



Société Algérienne d'Hématologie
et de Transfusion Sanguine

Revue Algérienne
d'**Hématologie**

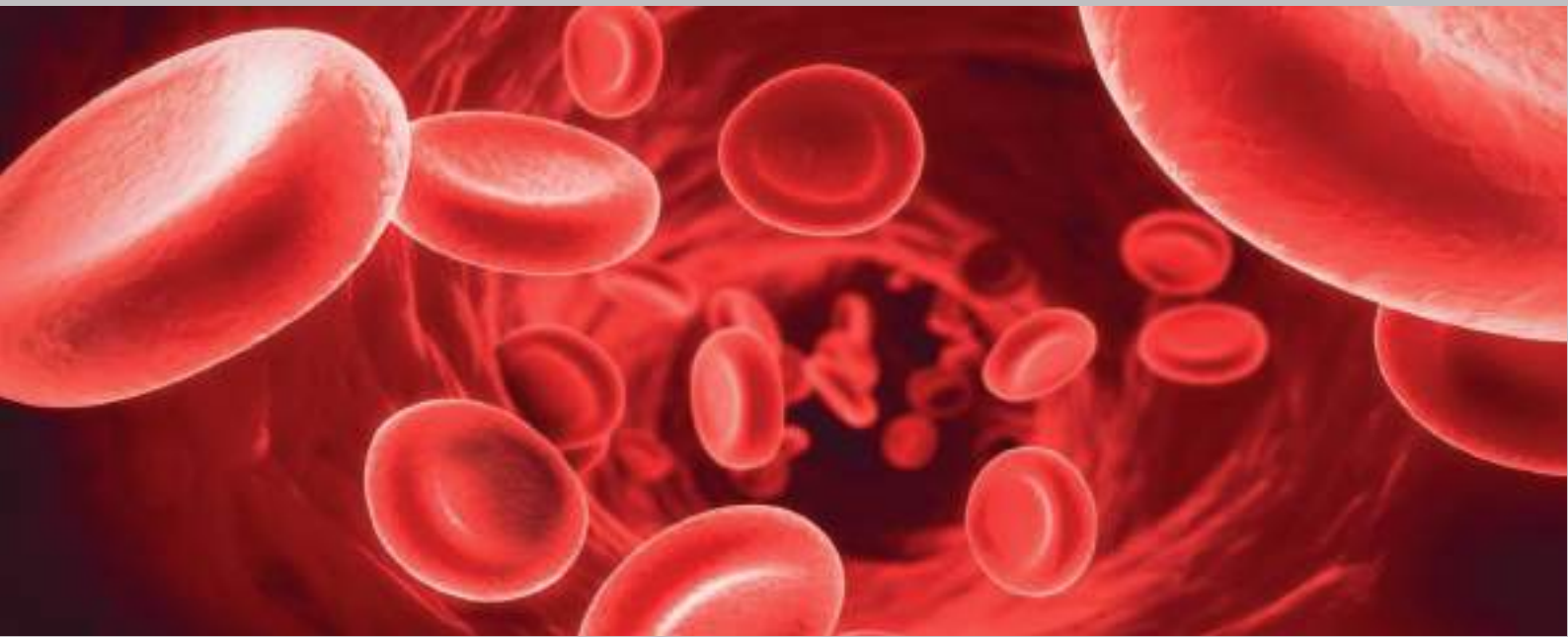
Syndromes Myélodysplasiques
Epidémiologie, diagnostic, greffe de moelle osseuse
et actualités thérapeutiques

Divers

Etude descriptive des lymphomes T en Algérie
Approche épidémiologique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne
La circoncision chez l'hémophile
Cryopréervation des cellules souches hématopoïétiques
Les progrès actuels des biotechnologies dans les développements
diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques, au cours des hémopathies
malignes

Dépôt légal : 2345-2009 / No ISSN : 2170-0729

N° 18, Novembre 2024



RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

La revue algérienne d'hématologie, créée en 2009, constitue un espace d'échange scientifique permettant le partage de nos expériences et réflexions, grâce à une collaboration étroite entre les praticiens, cliniciens et biologistes. Dans un souci d'homogénéisation de notre revue, nous invitons les auteurs à respecter les instructions relatives à la rédaction et à la présentation des articles.

Sont acceptés dans la revue :

- Les articles originaux
- Une revue de la littérature sur un thème donné
- Un cas clinique avec une revue de la littérature
- Une note brève (clinique, biologique, éthique)

Instructions

1. Soumettre les articles en fichier Microsoft Word à l'adresse suivante : rahematologie@gmail.com
2. Titre de l'article en français et en anglais.
3. Les auteurs :
 - Les noms des auteurs : commencer par l'initiale du prénom suivie d'un point et nom de famille : coordonnées complètes.
 - Les auteurs affiliés à plusieurs services doivent fournir les adresses séparées pour chaque entité, repérées par des lettres en exposant après leurs noms.
 - Pour l'auteur principal : téléphone et e-mail

4. Le résumé :

Il ne doit pas être exhaustif (250 à 300 mots) et il doit être accompagné de mots clés (maximum 05) en français et en anglais

5. L'article original :

- Il doit répondre aux normes internationales et respecter les différentes rubriques : introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusion.
- Les symboles et unités scientifiques doivent être conformes aux normes internationales.
- Les abréviations seront explicitées lors de leur première apparition dans le texte et leur nombre sera réduit au minimum.
- Les figures et tableaux : leur nombre au total ne doit pas dépasser 06 par article. Il faut privilégier la rédaction. Ils seront numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par rappel de leur numéro.

