

ARTICLE ORIGINAL

Le syndrome 5q- : Expérience de l'hôpital Farhat Hached de Sousse

5q- syndrome: Experience of Farhat Hached hospital of Sousse

Néjia Braham-Jmili (1),
Linda Khfacha (1),
Yosra Ben Youssef (2),
Ibtihel Ellouze (1),
Halima Sendi Sennana (3),
Monder Kortas (1).

- (1) Laboratoire d'Hématologie.
(2) Service d'Hématologie Clinique
(3) Laboratoire de Cytogénétique.
CHU Farhat Hached -Sousse-
Tunisie.

Résumé

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe hétérogène de pathologies clonales de la cellule-souche pluripotente myéloïde associant une moelle riche avec des signes de dysmyélopoïèse et une ou plusieurs cytopénies périphériques. Parmi ces SMD, le syndrome 5q- s'individualise par des caractéristiques qui lui sont propres. Ce syndrome prédominant chez les femmes, est défini par un tableau cytologique particulier associant une anémie macrocytaire réfractaire, souvent isolée, des mégacaryocytes hypolobulés accompagnés d'un taux de plaquette normal ou augmenté et d'une leucopénie absente ou modérée, un pourcentage de blastes médullaires strictement inférieurs à 5, et pour lequel la seule anomalie cytogénétique retrouvée est la délétion du bras long du chromosome 5.

Notre travail a porté sur 12 cas du syndrome 5q- diagnostiqués et suivis au service d'hématologie du CHU Farhat Hached Sousse entre 1995 et 2011. Ce qui a permis l'étude de ce syndrome rare avec ses différents aspects épidémiologiques, cliniques, cytologiques, caryotypiques et évolutifs. Dans notre série, le profil du syndrome 5q- est différent de celui de la littérature : la leucopénie rare dans le syndrome 5q-, est présente chez 3 patients. La thrombocytose présente dans 30 à 50 % des cas de la littérature, n'est observée que dans 2 cas seulement, par contre la thrombopénie qui est peu fréquente est trouvée chez 5 patients. La dysmyélopoïèse multilignée est présente chez 8 patients avec atteinte des trois lignées dans 4 cas seulement. Les mégacaryocytes monolobés de petite taille sont rencontrés dans tous les cas.

Mots-clés : syndromes myélodysplasiques, syndrome 5q-, myélogramme, caryotype

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are heterogeneous group of clonal disorders of myeloid pluripotent stem cell combining a rich bone marrow with signs of dysplasia and one or more peripheral cytopenia. Among these SMD, the 5q-syndrome is individualized by its own characteristics. This syndrome predominant in women, is defined by a particular cytological table combining refractory macrocytic anemia, often isolated, hypolobulated megakaryocytes accompanied by a normal or increased rate of platelet and absent or moderate leukopenia, a percentage of marrow blasts strictly less than 5, for which the only cytogenetic abnormality is found deletion of the long arm of chromosome 5.

Our practical work covers 12 cases of 5q-syndrome diagnosed and followed at the hematology department of the CHU Farhat Hached Sousse between 1995 and 2011. This allowed the study of this rare syndrome with different epidemiological, clinical, cytological, karyotypic and scalable. In our series, the profile of the 5q-syndrome is different from the literature: leucopenia rare in the 5q syndrome is present in 3 patients. Thrombocytosis (described in 30 to 50% of cases in the literature), is observed in only 2 cases, but thrombocytopenia which is infrequent is found in 5 patients. The multilineage dysplasia is present in 8 patients with three lineage dysplasia in 4 cases. Smaller hypolobated megakaryocytes are observed in all cases.

Keywords: myelodysplastic syndromes, 5q- syndrome, bone marrow aspiration biopsy, karyotype

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe hétérogène de pathologies clonales de la cellule souche pluripotente myéloïde associant une moelle riche avec des signes de dysmyélopoïèse [1]. Elles se caractérisent par une prolifération et une différenciation anormales des progéniteurs hématopoïétiques conduisant à une dysplasie des trois lignées. Il en résulte une hématopoïèse inefficace et des cytopénies périphériques [2]. La complication principale de cet état pré-leucémique est le risque de transformation en leucémie aiguë ou l'évolution vers une insuffisance médullaire [1].

Le syndrome 5q- est un paradigme unique de syndrome myélodysplasique caractérisé par la corrélation entre la cytologie et la cytogénétique. Il occupe depuis 2001 une place distincte dans la classification OMS des hémopathies myéloïdes.

Il est caractérisé par une prédominance chez le sujet âgé de sexe féminin, une anémie macrocytaire arégénérative profonde, un taux de plaquettes normal ou élevé et la présence de mégacaryocytes monolobés, un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 5%, une délétion isolée du bras long du chromosome 5 (perte d'un segment chromosomique du bras long (q) du chromosome 5), une survie prolongée ainsi qu'un taux faible de transformation en leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

L'objectif de ce travail est d'étudier les données épidémiologiques, cliniques et les caractéristiques hématologiques (hémogramme et myélogramme) et cytogénétiques chez 12 patients atteints d'un SMD de type syndrome 5q-.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Matériel

Patients

Ce travail est une étude rétrospective ayant colligé 12 cas de syndrome 5q- diagnostiqués et suivis au service d'hématologie du CHU Farhat Hached de Sousse pendant une période de 17 ans, entre 1995 et 2011.

