

ARTICLE ORIGINAL

Evolution dans le diagnostic des syndromes myélodysplasiques : expérience de l'hôpital Farhat Hached

Evolution in the diagnosis of myelodysplastic syndromes: Experience of Farhat Hached hospital

Braham-Jmili Néjia¹,
Becha Mohamed¹,
Achour Béchir²,
Mezrigui Rihem¹,
Ben youssef Yosra²,
Sendi-Sennana Halima³,
Saad Ali²,
Khelif Abderrahim²,
Kortas Mondher¹.

1 Laboratoire d'Hématologie.
CHU Farhat HACHED -Sousse.

2 Service d'Hématologie Clinique
CHU Farhat HACHED -Sousse.

3 Laboratoire de Cytogénétique.
CHU Farhat HACHED -Sousse.

Résumé

Introduction : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies malignes fréquemment rencontrées en pratique gériatrique, caractérisées par une différenciation et une maturation anormales des cellules hématopoïétiques. Il en résulte à plus au moins long terme une insuffisance médullaire globale et le risque d'évolution en leucémie aigüe.

L'objectif de ce travail est de montrer l'évolution dans la démarche diagnostique des SMD au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Farhat Hached de Sousse.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective qui a concerné tous les patients chez qui un SMD a été diagnostiqué entre 1992 et 2012. Pour tous les patients nous avons déterminé : L'hémogramme sur des appareils de type Beckman Coulter avec l'examen du frottis de sang et de moelle colorés au May-Grünwald Giemsa, le myélogramme avec coloration de Perls et le caryotype.

Résultats : L'âge moyen des malades variait de 1 à 97 ans (moyenne : 64 ans). Le sexe ratio (H/F) était de 0.95. La distribution des cas selon la classification cytologique (FAB) montre AR:49%, ASIA:8%, AREB:39%, et LMMC:4%. La classification OMS 2016 a pris en compte les données cytologiques et cytogénétiques (SMD avec DU: 3%, ARS: 8%, SMD avec DM: 30%, SMD avec EB1: 14%, SMD avec EB2: 25 %, syndrome 5q-: 11%, SMD inclassables: 5% et SMD/SMP: 4%).

Conclusion : Le but de la classification OMS est de mieux préciser les critères diagnostiques, séparer les SMD des autres hémopathies malignes et de définir des sous groupes plus homogènes selon l'aspect morphologique mais aussi en termes de réponse aux nouveaux traitements.

Mots clés : *Les syndromes myélodysplasiques, cytologie, caryotype, classification de l'OMS 2016*

Abstract

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) are hematological malignancies very common in geriatric practice, characterized by abnormal differentiation and maturation of hematopoietic cells resulting in ineffective hematopoiesis. This ineffective hematopoiesis is responsible for blood cytopenias contrasted with a usually rich bone marrow. The result over the long term overall bone marrow failure and the risk of emergence of a more immature clone of cells by changing the SMD to an array of acute leukemia.

The objective of this work is to show the evolution in the diagnostic approach MDS in the Farhat Hached University Hospital of Sousse.

Methods: It's about a bio-clinical review of a series of SMD diagnosed between 1992 and 2012.

Results: The patients ages are 1 to 97 (mean 64 years) with sex ratio (M/F: 0.95). The distribution by the French American British (FAB) types was RC: 46.3%, RARS: 2.6%, RAEB: 48.7% and CCML: 2.5%. The World Health Organization (WHO-2016) classification takes into account cytological criteria of blood and bone marrow and karyotype (MDS-SLD: 3%, MDS-RS: 8%, MDS-MLD: 30%, MDS-EB1: 14%, MDS-EB2: 25%, MDS with isolated del (5q): 11%, MDS unclassifiable: 5% and MDS/MPS: 4%).

Conclusion: The aims of WHO classifications were to more specify minimal criteria for MDS diagnosis, to separate MDS from other myeloid malignancies and to define the most homogenous subgroups for morphological aspect and also in terms of response to new treatments.

Key words : *Myelodysplastic syndromes, cytology, Karyotype, 2016 WHO classification*

1. Introduction

Les syndromes myélodysplasiques(SMD) regroupent un ensemble de cancers du sang qui prédominent chez le sujet âgé. L'évolution naturelle d'un SMD peut se faire soit vers une pancytopenie et/ou une leucémie aiguë car le SMD est un état préleucémique [1,2]. L'objectif des traitements est de contrôler les cytopénies ou de ralentir la progression vers la leucémie aiguë myéloïde(LAM). Ces dernières années ont connu des avancées dans le diagnostic et la classification des SMD. L'objectif de ce travail est de montrer l'évolution dans la démarche diagnostique des SMD au CHU Farhat Hached de Sousse par une revue bioclinique d'une série de SMD diagnostiqués entre 1992 et 2012.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

2.1.1. Patients

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, réalisée au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Farhat Hached de Sousse. Cette étude a concerné tous les patients chez qui un SMD a été diagnostiqué entre janvier 1992 et décembre 2012. Les âges extrêmes sont : 1 an et 97 ans. Les critères d'inclusion sont :

- Présence de cytopénies sans causes évidentes (suite à une interprétation des anomalies quantitatives de l'hémogramme et des données cliniques indiquées sur les fiches des renseignements).