6. Les références bibliographiques :

- Elles sont numérotées selon l'ordre d'apparition dans le texte, en chiffre arabe entre crochets.
- Elles sont rédigées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Fifth edition. N Engl J Med 1997; 336: 309-16)

Exemple :

Barrier JH, Herbouiller M, Le Carrer D, Chaillé C, Raffi F, Billaud E, et al. Limites du profil protéique d'orientation diagnostique en consultation initiale de médecine interne. Etude prospective chez 76 malades. Rev Med Interne 1997 ; 18 : 373-9

Le comité de rédaction

REVUE ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE SOUS L'ÉGIDE DE LA SAHTS

Coordinatrice	Ait Amer Nacera
Rédacteurs en chef	Hamladji Rose Marie Belhani Meriem
Comité de rédaction	Abad Mohand Tayeb Touhami Hadj Bekadja Mohamed Amine Ahmed Nacer Redhouane Boudjerra Nadia

CONSEIL SCIENTIFIQUE DE LA SAHTS

Président

Pr Ahmed Nacer Redhouane

Membres

Pr Saidi Mahdia	Pr Ouchenane Zohra	Pr Zidani Nadia
Pr Grifi Fatiha	Pr Allouda Malika	Pr Bendjaballah Bassima
Pr Mesli Naima	Pr Bachiri Aissa	Pr Guezlane Cherifa
Pr Nekkhal Mohamed Salim	Pr Ait Amer Nacera	Pr Dali Nadia
Pr Bradai Mohamed	Pr Djenouni Amel	Pr Salhi Nawel
Pr Ramaoun Mohamed	Pr Oukid Salima	Pr Mrabet Rabia
Pr Lakhdari Noureddine	Pr Yafour Nabil	Pr Talbi Faiza
Pr Kaci Zohra	Pr Messaoudi Reda	Pr Bendahmane Mohamed Fouad
Pr Mehennaoui Habiba	Dr Mehalhal Nemra	Pr Louanchi Lynda
Pr Benakli Malek	Pr Hamouda Hakim	Dr Merrouche Manel
Pr Belakehal Salah Eddine	Pr Tensaout Farida	Dr Baghdad Samir
Pr Abdennebi Naima	Pr Mehdid Farih	Dr Sid Ahmed Mohamed
Pr Brahim Mohamed	Pr Lamraoui Fatima	Dr Bensadok Meriem
Pr Taoussi Souad	Pr Kerrar Chahira	
Pr Benlazar Mohamed	Pr Bouchakor Moussa Yamina	

MEMBRES DU BUREAU DE LA SAHTS

Présidente	Saidi Mahdia
1^{ère} Vice-présidente	Bouchakor Moussa Yamina
2^{ème} Vice-présidente	Bensadok Meriem
3^{ème} Vice-présidente	Louanchi Lynda
Secrétaire générale	Oukid Salima
Trésorier	Ait Amer Nacera

SOMMAIRE

5 AVANT PROPOS

N. AIT AMER

6 HOMMAGE

Au Professeur Pierre Colonna

8 EDITORIAL

Les syndromes myélodysplasiques
RM. HAMLADJI

14 LES ARTICLES

Etude épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et de survie
des syndromes myélodysplasiques en Algérie. Groupe Algérien d'étude
des Syndromes Myélodysplasiques.

MA. BEKADJA

**22 Application des recommandations de l'OMS pour le diagnostic, la classification
et la stratification pronostique des syndromes myélodysplasiques en Algérie**

Y.M. BOUCHAKOUR

35 Les syndromes myélodysplasiques avec une délétion 5 q /- 5 à propos de 23 cas

Y.M. BOUCHAKOUR

**44 Résultats d'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) réalisées
chez 34 patients atteints de syndromes myélodysplasiques**

S. AKHROUF

50 Actualités de la prise en charge des syndromes myélodysplasiques

MA. BEKADJA

**63 Etude descriptive des lymphomes T en Algérie sur une période de 10 ans
(2009 – 2018) : Etude multicentrique**

N. BOUDJERRA

**69 Approche épidémiologique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne :
Etude nationale à propos de 168 cas sur 14 ans (2009-2022)**

S. YADI BENADDOU

74 La circoncision chez l'hémophile

N. GUERD

79 Cryopréervation des cellules souches hématopoïétiques

M. BENAKLI

**84 Les progrès actuels des biotechnologies dans les développements diagnos-
tiques, thérapeutiques et pronostiques, au cours des hémopathies malignes**

MA .BEKADJA

AVANT PROPOS

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des néoplasies clonales du système hématopoïétique, caractérisées par l'association de cytopénies inexplicables, de dysplasie sanguine et médullaire ainsi que par la tendance à progresser vers une leucémie aigue myéloblastique (LAM)

Les SMD affectent principalement les sujets âgés. En Algérie, l'âge moyen au diagnostic est de 67ans et l'incidence de 0,67/100.000/ ha.

La prise en charge des SMD qui représentent des entités très hétérogènes, repose sur un diagnostic rigoureux et sur l'appréciation des facteurs pronostiques, qui seuls vont permettre d'indiquer le traitement le plus adapté.

Dans cette revue ce numéro traite essentiellement le volet diagnostique, pronostique et actualités thérapeutiques des SMD. Vous trouverez également des articles sur des approches épidémiologiques en Algérie, des lymphomes T et de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, sur la circoncision chez l'hémophile et enfin des articles sur la Cryopréervation des cellules souches hématopoïétiques et les progrès actuels des biotechnologies dans les développements diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques, au cours des hé-mopathies malignes.

Bonne lecture à tous

Pr N. AIT AMER
Coordinatrice de la revue

HOMMAGE

Au Professeur Pierre Colonna (1934-2024)



Surnommé le père de l'hématologie en Algérie, le professeur Pierre Colonna nous a quitté, le 23 novembre 2024, à l'âge de 90 ans. Il fut inhumé le 3 décembre au cimetière parisien de Bagneux.

Pierre Colonna est né à Tunis d'un père corse et d'une mère française, native d'Oran. Après un séjour en Corse, la famille s'installe à Alger, suite à la mutation de son père, inspecteur des douanes.