L'exploitation des données des dossiers cliniques

Le recueil des données, sur les fiches établies, a été pratiqué à partir des dossiers d'hospitalisation et de l'hôpital de jour du service d'hématologie du CHU Farhat Hached de Sousse. Les fiches comportent les renseignements suivants :

- L'identification du patient : âge, sexe...

- La profession
- Les antécédents
- La date du diagnostic
- L'interrogatoire
- Les signes cliniques
- L'hémogramme à l'admission
- Le myélogramme
- Le résultat du caryotype médullaire
- Le résultat de la biopsie ostéomédullaire (BOM) (pratiquée lorsque le frottis de moelle est pauvre)
- Le traitement, l'évolution et la survie

Méthodes

Prélèvements

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction veineuse sur des tubes contenant comme anticoagulant l'EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique) pour la réalisation de l'hémogramme.

Pour le myélogramme, le prélèvement a été fait par ponction médullaire au niveau du sternum.

L'hémogramme

La numération des éléments figurés du sang et le calcul des constantes érythrocytaires ont été faits par des automates Beckman Coulter® (LH 750, HM-X, MAXM, ONYX). La NFS (Numération Formule Sanguine) a été complétée par la lecture au microscope d'un frottis sanguin coloré au MGG (May Grünwald Giemsa) par l'automate Hema-Tek, pour l'établissement de la formule leucocytaire et l'étude morphologique des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes.

Myélogramme

La coloration du frottis médullaire s'est faite au MGG. L'évaluation des signes de myélodysplasie a été établie selon un score basé sur 12 signes de dysmyélopoïèse et validée par 2 cytologistes :

- Dysérythropoïèse : asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, bi ou multinucléarité, cytoplasme feuilleté, cytoplasme vacuolé,
- Dysgranulopoïèse : hypo ou dégranulation, myélocytes et métamyélocytes géants, hyposegmentation des polynucléaires (PNN), hypersegmentation des PNN,
- Dismégacaryopoïèse : mégacaryocytes de petite taille, micromégacaryocytes, mégacaryocytes binucléés, mégacaryocytes avec noyau arrondi.

Une lignée est considérée dystrophique (porteuse de l'anomalie étudiée) si la dysplasie est présente dans au moins 10 % des cellules. La coloration de Perls était la

réaction cytochimique appliquée pour la détermination du score sidéroblastique et précisément l'étude du pourcentage des sidéroblastes pathologiques en couronne.

Caryotype

Le caryotype a été réalisé au diagnostic sur des prélèvements de moelle osseuse après culture pendant 16 et 24 heures et marquage en bande reverse (étude cytogénétique conventionnelle). Les données cytogénétiques ont été interprétées selon la nomenclature internationale (ISCN).

BOM

La biopsie ostéomédullaire a été pratiquée chez deux patients seulement, en raison de la pauvreté du frottis médullaire.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Aspects épidémiologiques et cliniques

Les données épidémiologiques et cliniques sont résumées dans le tableau I.

Aspects épidémiologiques

L'examen de 300 cas de SMD diagnostiqués entre 1995 et 2011 a révélé 12 cas de syndrome 5q- avec une fréquence de 4%. Ce pourcentage est proche de celui de la littérature puisque la fréquence de cette délétion varie d'une étude à l'autre de 6 à 12 % des SMD [3,4,5].

Dans notre étude, l'analyse des caractéristiques épidémiologiques des patients (Tableau I) a montré que le syndrome 5q- constitue une pathologie du sujet âgé ; en effet, l'âge moyen des patients est de 55 ans au moment du diagnostic avec des extrêmes de 22 à 76 ans. 9 patients avaient plus de 50 ans et 3 patients seulement avaient moins de 50 ans. Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature qui considère que le syndrome 5q-, comme l'ensemble des SMD, est une pathologie du sujet âgé qui apparaît généralement après 60 ans et peut être observée chez les patients de moins de 50 ans dans 15% des cas.

La prédominance féminine constatée dans les différentes séries de la littérature, notamment celles de Mathew (SR (H/F) = 0,43) [6], et de Van Den Berghe (SR (H/F) = 0,33) [7], est confirmée par notre série ; tous nos patients sont de sexe féminin.

Aspects cliniques

Dans notre série, le syndrome anémique constitue le

motif de consultation le plus fréquent.

Les mêmes résultats sont rapportés dans la littérature et en particulier dans la série de Mathew, où 80% des patients sont dépendants de transfusions dès le moment du diagnostic [6]. Deux cas seulement ont présenté un syndrome hémorragique (purpura et métrorragies), par contre aucun malade n'avait un syndrome infectieux au moment du diagnostic.