- Présence de signes de dysmyélopoïèse touchant une ou plusieurs lignées myéloïdes dans le sang et dans la moelle mais avec exclusion des cas présentant une anémie mégalo-blastique évidente.

A partir de 2006, nous avons retenu dans notre série seulement les patients présentant un syndrome myélodysplasique après une confrontation clinicobiologique.

2.1.2. Echantillons biologiques

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction veineuse sur des tubes anticoagulés avec de l'EDTA K3 (acide éthylène diamine tetracétique tripotassique). La ponction de moelle osseuse a été pratiquée au niveau du sternum. Des biopsies ostéo-médullaires ont été indiquées en cas de myélogrammes pauvres avec une forte suspicion clinique de SMD.

2.2. Méthodes

Le diagnostic cytologique a été réalisé au Laboratoire d'Hématologie du CHU Farhat Hached à Sousse utilisant les spécificités cytologiques et les colorations cytochimiques (la coloration de Perls). Pour tous les patients nous avons déterminé :

- L'hémogramme sur des appareils de type Beckman

Coulter (MaxM, Hmx et LH 750). Avec l'examen du frottis de sang et de moelle colorés au MGG.

- Le myélogramme avec coloration de Perls

- Le caryotype réalisé sur des prélèvements de moelle osseuse après culture pendant 16 et 24 heures et marquage en bande Reverse (étude cytogénétique conventionnelle). Les données cytogénétiques sont interprétées selon la nomenclature internationale (ISCN).

- Une BOM a été réalisée au niveau de la crête iliaque postérieure en cas de myélogramme non contributif. Après réalisation d'une empreinte, la carotte osseuse, a été mise immédiatement dans le flacon de liquide de fixation et envoyée au Laboratoire d'Anatomopathologie.

Avant 2006, le diagnostic des SMD a été retenu devant la suspicion de la maladie par les cliniciens et la présence des signes de dysmyélopoïèse sur les frottis du sang et de la moelle examinés par deux cytologistes. L'évaluation des signes de myélodysplasie a été établie selon un score basé sur 12 signes de dysmyélopoïèse.

Après 2006, le diagnostic d'un SMD a été prononcé après une confrontation clinico-biologique pour discuter le diagnostic différentiel en tenant compte de l'ensemble des données cliniques et cytologiques, des résultats de la cytogénétique conventionnelle et de l'évolution après le traitement substitutif (6 mois à 1 an). Des fichiers cytologiques et cliniques ont été établis pour chaque patient selon le référentiel établi par " le Groupe Tunisien d'Etude des Syndromes Myélodysplasiques" fondé en 2006.

La sous-classification morphologique des sous types de SMD a été appliquée pour tous les patients. Elle est basée sur les critères du groupe FAB selon : l'appréciation du pourcentage des blastes dans la moelle, le pourcentage des sidéoblastes en couronne et le compte absolu des monocytes sanguins. Dans une dernière étape les cas de SMD ont été classés selon les recommandations de l'OMS 2001,2008 et 2016 en tenant compte des signes de dysmyélopoïèse et du caryotype.

3. Résultats

3.1. Aspects épidémiologiques

3.1.1. Incidence

- Diagnostic des SMD avant 2006

Les SMD étaient considérés comme des pathologies rarement évoquées par les cliniciens avant 2002 (le nombre des cas retenus n'a pas dépassé 4.3 cas par an) (Tableau I).

- Evolution dans le diagnostic des SMD après 2006

329 dossiers évoquant le diagnostic de SMD ont été étudiés entre les années 2006 et 2012. 92 cas ont été retenus après confrontation entre clinicien et biologiste, en tenant compte des critères diagnostique des SMD et de l'évolution.