Adolescent, il a côtoyé les jeunes algériens dans les camps scouts, il avait alors pris conscience de la pauvreté et du dénuement de certains ; plus tard, en 1953, alors qu'il était étudiant en médecine, il rejoint l'association de la jeunesse algérienne pour l'action sociale (AJAAS), aux côtés de Pierre Roche, de Claudine et Pierre Chaulet. En 1956, il a poursuivi le combat, auprès de ses amis algériens, au sein de l'Union Générale des Etudiants Musulmans Algériens (UGEMA). Il était proche de André Mandouze, professeur de latin, engagé auprès du FLN, militant anti-torture qui organise à Paris le comité d'action contre la poursuite de la guerre en Afrique du Nord.

Durant cette période, il se lie d'amitiés avec Zoulikha Bekaddour, Mohamed Khene, Mohamed Seddik Benyahia et bien d'autres.

Il a fait partie, de cette catégorie d'étudiants libéraux « chrétiens de gauche » qui pendant la période 1954- 1962, prennent beaucoup de risque pour s'affirmer à contre-courant du mouvement de l'Algérie française.

Il a été membre actif de l'OCFLN dont il refusera par la suite tous les avantages liés à cette activité.

Après avoir exercé la dermatologie, il rejoindra le service de médecine dirigé alors par le Pr Messerschmitt qui a ensuite mené Pierre Colonna jusqu'à l'agrégation d'hématologie.

Au départ du Pr Messerschmitt en 1965, il prit la chefferie de service d'hématologie qui était alors situé à l'emplacement du service actuel de psychiatrie au CHU Mustapha.

Parmi ses nombreuses activités, il développa aussi, la néphrologie ; il fera fonctionner, sous sa responsabilité, le premier rein artificiel.

En 1971, le service d'hématologie a été transféré au Centre Pierre et Marie Curie. Il le dirigera jusqu'en 1994.

Ses convictions, pour une Algérie libre et indépendante, l'ont amenées à choisir la naturalisation algérienne pour devenir un citoyen de plein droit et contribuer à la construction de son pays de cœur.

Pierre Colonna a été le fondateur de l'hématologie algérienne. Il a soigné avec dévouement les malades durant de nombreuses années, formé de nombreuses générations d'hématologistes à qui il a transmis la rigueur et l'esprit scientifique.

Il a encadré de nombreuses thèses de doctorat en sciences médicales, fait progresser de nombreux hématologistes au grade de professeur en hématologie. Il a participé activement à la mise en place du système de Santé en Algérie avec les regrettés JP Grangaud et Pierre Chaulet.

Il a contribué avec feu Moulay Benmiloud à la mise en place d'un organisme dédié à la recherche scientifique « ONRS ».

A son départ forcé, en 1994, durant la période qui a endeuillée l'Algérie, il a pris des fonctions à la faculté de Necker et à l'hôpital Laennec puis à l'hôpital George Pompidou où il exerça avec son ami, Jean Marie Andrieu.

Infatigable, il a continué à travailler, en France, jusqu'en avril de cette année en tant que membre actif d'un comité d'éthique pour la protection des personnes soumises à la recherche clinique.

Pierre Colonna n'a jamais cessé de s'enquérir de l'évolution du pays en général et de l'hématologie en particulier, c'était toujours avec beaucoup de plaisir qu'il acceptait les invitations des membres du bureau de la SAHTS, lors des congrès d'hématologie qui se sont déroulés sur le territoire national.

Durant ses derniers mois d'hospitalisation, il a fait preuve d'un grand courage malgré les souffrances physiques et morales inhérentes à sa maladie.

J'ai eu à lui rendre visite, deux fois à l'hôpital Corentin et ce, un peu plus d'un mois avant son décès, son épouse Fatema était à son chevet, il se dégageait, entre eux, une grande complicité.

C'était toujours avec le même intérêt qu'il demandait des nouvelles du pays et des membres de la société d'hématologie

C'était un homme simple, réfléchi qui par son intelligence, son travail, sa lucidité, a su inspirer, à de nombreuses générations, de l'admiration et du respect.

**Nadia Belarbi Boudjerra, professeur en
hématologie et ancienne élève du
Pr P. Colonna**

Sources :

Fatema Amara Colonna : épouse du Pierre Colonna
Fatiha Zerhouni Pr en hémobiole, ancienne élève du Pr Colonna
Madame Zoulikha Bekaddour , moudjahida, article El watan
Jean Philippe Ould Aoudia, ancien interne de Pierre Colonna

LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Les principaux acquis, l'état des lieux et les recommandations visant à améliorer leur prise en charge

Rose-Marie Hamladji

Rédactrice en chef
Revue Algérienne d'Hématologie

Les principaux acquis sur les syndromes myélo-dysplasiques (SMD) concernent leur définition, leur classification diagnostique et pronostique, permettant de préciser leur prise en charge thérapeutique.

Les SMD ont été redéfinis en 2022 par l'ICC (International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias)(1), comme des néoplasies clonales du système hématopoïétique caractérisées par l'association de cytopénies persistantes inexpliquées, de dysplasie morphologique (sanguine et médullaire), ainsi que par la tendance à progresser vers une insuffisance médullaire ou une leucémie aigue myéloïde (LAM). Il s'agit de cytopénies d'évolution chronique, qui ne sont expliquées ni par une drogue ou une toxine, ni une comorbidité et qui s'accompagne d'une ou plusieurs dysplasies, dont le taux recommandé doit être d'au moins 10% pour chaque lignée concernée. A noter que dans les cas de cytopénie persistante, avec dysplasie certifiée dans lesquels la monoclonalité ne peut être mise en évidence, le diagnostic de SMD peut être porté. Par contre deux autres entités, d'une part la CHIP (hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé), qui ne s'accompagne, ni de cytopénie, ni de dysplasie et d'autre part la CCUS (cytopénie clonale de signification indéterminée) qui s'accompagne d'une dysplasie minimale ou sans dysplasie, doivent être différenciées des SMD, en sachant que la CCUS possède un risque élevé à cinq ans de progression, imposant de ce fait une surveillance rapprochée(2).