Cette pauvreté des signes cliniques, dans notre série, concorde avec les données de la littérature sur le syndrome 5q-. En fait, ce syndrome se caractérise par des signes cliniques qui ne sont pas spécifiques et qui sont les conséquences des cytopénies sanguines [8] et par la rareté des manifestations infectieuses et hémorragiques [9].

La splénomégalie, rapportée dans 15 à 20% des cas de la littérature [9], a été retrouvée dans un seul cas dans notre série. Une particularité clinique est constatée dans notre analyse: le premier cas c'était celui d'une glossite, et le deuxième présentant une langue fissurée avec épigastalgies. Cette symptomatologie, habituelle dans les anémies mégalo-blastiques et après chimiothérapie cytotoxique, n'a pas été décrite dans la littérature.

Anomalies de l'hémogramme

Les résultats de l'ensemble des hémogrammes sont résumés dans le tableau II. L'anémie (Hb < 11,5 g/dL pour les femmes), constatée dans notre série, est de sévérité et de tolérance variable au moment du diagnostic. Le taux d'hémoglobine varie de 4 g/dL à 11 g/dL avec une moyenne de 6 g/dL.

L'anémie est macrocytaire (VGM > 100 fL) dans la majorité des cas (chez 7 patients) et arégénérative (réticulocytes < 120000/mm³). Ceci est concordant avec la littérature, puisque dans la série de Mathew, 2/3 des patients possédaient une macrocytose au moment du diagnostic [6] et dans celle de Lewis, l'anémie est macrocytaire dans 75% des cas [10].

Le taux de globules blancs varie de 1600 à 23400/mm³, avec une moyenne de 7387/mm³. Ce taux est normal dans 7 cas. Une leucopénie (GB < 4000/mm³) est détectée dans 3 cas, elle est modérée dans 2 cas et importante dans un seul cas. Une hyperleucocytose est également observée dans deux cas dans notre série. Ces résultats ne sont pas tout à fait concordants avec la littérature, puisque la leucopénie est rare dans le syndrome 5q-, et quand elle est présente, elle est plutôt modérée [11]. Parfois une hyperleucocytose modérée peut la remplacer. Lewis et al. [10], rapportent un cas de syndrome 5q-

associé à une hyperleucocytose élevée à 29700/mm³. L'analyse du taux des plaquettes a montré que le nombre de plaquettes varie de 21000 à 895000/ mm³. La thrombopénie (plaquettes < 150000/ mm³) est présente chez 5 patients, par contre la thrombocytose est observée dans deux cas seulement, pour les 5 autres cas le taux de plaquette est normal. Ceci s'oppose aux données de la littérature, en effet dans la série de Mathew, la thrombocytose est observée dans 49% des cas et la thrombopénie dans 18% des cas [6].

Anomalies du myélogramme

Le tableau III résume les anomalies morphologiques décrites au myélogramme ainsi que les résultats de la coloration de Perls, le pourcentage de blastes médullaires et la classification FAB (Franco-Américano-Britannique).

Dans la majorité des cas, la richesse médullaire est moyenne ou normale avec des signes de dysmyélopoïèse. La moelle est hypoplasique dans deux cas d'où le recours à une BOM. Des résultats similaires ont été rapportés dans les autres séries de la littérature. Dans l'étude de Mathew, 75% des cas présentent une moelle normo ou hyperplasique [6]. L'étude de Giagounidis et al. a montré que dans le syndrome 5q-, 20% des moelles ont été hypocellulaires, 40% étaient normocellulaires, et 40% hypercellulaires [12].

Contrairement aux autres SMD, l'érythroblastopénie était fréquente dans le syndrome 5q- [9,13]. Ceci n'était pas le cas dans notre série puisque le pourcentage d'érythroblastes est supérieur à 10% chez tous les patients.

Le myélogramme a révélé plusieurs signes de dysérythropoïèse. Les anomalies morphologiques les plus fréquentes au niveau des érythroblastes sont : fragmentation nucléaire, mégaloblastose avec asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique, cytoplasme feuilleté et ponctuations basophiles.

Dans notre étude, les sidéroblastes en couronne étaient présentes chez la patiente N° 3 (Figure 1). Dans la littérature, ceux-ci sont identifiés dans la moelle osseuse chez près de 25% des patients avec syndrome 5q-[11].

Le myélogramme montre également, dans la plupart des cas, des signes de dysgranulopoïèse. Les anomalies morphologiques observées sont une hyposegmentation des noyaux des polynucléaires et une hypogranulation du cytoplasme.