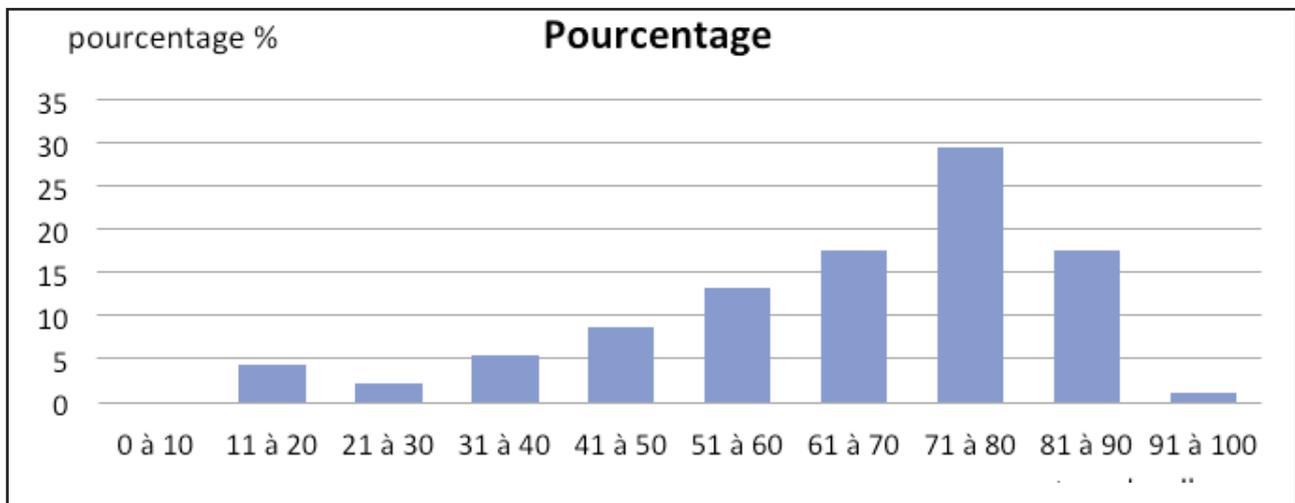
Tableau I : Répartition des 234 cas de SMD selon les années

Années	Nombre de cas	%
Entre 92-2001	Environ 43 (4,3/an)	18,4 (1,8/an)
2002	24	10,3
2003	38	16,2
2004	16	6,8
2005	19	8,1
2006	18	7,7
2007	14	6,0
2008	18	7,7
2009	6	2,5
2010	11	4,7
2011	15	6,4
2012	12	5,1
Total	234	100

3.1.2. Répartition des cas en fonction de l'âge

L'âge moyen est de 64 ans, variant d'un minimum de 1 an à un maximum de 97 ans. L'incidence est maximale entre 71 et 80 ans (Figure 1).

Figure 1 : Répartition des cas de SMD entre 2006 et 2012 selon l'âge



3.1.3. Répartition des cas en fonction du sexe

Le sex ratio (H/F) calculé dans notre série est de 0.95.

3.2. Critères diagnostiques

3.2.1. Aspects cliniques

Les manifestations cliniques les plus présentes sont les syndromes anémiques isolées avec un pourcentage dépassant 72 % (Tableau II).

Tableau II : Données cliniques et anomalies de l'hémogramme des 234 patients atteints de SMD

Données cliniques et biologiques	%
<i>Manifestations cliniques</i>	
- Syndrome anémique isolé	72
- Syndrome hémorragique isolé	6
- Syndrome infectieux isolé	3
- Syndrome anémique + Syndrome infectieux	6
- Syndrome anémique + Syndrome hémorragique	10
- Insuffisance médullaire généralisée	2
- Syndrome tumoral associé	4
<i>Anomalies de l'hémogramme</i>	
Anémie	
Hémoglobine (g/dl): Moyenne : 7,9, Min : 4, Max : 14,4	
Macrocytose	42
Volume globulaire Moyenne (VGM) (fl) : Moyenne : 95, Min : 67, Max : 121	14,9
Microcytose	
Leucopénie	31,5
Globules blancs (/mm ³) : Moyenne : 7120, Min : 900, Max : 55100	
Hyperleucocytose	11,5
Thrombopénie	54,3
Plaquettes/mm ³ : Moyenne : 145055, Min : 2000, Max : 851000	
Hyperplaquetose	5,4

3.2.2. Aspects cytologiques

- Anomalies d'hémogramme
- Anomalies quantitatives

Selon les données de l'hémogramme des patients, on note des anémies dans 74% des cas. 42 % des sujets anémiques présentent une anémie macrocytaire. 54.3% des patients présentent une thrombopénie (Tableau II).

- Anomalies qualitatives :

Les anomalies morphologiques sur les frottis de sang des patients sont : Une anisocytose, une poikilocytose, une macrocytose, des signes de dysgranulopoïèse type polynucléaires neutrophiles hyposegmentés et une anisocytose plaquettaire (présence de macro plaquettes).

- Recherche des signes de dysmyélopoïèse dans la moelle

Dans notre série, l'examen cytologique des frottis de moelle osseuse des patients a révélé l'atteinte simultanée des trois lignées myéloïdes dans 53.3% (Tableau III). La coloration de Perls a montré une sideroblastose pathologique en couronne dans 14.2% des cas.

- Examens complémentaires

La biopsie ostéomédullaire est faite dans 13.1% des cas, le diagnostic de SMD a été évoqué dans 50% des cas effectués. L'étude du caryotype a montré que 34.3% des cas présentent des anomalies génétiques dont la délétion 5q- dans 14.8% des cas (Tableau III).