La classification diagnostique actuellement admise est celle de la 5^{ème} WHO (World Health Organisation), qui individualise 2 grandes catégories(3) (tableau 1) :

- les SMD avec anomalies génétiques dans laquelle les SMD avec ring sidéroblastes (RS), sont remplacés par les SMD avec mutation SF3B1 (SMD-SF3B1) qui en fait représentent 90% des SMD-RS, les SMD avec délétion 5q (SMD-5q) isolée et les SMD avec inactivation biallélique de TP53 (MDS-biTP53).
- les SMD définis morphologiquement, représentés par les SMD avec taux de blastes bas dont les SMD hypoplasiques (SMD-h) et les SMD avec taux de blastes augmenté (SMD-IB).

Le SMD hypoplasique (SMD-h), s'observe dans 10 à 20% des cas, il se caractérise par une richesse médullaire $\leq 25\%$, quelque soit l'âge. Il peut être différencié des aplasies médullaires acquise et congénitales par le h-score, qui est établi à partir d'un ensemble de critères cytohistologiques, dont la valeur ≥ 2 , permet d'éliminer le diagnostic d'aplasie médullaire(4) (tableau 2).

L'évaluation pronostique des SMD n'est pas univoque, elle a fait l'objet de plusieurs classifications dont la plus ancienne est l'IPSS qui prenait en compte le nombre de cytopénies, le pourcentage de blastes médullaires et les caractéristiques cytogénétiques, (5) permettant de classer les patients(pts) en 4 groupes de risque (faible, intermédiaire 1 et 2, élevé). Ce score est actuellement pratiquement abandonné au profit de l'IPSS révisé (IPSS-R), qui permet d'affiner le modèle en cinq groupes de risque, en précisant l'impact de la profondeur des cytopénies et le risque cytogénétique, permettant de reclasser 25% des patients(pts) par rapport à l'IPSS (6) (tableau 3) Elle permet de discriminer les SMD haut risque (SMD-HR) des SMD bas risque(SMD-LR) pour un seuil d'IPSS-R $>3,5$

Nom	Blastes médullaires (BM) Blastes sanguins (BS)	Anomalies Cytogénétiques	Mutations
<p>SMD avec Anomalies génétiques caractéristiques</p> <p>-SMD avec taux de blastes bas et del 5q isolée (SMD – 5 q)</p> <p>-SMD avec taux de blastes bas et mutation SF3B1 (SMD- SF3B1)(a)</p> <p>-SMD avec inactivation biallélique de TP53 (SMD- bi TP53)</p>	<p>BM<5%- BS<2%</p> <p>BM <5%- BS<2%</p> <p>BM et BS<20%</p>	<p>del 5 q isolée ou avec 1 autre anomalie autre que monosomie 7 ou délétion 7 q</p> <p>Absence de del 5q,monoso 7 ou de caryotype complexe</p> <p>Complexe habituellement</p>	<p>SF3 B1</p> <p>Deux ou plus mutations de TP53 avec évidence de perte de copie de TP53</p>
<p>SMD définis Morphologiquement</p> <p>-SMD avec taux de blastes bas (SMD-LB)</p> <p>-SMD hypoplasique (b) (SMD-h)</p> <p>-SMD avec taux de blastes augmenté (SMD-IB)</p> <p>SMD-IB1</p> <p>SMD-IB2 (SMD/ LAM)</p> <p>SMD avec fibrose (SMD-f)</p>	<p>BM<5%-BS<2%</p> <p>BM 5 à 9 %</p> <p>BM 10 à 19%-BS 5 à19%</p> <p>ou bâtonnet d'Auer</p> <p>BM 5 à 19%-BS 2à19</p>		

Tableau 1 : Classification SMD (WHO 2.022)

(a) L'absence de SF3 B1 peut être substituée par un taux de RS ≥15%

(b) Hypoplasie définie par une cellularité médullaire <25%

Critères cytohistologiques	Score
Critères majeurs	
Blastose médullaire et/ou cellules CD 34 ≥5%	2
Blastose médullaire et /ou cellules CD 34 3 à 4%	1
Fibrose médullaire grade 2 à 3	1
Dysmégacaryopoïèse	1
Autres critères	
Ring sidéroblastes >15%	2
Ring sidéroblastes 5 à 14%	1
Sévère dysgranulopoïèse	1

Tableau 2 : Critères cytologiques et histologiques inclus dans le h- score et leur valeur respective

Points	0	0,5	1	1,5	2	3	4
%Blastes	≤2		>2<5		5-10	>10	
MO							
Cytogénétique (a)	Très bonne		Bonne		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Hb	≥10		<10>8	<8			
Plaquettes	≥100	50<100					
PN	≥0,8	<0,8					
Scores	Très faible	Faible	Intermédiaire	Haut	Très haut		
Nombre points	<1,5	2-3	4- 4,5	5-6	>6		
Médiane survie(ans)	8,8	5,3	3	1,6	0,73		

Tableau 3 : Scores pronostiques de l'IPSS-R

(a)Cytogénétique :

- **très bonne** : -Y,del(11q)
- **bonne** : normale, del(5q), del(12p), del(20q), double incluant del(5q)
- **intermédiaire** : del(7q), -8,-19,i(17q), aucun autre clone indépendant seul ou double
- **défavorable** : -7, inv (3)/t(3q)/del(3q), double incluant -7/del(7q), complexe 3 anomalies
- **très défavorable** : complexe >3 anomalies.