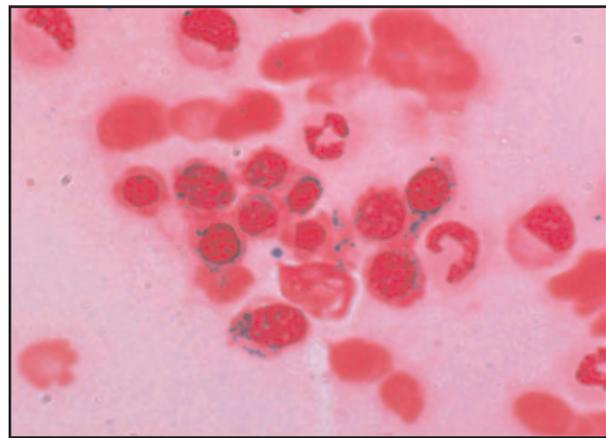


Figure 1 : Sidéroblastes pathologiques possédant des grains de fer disposés en couronne/Patiente N°3 (Moelle/PERLS, GX100).

La dysmégacaryopoïèse typique, avec des mégacaryocytes monolobés de petite taille (Figure 2), est rencontrée dans tous les cas avec dystrophie mégacaryocytaire. Cet aspect très caractéristique permet d'évoquer le diagnostic du syndrome 5q- [14].

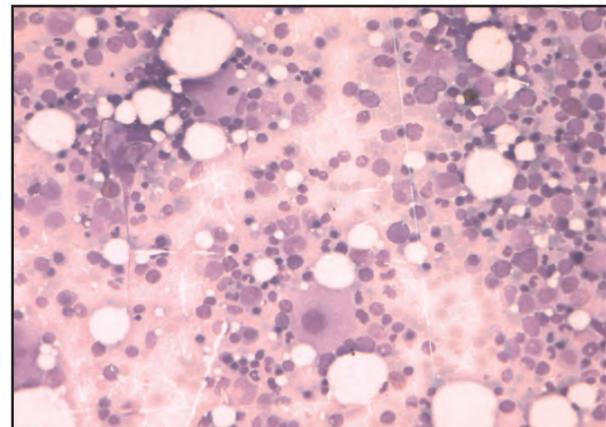


Figure 2 : Mégacaryocyte monolobé/Patiente N°3 (Moelle/MGG, GX40).

Dans notre série, la dysmyélopoïèse multilignée est présente chez 8 patients avec atteinte des trois lignées dans 4 cas seulement.

Les données de l'hémogramme et du myélogramme permettent de classer les patients avec syndrome 5q- selon la classification FAB. Dans notre étude, 9 cas sont classés anémies réfractaires (AR), 2 cas sont classés anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) et un seul cas est classé anémie sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA).L'étude de Mathew aboutit à des résul-

tats proches de la nôtre, 72% des cas sont classés AR et 16% AREB [6].

Caryotype

L'étude cytogénétique a confirmé le diagnostic d'un SMD et a identifié le syndrome 5q- chez les 12 patients. Les résultats du caryotype sont résumés dans le tableau IV. L'analyse des caryotypes a révélé une délétion interstitielle et isolée au niveau du bras long du chromosome 5 avec une extension variable de la région délétée allant de q12 à q22 pour le point de cassure proximal et de q31 à q34 pour le point de cassure distal. Les bandes chromosomiques les plus fréquemment impliquées, dans notre étude, sont 5q12-14 au niveau proximal et 5q31-34 au niveau distal. Dans la littérature, le niveau de délétion proximal peut atteindre q11 et q35 pour le niveau distal [15]. Les bandes chromosomiques les plus impliquées sont 5q12-14 au niveau proximal et 5q31-33 au niveau distal [16]. La région commune de délétion du syndrome 5q- est située en 5q32-5q33.1 [17]. Cette région est fréquemment délétée chez nos patients (9 cas), ceci prouve l'implication de cette région dans la pathogénie du syndrome 5q-.

La Biopsie Ostéomédullaire (BOM)

La BOM permet d'établir le diagnostic des SMD hypoplasiques en cas d'échec du myélogramme et elle caractérise mieux la dysmégacaryopoïèse que la cytologie [14,18]. Pour cette raison, la BOM a été pratiquée chez deux patients de notre série. Dans le premier (cas N°4), la BOM a montré une aplasie médullaire. Par contre dans le deuxième cas (cas N°12), le myélogramme initial était désertique et la BOM a été faite suite à la suspicion d'un SMD, elle a révélé une moelle osseuse de richesse estimée à 3, montrant une augmentation et une dystrophie mégacaryocytaire, sans blastose médullaire ni myélofibrose.

Traitement

Le traitement de nos patients a été symptomatique (Tableau V), basé sur des transfusions de concentrés érythrocytaires en association à une vitaminothérapie dans la plupart des cas. Dans notre étude, tous les patients ont reçu des transfusions érythrocytaires répétées. Les besoins transfusionnels sont variables d'un patient à un autre et ils tendent à être majorés avec le temps. Les transfusions érythrocytaires améliorent de façon transitoire le taux d'Hb et les patients transfusés ont dans la majorité des cas un taux d'Hb inférieur à 10g/dL, ce qui est significativement asso-

cié à des symptômes du syndrome anémique : une fatigue, une diminution de la qualité de vie et probablement un excès d'accidents cardiovasculaires [13]. Le risque majeur lié aux transfusions répétées est la surcharge martiale avec hémochromatose transfusionnelle. Pour cette raison, la plupart de nos patients ont été traités par un chélateur de fer tel que le Desféral® (déféroxamine) administré par voie parentérale ou plus récemment par Exjade® (déférasirox) administrée par voie orale.

