basque country. *Leuk Res*. 1998 Mar;22(3):205-208.
7. Ng SC, Kuperan P, Bosco J, Menaka N. Myelodysplastic syndrome: a review from University Hospital, Kuala Lumpur. *Singapore Med J*. 1990 Apr;31(2):153-158.
8. J-M. Bennett, D. Catovsky, M-T. Daniel, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982 ; 51 : 189-199.
9. N-L. Harris, E-S. Jaffe, J. Diebold 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 : 3835-3849.
10. P. Greenberg, N. Young, N. Gattermann. Myelodysplastic syndromes. In : American society of hematology education program book. Washington DC : American society of hematology. 2002 : 36-62.
11. C. Garandeau, E. Pautas, M-H. Andreux, J-P. Andreux, P. Gaussem, V. Siguret. Les syndromes myélodysplasiques. *Ann Biol Clin*. 2000 ; 58 : 405-415.
12. G. Dewulf, I. Gouin, E. Pautas, P. Gaussem, P. Chaïbi, J-P. Andreux, V. Siguret. Syndrome myélodysplasique diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : profil cytologique de 100 patients. *Ann Biol Clin*. 2004 ; 62 : 197-202.
13. V. Ugo. Nouvelle classification OMS des syndromes myélodysplasiques. Ses conséquences. *Pathol Biol*. 2002 ; 50 : 278-282.
14. P. Greenberg, C. Cox, M-M. LeBeau et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 ; 89 : 2079-2088.