Tableau III : Données cyto-histologiques des SMD

		%
MYELOGRAMME		
Atteinte d'une seule lignée myéloïde		8,7
Atteinte de 2 lignées myéloïdes		26,1
Atteinte de 3 lignées myéloïdes		53,3
Frottis désertiques		11,9
SCORE SIDEROBLASTIQUE :		
Sidéroblastes pathologiques en couronne >15% :		14,2
BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE	Non faite	86,9
	Faite	13,1
	Hypoplasie	16,7
	Myélofibrose	8,3
	SMD	50
	Hyperplasie	25
CARYOTYPE	Normal	65,7
	5q-	14,8
	Monosomie 7	6
	2 anomalies	7,5
	3 anomalies ou +	6

3.3. Classification

3.3.1. Classification FAB

Les 234 cas ont été classés selon les critères FAB montrant des anémies réfractaires dans 49% des cas (Tableau IV).

Tableau IV: Classification FAB et OMS des 234 cas de SMD

FAB	%	OMS 2001	%	OMS 2008	%	OMS 2016	%
AR	49	CRDU	3	CRDU (AR, NR, TR)	3	SMD avec DU	3
ASIA	8	ARS	4	ARS	8	SMD avec DU et SC	4
		CRDM-S	4				
		CRDM	30	CRDM	30	SMD avec DM	30
AREB	39	AREB1	14	AREB1	14	SMD avec EB1	14
		AREB1		AREB2	25	SMD avec EB2	25
LMMC	4	SMD/SMP	4	SMD/SMP	4		4
		5q-	11	5q-	11	5q-	11
		SMD inclassables	5	SMD inclassables	5	SMD inclassables	5

FAB : **AR :** Anémie réfractaire, **ASIA :** Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, **AREB :** Anémie réfractaire avec excès de blastes, **AREB1 :** Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, **LMMC :** Leucémie myélomonocytaire chronique.

OMS : **DU :** dysplasie unilignée, **DM :** dysplasie multi-lignée, **SC :** sidéroblastes en couronne, **CRDU :** Cytopénie réfractaire avec DU, **NR :** neutropénie

réfractaire ; **TR :** thrombopénie réfractaire, **ARS :** Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, **CRDM :** Cytopénie réfractaire avec DM, **CRDM-S:** Cytopénie réfractaire avec DM avec sidéroblastes en couronne, **SMD/SMP :** Formes frontières (Syndromes myélodysplasiques/ Syndromes myéloprolifératif), **5q- :** Syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q, **EB1 :** excès de blastes type 1, **EB2 :** excès de blastes type 2.

3.3.2. Classification OMS

Les 234 cas ont été classés selon les critères OMS, montrant des SMD avec dysplasie multilignée dans 30% des cas (Tableau IV).

3.4. Traitement

L'approche thérapeutique est caractérisée dans notre série par la pratique de transfusions dans 64.6% des cas (Tableau V).

Tableau V : Approche thérapeutique chez les patients atteints de SMD après 2006

Traitement	Transfusion	vitaminothérapie	Chimiothérapie	Greffe
%	64,6	19,5	13,5	2.4

4. Discussion

4.1. Evolution dans le diagnostic des SMD et difficultés d'interprétation

Les SMD étaient considérés comme des pathologies méconnues et le diagnostic de SMD est rarement évoqué par les cliniciens prescripteurs entre 1992 et 2005. En effet la moyenne des cas retenus comme possédant un SMD a passé de 4.3 cas par an avant 2002 pour atteindre une moyenne de 24 cas entre 2002 et 2005 (Tableau I). La faible incidence de cette pathologie dans la première partie de notre travail s'explique aussi par la grande variabilité des définitions et des appellations des SMD, en effet les SMD ont reçus plus de 16 noms dans les 50 dernières années [3,4]. Depuis 2006, et devant les difficultés observées dans le diagnostic des SMD qui résident souvent dans l'intrication de plusieurs pathologies [5], notamment chez le sujet âgé (carence en vitamine B12, leucémies aiguës myéloïdes, les carences en fer, les maladies inflammatoires ou infectieuses...), le diagnostic a évolué dans notre hôpital en se basant sur une collaboration entre les cliniciens et les cytologistes avant de passer aux autres investigations plus lourdes. Entre 2006 et 2012, 329 dossiers ont été étudiés. La confrontation clinicobiologique a retenu 92 cas en tenant compte des critères diagnostiques des SMD et l'évolution après 6 mois à 1 an. Le diagnostic de SMD est avant tout cytologique et repose sur l'examen attentif des frottis de sang et de moelle. Les anomalies qualitatives des lignées érythrocytaires, granuleuses et plaquettaires, observées sur le sang permettant d'orienter le diagnostic, qui sera confirmé par le myélogramme [6]. Les données de l'hémogramme et du myélogramme sont généralement suffisantes pour diagnostiquer et classer un SMD [7], mais cela est parfois difficile (formes frontières entre les différents types de SMD et entre SMD et syndromes myéloprolifératifs ; existence d'autres causes de dysplasie médullaire ; variabilité de la présentation clinique) [8,9].