L'âge avancé de nos patients, la difficulté du dosage vitaminiq ue et l'aspect macrocytaire de l'anémie, sont les causes qui mènent les médecins à prescrire une vitaminothérapie (vitamine B12, vitamine B6, acide folique) dans la majorité des cas avec des résultats transitoires et aléatoires. Cette vitaminothérapie a permis une stabilisation de l'anémie sans qu'elle soit corrigée. Dans la série de Mathew, la vitamine B6 a été essayée chez 16 patients, dont un seul qui a répondu favorablement, mais la réponse était éphémère. L'anémie a été réfractaire à l'administration de la vitamine B12 toute seule [6].

Dans notre étude, le Nilevar® (noréthandrolone) a été prescrit chez 3 patients mais sans aucune nette amélioration. Tel était le cas de 13 patients de la série de Mathew, chez qui, les androgènes n'ont pas amélioré la thrombopénie ni la leucopénie et qui n'ont pas non plus réduit les besoins transfusionnels [6].

L'érythropoïétine humaine recombinante (hémax®), a été prescrite dans un seul cas de nos patients sans aucune amélioration de son anémie profonde. Dans l'expérience du groupe scandinave, les patients avec délétion 5q ont eu une réponse à l'érythropoïétine en moyenne identique à celle des autres SMD.

Ce groupe a montré que l'association érythropoïétine et G-CSF ou érythropoïétine et GM-CSF était plus efficace que l'érythropoïétine seule, puisqu'elle pouvait corriger l'anémie des SMD dans un tiers des cas environ. Les études publiées ne font pas état en détail des résultats chez les patients porteurs d'une délétion 5q [9].

Dans le cadre des études du GFM, chez 48 patients atteints de SMD avec del 5q traités par EPO ou darbepoïétine ± G-CSF, le taux de réponse était de 52 % dans les cas avec syndrome 5q isolé. Cependant, la durée médiane de réponse a été de 11 mois seulement, soit nettement plus courte que dans les autres SMD de faible risque (médiane 24 mois) [13].

Plusieurs études ont montré l'efficacité du lénalidomide dans le traitement du syndrome 5q-. List et al. [19] ont prouvé que le lénalidomide permettait d'obtenir une réponse érythroïde (majeure ou mineure) dans environ 50 % des SMD de faible risque dépendant des transfusions érythrocytaires et que cette réponse était particulièrement importante (83 % d'indépendance transfusionnelle obtenue) chez les patients avec délétion 5q. De plus, dans cette première expérience, des réponses cytogénétiques dont certaines complètes étaient observées. Malheureusement, le lénalidomide n'est pas encore utilisé dans notre hôpital pour le traitement du syndrome 5q-.

Evolution et pronostic

Le syndrome 5q- a été considéré de bon pronostic. En effet, ceci a été noté au début lors de la description originale de ce désordre puis a été confirmé dans d'autres études [20]. Ce syndrome est associé à un meilleur pronostic par rapport aux autres sous-types de SMD [12]. Le tableau VI résume le pronostic et la survie des 12 cas. Le groupe de Düsseldorf a toutefois montré que la survie médiane des patients atteints du syndrome 5q- était significativement inférieure à celle d'une population de même âge et de même sexe, tant chez les femmes que chez les hommes [21]. Dans notre série, 6 patients sont encore vivants et poursuivent leur traitement dans l'hôpital du jour d'hématologie du CHU Farhat Hached, et les autres cas sont perdus de vue. La survie médiane des SMD avec del 5q isolée est de l'ordre de 5 ans, un grand nombre de décès étant lié à une cause intercurrente chez ces patients habituellement âgés [9]. La survie médiane de nos 12 patients est de 2,5 ans.

Un calcul du score IPSS (International Prognosis Scoring System) est effectué pour chaque patient de notre série. Le score IPSS est zéro dans 3 cas avec un niveau de risque faible et une médiane de survie de 2 ans et de 0,5 dans 9 cas avec un niveau de risque intermédiaire 1 et une médiane de survie de 3 ans. Dans le syndrome 5q- le taux de transformation en LAM est faible, il est situé entre 16 et 25% selon les études [5,22,23]. Dans la nôtre, aucun cas n'a eu une transformation en LAM.

La description de la délétion 5q en 1974, a permis la définition du syndrome 5q-, assez bien caractérisé sur le plan clinique et hématologique. Le syndrome 5q- est un paradigme unique de SMD défini par la corrélation entre la cytologie et la cytogénétique et le faible risque d'évolutivité clinique. Il constitue une entité à part dans la classification OMS lorsque le pourcentage de blastes médullaires n'excède pas 5 % et l'anomalie chromoso-

mique 5q- est isolée. Même si son pronostic est favorable, l'espérance de vie est inférieure par rapport à celle de la population générale, et la charge en est importante en termes de transfusions érythrocytaires. Elle est associée à une survie prolongée ainsi qu'à un taux faible de transformation en LAM.