La dernière classification validée par des études rétrospectives (7,8) est l'IPSS moléculaire (l'IPSS-M), qui d'une part tient compte des cytopénies, du taux de blastes médullaires, du score cytogénétique de l'IPSS-R et d'autre part introduit la recherche de mutations somatiques concernant une trentaine de gènes Elle a permis de retrouver une altération génomique chez 94% des pts atteints de SMD et d'individualiser la SF3B1-5q, qui est la mutation SF3B1 en présence de la del (5q) isolée et de démontrer le rôle prédictif défavorable des anomalies génétiques suivantes : TP53^{mut}, FLT3 mutations et MLL^{ptd} et inversement le rôle favorable de la mutation SF3B1. Enfin l'IPSS-M comparé à l'IPSS-R permet d'affiner la stratification pronostique en 6 groupes de risque et de reclasser 46% des pts, de ce fait elle est appelée à devenir un outil très utile pour la prise en charge thérapeutique.

L'état des lieux

Sur le plan épidémiologique, l'étude multicentrique, portant sur 6 années (2014-2019), montre que d'une part l'âge moyen des pts au diagnostic est passé de 65 ans (période 1995-2005) à 67ans en 2017 et d'autre part un taux de progression annuel de 12% et une incidence annuelle brute à 0,38/100.000 ha. Ces données comparées avec la littérature, montre que l'âge moyen des pts ne diffère pas, mais que part contre l'incidence est beaucoup plus faible qu'en Europe, où elle est de 3,5 cas/100.000 ha. Par ailleurs la répartition des pts par région, montre que 54% sont au Centre, 24% à l'Ouest et 22% à l'Est(9).

La classification diagnostique, pronostique et le devenir des pts atteints de SMD a fait l'objet d'une étude multicentrique portant sur 575 pts pris en charge dans la période 2013-2019 (10). La classification diagnostique selon la WHO 2008 et 2016, met en évidence la prédominance des cytopénies réfractaires uni et multilignées qui représentent respectivement 30,4% et 29,2% des cas, une fréquence des anémies réfractaires avec ring sidéroblastes de 11,1%, celle des AREB de 29%, dont 15% sont des AREB2 (blastose médullaire $\geq 10\%$) et les SMD avec del 5q isolée 7% des cas. La classification pronostique IPSS-R, n'a été possible que chez 185 pts, soit 32%, ayant bénéficié d'un examen cytogénétique. Elle a montré que les pts bas risques(LR) sont de 41,7%, les risques intermédiaires de 32% et les HR de 26%, ces résultats étant comparables à ceux de la littérature .En ce qui concerne le devenir des pts la médiane de survie globale(SG) est de 39 mois (10).

L'étude des SMD avec délétion 5q/-5 est une étude monocentrique, qui a porté sur les résul-

tats du caryotype couplé à la Fish effectué chez 100 pts atteints de SMD, elle a mis en évidence une anomalie du 5 chez 23 d'entre eux, dont une délétion 5q dans 21 cas (isolée 8 cas, associée 13 cas) et 2 monosomies 5. Parmi ces 23 patients, 07 sont classés SMD-del 5q isolée(30,4%) et 16(69,4%) SMD-AREB. La classification pronostique l'IPSS-R montre que 5 pts (21,8%) sont LR et 18 (78,2%) sont HR .Le traitement par lenalidomide chez 9 pts LR a permis d'obtenir une RHC dans 7 cas dont 5 ont rechuté, 5 pts de HR ont reçu de l'azacitidine(AZA) en 1^{ière} ligne et 5 après rechute au lenalidomide dont 2 RHC. La médiane de SG est de 23 mois (11)

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (a-HSCT), a concerné 34 pts, dont l'âge médian est de 36 ans (4 à 58), greffés sur une période de 18 ans (mai 2001 à mars 2019) et dont le score pronostique n'a pu être évalué, en raison de l'absence d'exploration cytogénétique. Le conditionnement a été de type myéloablatif classique (MAC) associant busulfan-cyclophosphamide (38,2%) et à toxicité réduite (RIC) comportant fludarabine-busulfan (61,8%). La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) a associé ciclosporine-méthotrexate chez 31 pts dont 10 ont reçu en plus du sérum anti lymphocytaire. Après un suivi médian de 110 mois (28-214), 15 pts (44%) sont vivants et 19pts (56%) sont décédés, aucun rejet immédiat ni tardif n'a été observé. Les causes de décès liées à la TRM sont dominées par les infections précoces et la GVHD. La survie actuarielle globale (SG) est de 43,7%, la survie sans événement (SSE) à 37,8%. Il apparaît que la SG soit améliorée par le conditionnement de type RIC et aussi par l'adjonction de SAL à ce protocole (12).

Les recommandations visant à améliorer la prise en charge

Il ressort de ces différentes études concernant les SMD, l'insuffisance de l'exploration cytogénétique (caryotype et FISH), qui n'a été réalisée que chez 32% des pts. De ce fait, il apparaît souhaitable de prévoir, en raison de la répartition épidémiologique des pts, la mise en place d'une unité de cytogénétique dans chacune des régions Est et Ouest et d'une unité supplémentaire au Centre, pour renforcer celle existante au niveau du service d'hématologie du CAC de Blida. Il est nécessaire de préciser que le développement souhaitable de l'exploration moléculaire par séquençage (NGS) ne remplacera pas le score cytogénétique, car ce dernier est l'un des paramètres, indispensable pour le calcul de l'IPSS-M. Les progrès attendus par l'amélioration de l'exploration

des patients, concerne essentiellement le choix du traitement, en permettant un diagnostic précoce des formes à HR, pour l'indication de l'AZA et surtout celle de l'allogreffe, qui reste à ce jour le seul traitement curatif.

Les recommandations pour le traitement des SMD-LR.