En tenant compte de l'ensemble des données cliniques et cytologiques et les résultats de la cytogénétique conventionnelle et de l'évolution après le traitement substitutif on a pu discuter le diagnostic différentiel à savoir les anémies par carence en vitamine B12 ou en folates qui sont fréquentes chez les sujets âgés et sont généralement en rapport avec des carences en apport. Elles sont à l'o-

rigine de dysmyélopoïèse avec cytopénies. Une anémie macrocytaire ou mégaloblastique se caractérise par des asynchronismes de maturation nucléo-cytoplasmiques, un gigantisme cellulaire, une hyper segmentation des polynucléaires qui sont caractéristiques. Les dosages sériques de la vitamine B12 et des folates à distance de toute supplémentation vitaminique permettent d'établir le diagnostic. En cas de carence avérée, il convient d'observer la disparition des signes hématologiques après correction de celle-ci, parfois au bout de plusieurs mois, pour éliminer un diagnostic de SMD [6]. A savoir aussi les LAM qui ne représentent généralement pas une difficulté majeure puisque, par définition, le taux de blastes dépasse 20 % sauf en cas de moelle hémodiluée. Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique atypique devra avoir été éliminé par l'absence du chromosome Philadelphie et/ou de la translocation bcr-abl.

Une neutropénie isolée doit faire discuter des causes médicamenteuses, infectieuses ou auto-immunes. Des aspects d'anémie réfractaire ont été rapportés au cours des collagénoses et d'insuffisances rénales ou hépatiques [10]. Des signes de dysmyélopoïèse peuvent aussi se voir au cours des infections par le VIH, où on trouve souvent des signes de myélodysplasie portant sur toutes les lignées avec des mégacaryocytes multilobés [11].

4.2. Aspects épidémiologiques

Dans notre étude, l'analyse des caractéristiques épidémiologiques des 234 patients a montré que les SMD constituent des pathologies du sujet âgé, en effet l'âge moyen des patients est de 64 ans, variant d'un minimum de 16 ans à un maximum de 97 ans. En plus, on note une augmentation d'incidence avec l'âge avec un maximum entre 71 et 80 ans (Figure 1). Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature qui considèrent que les SMD sont des pathologies du sujet âgé qui apparaissent généralement après 60 ans [12]. En effet elles constituent une des hémopathies les plus fréquentes après 80 ans [13]. Le sexe ratio H/F dans notre série est de 0.95 montrant une légère prédominance chez le sexe féminin contrairement à la littérature où le sexe ratio calculé est de 2.04 et de 1.06 [14,15].

4.3. Aspects cliniques

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront l'an-

cienneté des cytopénies, un agent étiologique éventuel (radiothérapie, chimiothérapie, exposition professionnelle...), des signes de pathologies dysimmunitaire fréquemment associée (vascularite, polychondrite...), le retentissement clinique des cytopénies, et l'existence de tuméfactions (splénomégalie principalement) [2]. Dans la grande majorité des cas, un SMD est découvert à l'occasion d'un hémogramme systématique, parfois justifié par des symptômes peu spécifiques tels qu'une asthénie ou une altération de l'état général [10]. Mais ceci tend à diminuer chez les sujets âgés, qui sont plus sensibles aux cytopénies et notamment à l'anémie [16].

Dans notre série, le syndrome anémique isolé constitue le motif de consultation le plus fréquent (Tableau II). Le syndrome hémorragique et le syndrome infectieux sont présents comme des circonstances de découverte chez seulement et respectivement 6% et 3% des patients. Ces résultats sont inférieurs à ceux trouvés dans une étude faite à l'hôpital Aziza Othmana de Tunis portant sur 88 patients dont 12.5 % présentent un syndrome hémorragique isolé et 4.5 % présentent un syndrome infectieux isolé [17]. Deux cas ont présenté un syndrome tumoral associé, à savoir qu'un syndrome tumoral est l'apanage quasi exclusif des leucémies myéломocytaires chroniques(LMMC)[16].

4.4. Anomalies de l'hémogramme

Les résultats de l'ensemble des hémogrammes sont résumés dans le tableau II.

Dans notre série, les cytopénies et plus particulièrement l'anémie sont les modes de découverte des SMD les plus fréquemment observés. L'anémie est présente dans 74% des cas. Le taux d'hémoglobine varie de 4 g/dL à 14.4 g/dL avec une moyenne de 7.9 g/dL. Les mêmes résultats sont rapportés dans la littérature où une anémie est présente dès le diagnostic chez plus de 90 % des patients [10,16], Dans notre série l'anémie est macrocytaire dans 42 % des cas. Ceci est supérieur au pourcentage apporté par la littérature qui décrit 21 % d'anémies macrocytaires dans la série Dewulf et al. en 2003 [16].