La compréhension de la physiopathologie du syndrome 5q- a fait un grand bond en avant : l'identification d'un modèle d'haplo-insuffisance et de plusieurs gènes candidats permet d'établir un modèle physiopathologique de cette maladie. L'anémie des patients porteurs d'un SMD avec délétion 5q et un score IPSS faible ou intermédiaire (1), répond dans 75 % des cas environ au lénalidomide [24]. Actuellement, bien que remarquablement efficace, ce produit ne peut être prescrit qu'en utilisation hors AMM, à une dose nettement inférieure à celle prescrite dans le myélome. Malheureusement, le lénalidomide n'est pas encore utilisée dans nos hôpitaux pour le traitement du syndrome 5q-.

CONCLUSION

Nos données confirment les observations antérieures qui montrent que le syndrome 5q- est une pathologie du sujet âgé, prédominant chez les femmes. Il est caractérisé par une anémie macrocytaire, une dysmégacaryopoïèse spécifique, une délétion isolée du bras long du chromosome 5, un bon pronostic et un faible taux de transformation en LAM.

Cependant, il existe une hétérogénéité dans la présentation clinique ainsi que les caractéristiques histopathologiques de cas décrits dans la littérature par rapport à notre étude. Pour des raisons obscures, dans notre population, tous les patients sont de sexe féminin.

Une particularité clinique est constatée chez nos patients ; c'est la présence d'un cas de glossite et d'un cas d'épigastalgies. Sur le plan hématologique, la leucopénie rare dans le syndrome 5q-, est présente chez 3 patients. La thrombocytose présente dans 30 à 50 % des cas de la littérature, n'est observée que dans 2 cas seulement dans notre série, par contre la thrombopénie qui est peu fréquente est trouvée chez 5 patients.

Chez nos patients, le profil du syndrome 5q- est différent de celui de la littérature, cette différence est due au nombre de patients limité (12 cas dans une période de 17 ans) vue la rareté de ce syndrome. Notre série réduite doit être complétée par une série plus large pour mieux étudier les caractéristiques du syndrome 5q- dans la population tunisienne.

Tableau I: Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des 12 patients atteints de syndrome 5q-

Cas N°	Age (ans)	Sexe	Circonstances de découverte	Date de diagnostic
1	30	Féminin	Syndrome anémique	29/06/1995
2	69	Féminin	Syndrome anémique	01/03/1996
3	24	Féminin	Syndrome anémique fonctionnel : asthénie, dyspnée d'effort, céphalées.	29/04/1997
4	22	Féminin	Syndrome anémique : pâleur, asthénie, dyspnée d'effort. Métrorragies.	05/10/2006
5	76	Féminin	Syndrome anémique fonctionnel : asthénie profonde et dyspnée.	19/06/2008
6	55	Féminin	Hépatosplénomégalie	18/09/2008
7	76	Féminin	Purpura au niveau du dos des mains.	06/04/2009
8	61	Féminin	Syndrome anémique fonctionnel. Langue fissurée, épigastalgies.	03/08/2009
9	70	Féminin	NFS systémique réalisée lors d'une consultation en endocrinologie Glossite.	13/01/2010
10	54	Féminin	Pâleur conjonctivale et cutanéomuqueuse, asthénie.	27/11/2010
11	62	Féminin	Syndrome anémique fonctionnel : céphalées et asthénie.	14/06/2011
12	65	Féminin	Syndrome anémique aigu : asthénie avec vertige d'aggravation progressive.	27/09/2011

Tableau II : Résultats de l'hémogramme des 12 patients atteints de syndrome 5q-

Cas N°	Hb (g/dL)	VGM (fL)	Réticulocytes (/mm³)	Plaquettes) (/mm³)	Globules blancs (/mm³)	Polynucléaires (/mm³)
1	8	111	Non fait	362000	4400	2600
2	4	114	Non fait	310000	3150	945
3	5,6	119,6	95900	62000	4400	2186
4	6,4	89	3740	21000	1600	176
5	5,3	101,5	Non fait	895000	19800	14058
6	11	71	Non fait	53000	23400	15912
7	4,7	121	53720	65000	6900	4761
8	6,5	97	28140	150000	4000	1760
9	6,6	101,6	29440	452000	6900	4347
10	5,8	96	56960	851000	4700	3478
11	4,6	100,6	48191	115000	3600	2772
12	4	99	91840	151000	5800	3596