- Le traitement de 1^{ère} ligne concernant celui de l'anémie qui en est le principal symptôme, il est conseillé d'utiliser un agent stimulant l'érythropoïèse (ASE): l'érythropoïétine recombinante (EPO) à la dose hebdomadaire de 30.000 à 60.000 unités ou la darbopoiétine (DA) 150 à 300 µg. Ce traitement doit être débuté dès que l'anémie est symptomatique, ce qui est souvent le cas dès que le taux d'Hb est <10g/dl, avant la dépendance transfusionnelle, il doit être ajusté jusqu'à l'obtention d'un taux de 11 à 12g, ce qui permet d'obtenir une réponse dans les 3mois suivants dans 60% des cas(13). Les pts qui ne répondent pas au-delà de 12 semaines sont considérés comme résistants primaires. Chez ces pts l'adjonction d'un facteur de croissance (G-CSF) peut permettre d'obtenir une réponse favorable chez 20 à 30% d'entre eux (14). Il est à noter que la durée médiane de réponse de réponse aux ASE étant de 18 à 24 mois.

- Le traitement de 2^{ème} ligne est le plus souvent nécessaire, il dépend du type de SMD :

.chez les pts avec del (5q) le traitement de choix est le lénalidomide 10mg/j, il permet d'obtenir une indépendance transfusionnelle dans 70% des cas et une réponse cytogénétique chez 60% des pts. En cas de perte de réponse ou d'apparition d'une mutation TP53, le pt est reclassé SMD-HR(15).

Chez les pts SMD-RS(SF3B1), l'indication actuelle de choix est celle du luspatercept, agissant comme un piège à ligands des régulateurs négatifs de l'érythropoïèse tardive, qui doit être utilisé à la dose de 1mg /kg toutes les 3 semaines, il peut être augmenté à 1,33, puis jusqu'à 1,75mg/kg. Une réponse est obtenue dans 63% des cas(16) En l'absence de cette molécule, le traitement alternatif qui peut être proposé est l'association de lénalidomide avec un ASE, il permet d'obtenir une réponse chez 40% des pts, mais avec un risque plus élevé de toxicité(17). A noter que chez les pts transfusion dépendants, il est nécessaire d'instituer un traitement chélateur dès que la feritinémie atteint 1000µg/l(18). Le traitement de la thrombopénie <20 G/L, ne concerne que 3% des pts, elle peut faire appel à la romiplostin.

En ce qui concerne le SMD-h, responsable de pancytopenie à moelle pauvre sans excès de blastes, un traitement immunomodulateur par SAL-ciclosporine,, peut parfois permettre d'obtenir une réponse, surtout chez les pts âgés de moins de 60 ans.

Le traitement des SMD-HR repose sur les agents hypométhylants et l'a-HSCT.

-L'Azacitidine (AZA) est le traitement de 1^{ère} ligne de référence disponible dans notre pays. Le schéma d'administration est de75mg/m²/j par voie sous-cutanée, pendant 7 jours, tous les 28 jours. Ces doses sont ajustées en fonction des cytopénies fréquentes et notamment chez les sujets âgés où une réduction des doses à raison de75mg/m²/j pendant 5jours ou dose totale 100 mg, peut être envisagée. Le délai moyen de la réponse étant de 3mois, il est nécessaire de poursuivre l'AZA pendant au moins 6 cycles en l'absence de toxicité majeure. En cas de réponse, ce traitement doit être poursuivi, en espaçant les cycles après un an de traitement, jusqu'à progression ou effets secondaires majeurs A noter qu'il apparait souhaitable de disposer de la forme orale de l'AZA, qui est mieux tolérée et permet une meilleure adhérence au traitement. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement et l'impact sur la survie sont l'ECOG, les blastes circulants, le score cytogénétique et la dépendance transfusionnelle(19).

-L'a-HSCT est le traitement de choix pour tous les pts SMD-HR suffisamment fit pour cette procédure, il reste le seul traitement à visée curatrice, permettant des rémissions prolongées à long terme, dans 40% des cas (20).. L'indication de greffe doit tenir compte, lors du bilan pré greffe de l'âge, de l'index de comorbidités spécifique à la greffe(HCT-CI) (21)et aussi du score de risque spécifique à la greffe établi par l'EBMT, prenant en compte l'âge≥50ans (2pts),le type de donneur non apparenté(1pt),le statut de Karnovsky<90%(1pt),le groupe cytogénétique très mauvais(2pts),le statut CMV+ du receveur(1pt),le taux de blastes sanguins>1%(1pt)et le taux de plaquettes<50G/L(1pt). Il permet de distinguer 4 groupes pronostiques : faible risque(0-1),intermédiaire(2-3),haut(4-5) et très haut(>5),dont les SG observées sont respectivement de 68,7%,43,2%,26,4% et 9,5%(22).Le moment optimal pour procéder à la greffe dépend du taux de blastes médullaires, s'il est <10%, il est préférable de proposer la greffe d'emblée, par contre s'il est>10%, un traitement cyto réducteur préalable est nécessaire, à type de chimiothérapie intensive en cas de caryotype IPSS-R favorable ou d'AZA si ce dernier est défavorable.