Dans la littérature que nous avons consultée, une bicytopénie est présente dans 15% des cas. Une infection liée à la neutropénie (30 % des cas) ou un syndrome hémorragique lié à la thrombopénie (10% des cas) ont été décrit en association avec l'anémie [6,10]. Dans notre série, Une leucopénie est détectée dans 31.5 % des cas alors qu'une hyperleucocytose est observée dans 11.9 % des cas. Ces résultats sont concordants avec la littérature puisque l'hyperleucocytose est rare alors que la présence d'une leucopénie ne dépasse pas 20 % [18]. L'analyse du taux des plaquettes a montré qu'une thrombopénie est présente dans 54.3%, par contre la thrombocytose est observée dans 5.4% des cas seulement. Ceci est concordant avec les données de la littérature, en effet une thrombopénie est observée dans environ 30 % des cas alors qu'une thrombocytose n'est observée que chez environ 5 % des patients dont la plupart portant la délétion 5q- [4].

Pour une harmonisation de l'interprétation des hémogrammes au cours des SMD par les hématologistes,

l'OMS a proposé en 2008 des valeurs seuils pour définir les cytopénies sanguines. Ces limites sont à nuancer suivant les valeurs de référence, définies notamment en fonction des populations analysées. La notion de persistance des cytopénies est également à prendre en compte, en l'absence d'étiologie. Par définition, la monocytose sanguine est inférieure à $1 \times 10^9/L$ et le pourcentage de blastes sanguins est inférieur à 20 % [1].

4.5. Anomalies du myélogramme

Le tableau III résume les dysplasies des lignées myéloïdes et décrit les résultats de la coloration de Perls. Le myélogramme est l'examen clé du diagnostic. Il révèle deux anomalies : d'une part des signes de myélodysplasie avec des troubles de la maturation portant généralement sur les trois lignées myéloïdes, d'autre part une infiltration blastique. Il faut au moins 10 % de cellules dystrophiques dans chacune des lignées pour parler de dysmyélopoïèse [10]. La quantification du degré de la dysmyélopoïèse dans chaque lignée a constitué un travail lourd et difficile particulièrement en cas de moelle hémodiluée. Dans notre série, il existe une dysplasie d'au moins deux lignées dans 26.1% des cas. Une atteinte des trois lignées est présente dans 53.3% des cas. Ces résultats sont proches de la littérature en particulier la série Dewulf et al.2003 [16].

La ponction médullaire permet aussi de réaliser une coloration de Perls en recherchant des sidéoblastes en couronne (cellules érythroïdes contenant de nombreux grains de fer disposés en anneau autour du noyau) [10]. La coloration de Perls à la recherche d'une anémie sidéoblastique est devenue systématique dans notre laboratoire en cas de suspicion de SMD, en effet on a pu trouver des sidéoblastes en couronne avec un taux dépassant 15 % dans 14.2% des cas (Tableau III).

4.6. Examens complémentaires

Une BOM permet d'établir le diagnostic des SMD dans les cas où la cytologie est non concluante par échec du myélogramme. Elle est aussi indispensable en cas de fibrose médullaire présente dans 15 à 17 % des cas, et en cas d'hypoplasie médullaire, rencontrée dans 15 à 20 % des SMD [3], Pour cette raison elle a été pratiquée chez 13.1% des patients de notre série. Le diagnostic d'un SMD a été confirmé chez 6 patients (Tableau V). La BOM a aussi une valeur pronostique (localisation anormale de précurseurs au sein des espaces médullaires) [19].

L'autre examen complémentaire est le caryotype qui permet en cas d'anomalies évocatrices (5q-, monosomie 7, trisomie 8) de confronter le diagnostic et de préciser le pronostic [4]. Le caryotype peut être hétérogène, faisant coexister une hématopoïèse normale et une hématopoïèse pathologique. Dans la majorité des cas, les anomalies observées sont des pertes de matériel chromosomique [10]. Dans notre série, le caryotype a été normal dans 65.7% des cas (Tableau V). Une délétion 5q- a été trouvée dans 14.8 % des cas, et une mono-

somie 7 a été trouvée dans 6% des cas. Ces pourcentages sont plus faibles par rapport à ceux portés par la littérature où la délétion 5q et la monosomie 7 présentent respectivement des fréquences de 20 % et 10 % [20].

4.7. Classification

Dans notre série, les 234 cas de SMD ont été classés selon les critères FAB, et OMS (Tableau VI). Selon les critères de la classification FAB, les SMD étaient répartis en 49% d'AR, 8% d'ASIA, 39% d'AREB, et 4% de LMMC. La revue de la littérature montre des résultats similaires concernant le taux des anémies réfractaires. Pour les autres entités, la répartition des fréquences est variable d'une série à une autre [16, 17, 21]. Les classes AREBt et LMMC ont été supprimés dans les classifications: l'AREBt a été abandonné en descendant à 20 % le seuil de blastes définissant les leucémies aigues myéloïdes, la LMMC devient appartenant à une classe à part dite : les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques, cette classe comporte en plus de la LMMC, la leucémie myéloïde chronique atypique et la leucémie myélomocyttaire juvénile [4].