Tableau III : Résultats du myélogramme des 12 patients atteints de syndrome 5q-

N°	Richesse	Lignée érythroblastique			Lignée granuleuse			Lignée mégacaryocytaire		
		Eb (%)	Signes de dysérythropoïèse	Coloration de Perls	Gr (%)	Signes de dysgranulopoïèse	Blastes (%)	Mg	Signes de dysmégacaryopoïèse	Classification FAB
1			Signes de dysérythropoïèse				5			AR
2			Signes de dysérythropoïèse				<5			AR
3	Normale	28	Mégaloblastose avec asynchronisme de maturation N/C	Présence de sidéroblastes contenant plusieurs granulations ferriques avec des sidéroblastes en couronne (>15%)	61		0	++	Mégacaryocytes monolobés, de petite taille	ASIA
4	Frottis pauvre	14	Signes de dysérythropoïèse		34		1		Absents	AR
5	Normale	19	Noyau fragmenté Cytoplasme feuilleté Ponctuations basophiles.	Fer extra érythroblastique +++ Quelques sidéroblastes à un ou plusieurs grains de fer.	70	Discret gigantisme cellulaire. Tendance à l'hypogranulation.	2	+++	Mégacaryocytes monolobés, de petite taille.	AR
6							5			AR
7	Moyenne	54	Erythroblastose avec mégaloblastose.	Sidéroblastes normaux et sidéroblastes à plusieurs grains de fer+ ASPC	37	Asynchronisme de maturation. Gigantisme cellulaire.	2	++		AR
8	Normale	25	Noyau fragmenté Cytoplasme feuilleté Ponctuations basophiles.	Fer extra érythroblastique + Quelques sidéroblastes à plusieurs grains.	55	Hypogranulation et hyposegmentation des PNN.	4	+++	Mégacaryocytes monolobés, de petite taille.	AR
9	Moyenne	14		Fer extra érythroblastique + Quelques sidéroblastes à plusieurs grains.	68	Tendance à l'hyposegmentation des PNN.	5	++	Mégacaryocytes monolobés de petite taille.	AR
10	Moyenne	10		Fer extra érythroblastique ++ des PNN.	59	Hypogranulation. Hyposegmentation	7	++	Mégacaryocytes monolobés, de petite taille.	AREB
11	Moyenne	26	Cytoplasme feuilleté Contenant parfois des Ponctuations basophiles. Noyau parfois fragmenté avec nombreuses images mitotiques	Fer interstitiel + Présence de quelques sidéroblastes contenant	48	Hypogranulation du cytoplasme avec présence 1 à 3 grains de fer. ASPC	7	+++	Formes monolobées. de vacuoles.	AREB
12	Faible	21	Cytoplasme feuilleté Fragmentation nucléaire Ponctuations basophiles.	Sidéroblastes à plusieurs grains de fer ASPC	56	Hyposegmentation nucléaire.	4	+	Formes monolobées Micromégacaryocytes	AR

Eb : Erythroblastes, **Gr** : Granuleux, **Mg** : Mégacaryocytes, **ASPC** : Absence de sidéroblastes pathologiques en couronne, **N/C** : Noyau/Cytoplasme.

AR : Anémie réfractaire, **AREB** : Anémie réfractaire avec excès de blastes, **ASIA** : Anémie sidéroblastique idiopathique acquis

Tableau IV : Résultats du caryotype médullaire.

Cas N°	Nombre de mitoses analysées	Nombre de mitoses anormales	Type d'anomalie
1	-	-	del(5) (q22, q33)
2	-	-	del(5) (q14, q34)
3	18	4	del(5) (q22, q33)
4	16	11	del(5) (q13, q21)
5	-	-	del (5q)
6	15	15	del(5) (q13, q34)
7	15	3	del(5) (q14, q34)
8	15	12	del(5) (q13, q34)
9	20	20	del(5) (q12, q31)
10	20	18	del(5) (q13, q33)
11	16	15	del(5) (q13, q34)
12	15	6	del(5) (q14, q34)

Tableau V : Traitement et évolution du syndrome 5q- dans les cas étudiés.

Cas N°	Traitement	Evolution
1	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B12 • Transfusions sanguines 	Etat stable
2	<ul style="list-style-type: none"> • Fer • Vitamine B12 • Transfusions sanguines • Déféroxamine • Déférasirox 	Etat stable, syndrome anémique fonctionnel
3	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B12 • Transfusions sanguines • Déférasirox 	Etat stable
4	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusions sanguines • Déféroxamine • Déférasirox 	Etat stable
5	<ul style="list-style-type: none"> • Fer • Transfusions sanguines • Déféroxamine • Déférasirox 	Etat stable avec quelques gingivorragies nocturnes
6	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B12 • Transfusions sanguines • Erythropoïétine humaine recombinante alfa 	-
7	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusions sanguines et plaquettaires • Noréthandrolone • Déféroxamine • Déférasirox 	Etat stable
8	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamine B6 • Acide folique • Transfusions sanguines • Noréthandrolone • Déféroxamine 	-
9	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusions sanguines • Acide folique • Noréthandrolone 	-
11	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusions sanguines et plaquettaires • Fer • Hydroxycarbamide • Allopurinol 	-
12	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement symptomatique 	Etat stable pendant 4 ans