Références

1. Arber DA et al. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias integrating morphologic, clinical and genetic data. *Blood*. 2022 ; 140(11) :1200-1228.
2. Garcia-Monero G et al. Myelodysplastic syndromes : 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2023 ;98 :1307-1325.
3. Khoury JD et al. The 5 th edition of the World Health Organization classification of Hematolymphoid tumors, myeloid and histiocytic dendritic neoplasms. *Leukemia* .2022 ; 36(7) :1703-19.
4. Bono E et al. Clinical, histopathological and molecular caractérisation of hypoplastic myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2019 ;33 :2495-2505.
5. Greenberg P et al. International prognostic scoring system for evaluation prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997 ;89(6) :2079-88.
6. Greenberg PL et al. Revised international prognostic system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 ; 120(12) :2454-65.
7. Bernard E et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med Evid*. 2022 ;1(7).
8. Sauta E et al. Real world validation of Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2023 ; 20 ;41(15) : 2827-2842.
9. Bekadja MA, Osmani S, Yafour N et al. Etude épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et de survie des syndromes myélodysplasiques en Algérie. Groupe Algérien d'étude des syndromes myélodysplasiques. *Revue Algérienne d'Hématologie*. 2024, n°18.
10. Bouchakor YM, Taoussi S, Abad MT et al. Application des recommandations de l'OMS pour le diagnostic, la classification et la stratification pronostique des syndromes myélodysplasiques en Algérie. *Revue Algérienne d'Hématologie*. 2024, n°18.
11. Bouchakor YM, Taoussi S, Oukid S et al. Les syndromes myélodysplasiques avec une délétion 5 q/-5, à propos de 23 cas. *Revue Algérienne d'Hématologie*. 2024, n°18.
12. Akrouf S, Benakli M, Talbi A et al. Résultats d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) réalisées chez 34 patients atteints de syndromes myélodysplasiques. *Revue Algérienne d'Hématologie*. 2024, n°18.
13. Santini V et al. Can the revised IPSS predict response to erythropoietic stimulating agents in patients with classical IPSS low or intermediate-1 MDS. *Blood*. 2013 ; 122 :2286-8.
14. Park S et al. Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low-and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes, a systematic literature review. *Br J Haematol*. 2019; 184 :134-160.
15. List A et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndromes with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* .2006; 355 :1456-65.
16. Fenaux P et al. Luspatercept in patients with Lower-Risk Myelodysplastic syndromes *N engl J Med*. 2020; 382: 140-151.
17. Thoma A et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependant erythropoiesis- stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. 2016 ;30 :897-905.
18. Hoeks M et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS Registry. *Haematologica*. 2020 ; 105 :640-51
19. Itzykson R et al. Prognosis factors for response and overall survival in 282 patients with higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood*. 2011 ; 117 :403-11.
20. de Witte T et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood* .2017 ; 129 : 1753-62.
21. Sorror ML et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) specific comorbidity index : a new tool for risk assessment before HCT. *Blood*. 2005; 106 (8) :2912
22. Gagelmann N et al. Optimized EBMT transplant-specific risk score in myelodysplastic syndromes after allogenic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019 ; 104 (5) :929-36.

Etude épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et de survie des syndromes myélodysplasiques en Algérie.

Groupe Algérien d'Etude des Syndromes Myélodysplasiques

Bekadja MA¹, *Osmani S¹, Yafour N¹, Akhrouf S², Hamladji RM², Ahmed-Nacer R², Bouchakour A³, Abad MT³, Bradai M³, Benzineb B⁴, Mesli N⁴, Cherifi M⁵, Zouaoui Z⁵, Benlazar SMA⁵, Boughrira S⁶, Griffi F⁶, Ait-Ali H⁷, Allouda M⁷, Djillali M⁸, Djouadi K⁸, Kherbache F⁹, Hamdi S⁹, Hamouda H⁹, Boumeida I¹⁰, Belhani M¹⁰, Boudjerra N¹⁰, Kaci FZ¹⁰, Barkat S¹¹, Soltani F¹¹, Nacib R¹¹, Saidi M¹¹, Touati L¹², Lakhdari N¹², Zouani S¹³, Touhami H¹³, Saidi D¹³, Cherif-Louazani L¹⁴, Ramaoun M¹⁴, Akkal C¹⁵, Mehalhal N¹⁵, Krim A¹⁶, Sidi Mansour N¹⁶, Ouchenane Z¹⁶, Zidani N¹⁷, Nekkal S¹⁷, Barkat S¹⁸, Ouarlent Y¹⁸, Aberkane M¹⁹, Belakehal S¹⁹, Bachiri A¹⁹, N. Ait Amer, S. Oukid, L. Louanchi, M. Bensadok.*

1: Service d'Hématologie et de Thérapie Cellulaire, EHU 1^{er} Novembre, Oran. 2: Service d'Hématologie et de GMO, CPMC. 3: Service d'Hématologie, CLCC de Blida, Blida. 4: Service d'Hématologie, CHU Tlemcen. 5: Service d'Hématologie, CHU Sidi-Bel-Abbès. 6: Service d'Hématologie, CHU Annaba. 7: Service d'Hématologie, CHU Tizi-Ouzou. 8: Service d'Hématologie, HCA. 9: Service d'Hématologie, CHU Sétif. 10: Service d'Hématologie, CHU Beni Messous. 11: Service d'Hématologie, CAC, Batna. 12: Service d'Hématologie, CHU Bejaïa. 13: Service d'Hématologie, CHU Oran. 14: Service d'Hématologie, CHU Blida. 15: Service d'Hématologie, EPH Mascara. 16: Service d'Hématologie, CHU Constantine. 17: Service d'Hématologie, CTS Beni Messous. 18: Service d'Hématologie, CHU, Batna. 19: Service d'Hématologie, HMRU Oran.

Introduction :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de pathologies hématologiques très polymorphes, dont le diagnostic est basé essentiellement sur l'étude cytologique des cellules sanguines et médullaires et l'analyse cytogénétique [1]. Ces affections touchent fréquemment les sujets au-delà de 60 ans [2]. Leurs traitements sont basés actuellement sur les scores pronostiques, sans cesse renouvelés [3-4-5] et varient

de l'abstention thérapeutique jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques [6]. L'analyse cytogénétique des SMD a permis à l'industrie pharmaceutique de mettre au point des traitements hypométhylants, tels que l'Azacytidine [7] ou la Décitabine [8] ou bien des traitements immunomodulateurs, tels le Lénalidomide [9].

Les enquêtes épidémiologiques multicentriques nationales permettent une évaluation de l'incidence, une analyse du profil de recrutement des patients, permettant à posteriori d'évaluer les performances de la couverture sanitaire du pays, mais également une planification des moyens diagnostiques et thérapeutiques, nécessaires pour l'évaluation des budgets de la santé publique.