La classification FAB est reconnue et utilisée par tous, mais soulève quelques points de discussion. Par exemple, cette classification n'individualise pas les SMD avec moelle pauvre ou myélofibrose. La classification OMS permet de lever certaines ambiguïtés et inclut, en plus des données morphologiques, des aspects cytogénétiques et moléculaires [22]. Elle cherche à compléter les approches classiques de la morphologie microscopique, par la contribution de la cytogénétique et la biologie moléculaire [22]. En appliquant les critères OMS 2001, on a pu remarquer que (tableau VI) :

- Les 8% des cas d'ASIA (FAB) ont été classés en ARS (4%) et en CRDM-S(4%), selon que la dysplasie est limitée à la seule lignée érythroblastique (ARS pure "unilignée") ou qu'il existe une dysplasie "multilignée" (CRDM-S).

- Selon le taux de blastes on a pu classer les cas d'AREB (39% des cas) en AREB1 et AREB 2.

- Les cas de LMMC (4% des cas) ont été classés comme formes frontières SMD/SMP, En effet, la LMMC se rapproche par sa présentation clinique, son évolution, et sa prise en charge thérapeutique, d'un syndrome myéloprolifératif avec coexistence d'une dysplasie hématopoïétique [16].

- Les données cytogénétiques ont permis d'individualiser un syndrome 5q- dans 11% des cas.

- Enfin, la classification de l'OMS distingue des formes inclassables (5% des cas). En effet, la recherche des signes de dysmyélopoïèse lignée par lignée a constitué un travail microscopique lourd et il a été difficile de quantifier la dysmyélopoïèse en cas de frottis pauvres (hypoplasie médullaire et/ou myélofibrose, hémodilution) ou mal étalés.

Dans notre série (Tableau VI), l'application des recommandations de l'OMS publiés en 2001 a montré que les CRDM sont les plus fréquents (30%). Ceci est conforme aux résultats trouvés dans la littérature surtout dans l'é-

tude faite à l'hôpital Aziza Othmana de Tunis [17] et dans la série Dewulf et al. 2003 [16].

Malgré les précisions apportées par la classification OMS 2001, une révision s'est imposée en 2008 car des entités ont resté difficiles à classer. Elle a concerné surtout la définition précise des cellules considérées comme "blastes", identification parfois difficile lorsqu'il existe une dysgranulopoïèse (blastés type I sans grains, blastés type II avec grains azurophiles, blastés type III hypergranuleux), de plus, la classification proposée en 2001 repose sur une expertise exclusivement chez l'adulte et le sujet âgé et pourrait en réalité ne pas être complètement adaptée chez l'enfant [4]. Dans les dernières recommandations publiées par l'OMS en 2016, nous avons trouvé une meilleure description des différentes entités permettant de définir plus précisément les entités créées en 2008, de lever certaines ambiguïtés et surtout de simplifier l'appellation de chaque entité. Nous avons aussi constaté une revue de la frontière diagnostique entre un SMD et une érythroleucémie (LAM6/FAB) [23].

4.8. Traitement et évolution

L'approche thérapeutique symptomatique reste la plus praticable dans notre série (Tableau VII), basée sur des transfusions de concentrés érythrocytaires et/ou plaquettaires (dans 64.6% des cas) en association à une vitaminothérapie (dans 19.5% des cas). En effet, quand l'anémie devient symptomatique ou lorsque l'hémoglobine devient inférieure à un seuil généralement fixé à 8g/dL, les transfusions s'imposent et doivent être régulières. Il est recommandé de mettre en route un traitement par l'érythropoïétine(EPO) chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie. L'addition de G-CSF (en 2 à 3 injections/semaine, avec une dose permettant de maintenir les GB entre 5000 et 10000/mm³) peut améliorer l'effet des EPO [24]. Concernant la transfusion plaquettaire, et Compte-tenu de la nécessité d'envisager ce traitement au long terme avec les risques d'inefficacité rapide par allo immunisation, il faut en réduire les indications en dehors bien entendu des traitements myélosuppresseurs ou lors d'un geste opératoire, ou chez les patients ayant un syndrome hémorragique ou moins de 10 000 plaquettes [25].

Le traitement spécifique correspond dans notre série soit à la greffe de la moelle soit à la chimiothérapie (NILEVAR®, ou Lenalidomide, Thalidomide). La greffe de moelle allogénique a été possible dans seulement 2.4 % des cas. Elle permet d'après la littérature d'obtenir des rémissions à long terme chez 30 à 40 % des patients. Cependant, cette technique est limitée par la nécessité de trouver un donneur HLA compatible et elle est envisagée pour les patients de moins de 45 ans[26]. Une nouvelle approche thérapeutique a apparu à savoir l'utilisation des agents hypométhylants comme la 5-azacytidine (qui a obtenu en décembre 2008 une AMM européenne dans les SMD de risque intermédiaire 2 ou élevé) donne des réponses particulièrement intéressantes en cas d'anoma-

lies cytogénétiques, notamment des chromosomes 7,8 et d'anomalies cytogénétiques complexes [27].