Tableau VI: Pronostic et survie des 12 patients atteints de syndrome 5q-

Cas N°	Score IPSS (International Prognosis Scoring System)	Médiane de survie théorique(années)	Statut	Date de la dernière NFS	Survie (années)
1	0,5	3,5	-	-	-
2	0,5	3,5	Perdue de vue	-	-
3	0,5	3,5	Perdue de vue	-	-
4	0,5	3,5	Vivant	11/12/2012	6,2
5	0	5,7	Perdue de vue	25/08/2009	1,2
6	0,5	3,5	Perdue de vue	06/07/2010	1,10
7	0,5	3,5	Perdue de vue	20/09/2010	1,6
8	0	5,7	Vivant	21/01/2013	3,6
9	0,5	3,5	Vivant	16/01/2013	3
10	0,5	3,5	Vivant	17/01/2013	2,2
11	0,5	3,5	Vivant	31/01/2013	1,7
12	0	5,7	Vivant	11/01/2013	1,3

RÉFÉRENCES

1. SIGURET V , BOUHADIBA S. Syndromes myélodysplasiques : épidémiologie, éléments diagnostiques et de stratégies thérapeutiques. *Feuill Biol* 2009; 288:7-13.
2. CLASSENS YE , FONTENAY- ROUPIE M. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. *Pathol Biol* 2002; 50: 261-7.
3. GREENBERG P, COX C, LE BEAU MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6):2079-88.
4. HAASE D, GERMING U, SCHANZ J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlations with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood* 2007; 110:4385-95.
5. SOLE F, LUNO E, SANZO C, et al. Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2005; 90:1168-78.
6. MATHEW athew P, TEFFERI efferi A, DEWALD ewald GW, et al. The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients. *Blood* 1993; 81:1040-5.
7. VAN DEN BERGHE H, VERMAELEN K, MECUCCI C, et al. The 5q-anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 17:189-255.
8. FENAUX P. Quels sont les manifestations cliniques des syndromes myélodysplasiques ? In : Fenaux P, Dreyfus F, dir. Les syndromes myélodysplasiques. Paris: John Libbey Eurotext; 2000.53-4.
9. FENAUX P, LAI JL, PREUDHOMME C. Syndromes myélodysplasiques et délétion 5q. *Hématologie* 1995 ; 1(1):35-43.
10. LEWIS S, OSCIER D, BOULTWOOD J, et al. Hematological features of patients with myelodysplastic syndromes associated with a chromosome 5q deletion. *Am J Hematol* 1995 Jul; 49(3):194-200.
11. BOULTWOOD J , LEWIS S , WAINCOAST JS. The 5q- syndrome. *Blood* 1994; 84(10):3253-60.
12. GIAGOUNIDIS AA, GERMING U, HAASE S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004; 18(1):113-9.
13. KELAIDI NC, DA ROCHA AO, FENAUX P. Syndrome 5q- : caractéristiques hématologiques, physiopathologie et traitement. *Hémotologie* 2008 ; 14(4):259-69.
14. DREYFUS F, GUESNU M, PICARD F, et al. Comment diagnostiquer les syndromes myélodysplasiques? Quels examens effectuer ? In : Fenaux P, Dreyfus F, dir. Les syndromes myélodysplasiques. Paris: Jhon Libbey Eurotext, 2000 : 55-61.
15. NAGARAJAN L, ZAVADIL J, CLAXTON D, et al. Consistent loss of the D5S89 locus mapping telomeric to the interleukin gene cluster and centromeric to EGR-1 in patients with 5q- chromosome. *Blood* 1994; 83:199-208.
16. VINCENT L. Erythropoïèse des syndromes myélodysplasiques : cas du syndrome 5q-. *Hématologie* 2010 ; 16 Suppl 3:S17-20.
17. BOULTWOOD J, FIDLER C, STRICKSON AJ, et al. Narrowing and genomic annotation of the common deleted region of the 5q- syndrome. *Blood* 2002; 99:4638-41.
18. DIEBOLD J, LE TOURNEAU A, JO MOLINA T, et al. La biopsie médullaire dans les syndromes myélodysplasiques. *Rev Fr Lab* 2011;(428):65-72.
19. LIST A, KURTIN S, ROE DJ, et al. Efficacy of lénalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005 ; 352 :549- 57.
20. MAHMOUD T, ROBINSON WA, HAMSTRA ED, et al. Macrocytic anemia, thrombocytosis and nonlobulated megacaryocytes, the 5q- syndrome, a distinct entity. *Am J Med* 1979; 68:946-9.
21. GIAGOUNIDIS AA, GERMING U, AUL C. Biological a and prognostic significance of chromosome 5q deletions in myeloid malignancies. *Clin Cancer Res* 2006; 12:5-10.
22. GREENBERG P, COX C, LE BEAU MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6):2079-88.
23. GERMING U, LAUSEKER M, HILDEBRANDT B, et al. Survival, prognostic factors, and rates of leukemic transformation in a multicenter study of 303 untreated patients with MDS and Del(5q) [abstract]. *Blood(ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114:945.
24. ADES L, FENAUX P. Le syndrome 5q-. *Rev Prat* 2010 ; 60 :1420-2.