Conclusion

Malgré le développement de nouveaux outils diagnostiques en onco- hématologie (cytométrie en flux, biologie moléculaire), le diagnostic des SMD reste basé essentiellement sur la cytologie. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées, ainsi que

l'introduction de nouveaux agents ayant une activité anti-SMD dans notre hôpital, incite les cytologistes à une application rigoureuse des dernières classifications de plus en plus performantes de l'OMS pour permettre d'identifier des groupes de patients homogènes dans leur évolution clinique, non seulement en termes de survie ou de transformation en leucémie aigue myéloïde, mais aussi en termes de réponse aux nouveaux traitements et de la qualité de vie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andrieu V, Bénét B. Classification des syndromes myélodysplasiques. *Rev Fr Lab* 2004;413:49-57.
2. Mufti GJ, Bennet JM, Goasguen J. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2008;93:712-17.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World health organization of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting- Arlie House; Virginia; November. *J Clinical* 1999; 17: 3835- 49.
4. Vardiman JW, Lee Harris N, Brunning RD. The World health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292-302.
5. Dreyfus F, Guesnu M, Picard F. Comment diagnostiquer les syndromes myélodysplasiques? Quels examens effectuer ? In : Fenaux P., Adès L., Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques, Paris, John Libbey Eurotext, 2000: 55-61.
6. Garandeau C, Pautas E, Andreux J et coll. Les syndromes myélodysplasiques. *Ann Biol Clin* 2000;58(4):405-16.
7. Cluzeau T, Fenaux P. Actualités des syndromes myélodys- plasiques. *Hématologie* 2011; 17(5):3-15.
8. Dreyfus F, Guesnu M, Lecocq K. Diagnostic différentiel et formes frontières des syndromes myélodysplasiques. In : Fenaux P., Adès L., Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques, Paris, John Libbey Eurotext, 2000: 62-68.
9. Rochant H. Syndromes myélodysplasiques : formes singulières et formes frontières. *Path Biol* 1997;45(7):579-86.
10. Merlat A, Picard F, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Méd Chir, Hématologie*. 2000 ; 13-012-A-10, 14 pages.
11. Beyne-Rauzy O. Les syndromes myélodysplasiques. *Rev Med Int* 2012;33 Suppl2:S21-3.
12. Troussard X, Malet M, Cheze S et coll. Epidémiologie des syndromes myélodysplasiques et des syndromes myélodysplasiques/ syndromes myéloprolifératifs. *Hématologie* 2011;17(2):125-31.
13. Fabre C, Nisse C, Fenaux P. Que sait-on de l'origine des SMD ? In : Fenaux P, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte, Paris, John Libbey Eurotext, 2006: 9-20
14. Rollison DE, Howlader N, Smith MT et coll. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. *Blood* 2008;112:45-52.
15. Pasquet F, Karkwski L, Foucher B et coll. Syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective de 33 cas sur 5 ans pris en charge dans un service de médecine interne. *Rev Med Int* 2009;30:323-84.
16. Dewalf G, Gouin I, Pautas E et coll. Syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : Profil cytologique de 100 patients. *Ann Biol Clin* 2004;62:197-202.
17. Hmissi B, Gouider E, Ben Salah N et coll. Profil épidémiologique, cytologique des syndromes myélodysplasiques : Expérience de l'hôpital Aziza Othmana. Disponible à l'URL : <http://www.hematotunisie.org/fr/JN09/SMDMERCREDI%202.ppt> consulté le 12/05/2013
18. Greenberg PL. Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological advances, pp 1, Cambridge, University Press New York, 2006.
19. Diebold J, Le Tourneau A, Molina T, Rio B, Auoudou J. La biopsie médullaire dans les syndromes myélodysplasiques. *Rev Fr Lab* 2011;428:56-72.
20. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG et coll. Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985;59:425-33.
21. Ugo V. Nouvelle classification OMS des syndromes myélodysplasiques: ses conséquences. *Pathol Biol* 2002;50:278-82.
22. Flandrin G. La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes. *Hématologie* 2001; 7:136-41.
23. Casadevall N, Durieux P, Dubois S et coll. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood* 2004;104:321-7.
24. Fenaux P, Ades L. Traitement des syndromes myélodysplasiques. *Rev Fr Lab* 2009;413:77-85.
25. Sierra J, Perez WS, Rozman C. et coll. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100:1997-2004.
26. Lim Z, Ho AYL, Samuel J et coll. Outcomes of MDS patients with chromosome 7 abnormalities treated with 5-Azacytidine. *ASH Annual meeting abstracts* 2007; 110:1449.
27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et coll. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;128(3):462.