Par ailleurs, les données épidémiologiques nationales portant sur les syndromes myélodysplasiques sont rares et en particulier au niveau des pays Africains et du Maghreb où la population est plus jeune qu'en Europe ou aux USA.

Nous présentons dans ce travail les résultats épidémiologiques, biologiques, cliniques et pour la première fois, les résultats thérapeutiques des SMD en Algérie.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique nationale de 2014 à 2019. Les données de l'enquête ont été recueillies à travers un tableau Excel comportant des items épidémiologiques, cliniques, biologiques au diagnostic ainsi que l'évaluation des modalités thérapeutiques des SMD et adressé à l'ensemble des services d'hématologie du pays. Les taux d'incidence brute, ou spécifiques selon l'âge, le sexe ont été calculés selon les estimations de la population algérienne âgée de plus de 15 ans au 1^{er} Janvier 2014 à Janvier 2019 (Sources ONS et banque mondiale). Le taux standardisé (ASR) a été évalué pour l'année 2019 et par rapport à la population mondiale de référence au cours de cette année.

L'évaluation a porté sur l'ensemble des items précités à l'aide du logiciel EPI-INFO et SPSS version 21. Les données de survies ont été calculées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes de survie selon le test du Log Rank. L'analyse uni variée et multi variée des facteurs prédictifs de la survie, a été réalisée selon la méthode de régression de Cox. La date de point de l'étude est le 31/12/2019.

Résultats :

Au 31/12/2019, **670** patients ont été colligés sur une période de 6 années, au niveau de 19 services d'hématologie du pays. La répartition selon les années est la suivante : 2014 (n=77), 2015(n=124), 2016(n=99), 2017(n=108), 2018(n=127) et 2019(n=135). Le nombre moyen de nouveaux cas est de 112/an, avec un taux de progression annuel de 19%. La répartition selon les régions montre : Centre (n=363pts ; 54%), Ouest (n=162 pts ; 24%) et Est (n=145 pts ; 22%).

Les données démographiques montrent une légère prédominance féminine, H/F= 317/353 ; un sex ratio F/H=1,11 ; un âge médian global=69 ans (16-96), Homme=70 ans (19-96), Femmes=68 ans (16-94). La répartition selon les tranches d'âge montre un faible taux 11% entre 15-50 ans et un pic de fréquence de 52%, (n=350) entre 60-79 ans. La répartition selon l'âge et le sexe montre une prédominance féminine de 54%, (n=247 pts) et un sex ratio=1,2 entre 50-79 ans.

L'incidence brute moyenne annuelle de la période 2014-2019 est de 0,38/10⁵hts. L'incidence moyenne annuelle spécifique selon le sexe est de 0,17/10⁵hts chez l'homme, et de 0,19/10⁵hts chez la femme. L'incidence spécifique selon l'âge pour l'année 2019 montre une progression de 0,13 à 0,67/10⁵hts entre 50-80 ans, puis une diminution du pic à 0,37/10⁵hts, au-delà de 81 ans et cela en rapport avec la faible densité de la population dans cette tranche d'âge en Algérie. Enfin les incidences standardisées à l'âge (>15 ans) et au sexe selon la population mondiale pour l'année 2019, sont respectivement de 0,002/10⁵hts, chez l'homme et de 0,0025/10⁵hts chez la femme.

Les données cliniques et biologiques des patients de l'ensemble de la cohorte sont reportées au niveau du tableau 1. Les signes cliniques sont dominés par le syndrome anémique de 90% (590/652pts), l'asthénie de 89% (578/652pts), l'infection de 11% (75/654 pts) et l'hémorragie de 17% (114/654pts).

Du point de vue biologique, le taux d'Hb moyen= 8g/dl (3-14), de GB moyen= 4,62G/L (0,4-186), de PNN moyen=2,17G/L, de plaquettes moyen=126G/L (33-883), le nombre de cytopénies : 1 lignée=231/654pts (35%), 2 lignées=222/654pts (34%), 3 lignées=201/654pts (31%), la blastose médullaire moyenne=4,5% (0-67%). La coloration de Perls a été pratiquée chez 74% des patients (n=495) avec les résultats suivants : Perls<15% chez 23pts (13%), Perls≥15% chez 150pts (87%). La cytogénétique a été réalisée chez 29% des patients (196/670). La classification de FAB (n=641

pts, 96%) et OMS (n=649 pts ; 97%) sont reportées au niveau des tableaux 2 et 3. Les classifications pronostiques sont reportées au niveau du tableau 4. Les résultats sont pratiquement identiques à ceux décrits dans la littérature.

Sur le plan de la prise en charge thérapeutique symptomatique, la transfusion de CGR a été pratiquée chez 435pts/654 (67%) avec un nombre moyen de 9,53 CGR/an. La chélation a été réalisée chez 124pts/639 (19%). La transfusion de CPA a été pratiquée chez 108pts/652 (17%). L'EPO a été prescrite chez 282pts/654(43%), le G-CSF chez 73pts/654 (11%), les androgènes chez 27 pts/654(4%), la ciclosporine chez 9 pts/654(1.3%), le Lenalidomide chez 40pts/668(6%), l'Aracytine à faible dose chez 21pts/654 (3%) et l'Azacytidine chez 117pts/650(18%). Enfin l'allogreffe de CSH a été réalisée chez seulement 11 pts/647(2%) avec un âge moyen =36 ans (22-65 ans).

L'analyse des survies a montré, une médiane de SG de l'ensemble de la cohorte de 39 mois (Figure1), les médianes de SG selon les trois régions sanitaires Ouest, Centre et Est sont respectivement de 38 mois, 35 mois et 50 mois (p=0,17 ; p=0,33). Les SG selon le score IPSS sont reportées au niveau de la Figure 2. Les résultats de la recherche des facteurs pronostiques prédictifs sur la survie en analyse uni variée et multi variée sont reportés au niveau du tableau 4.

Discussion :

Les SMD sont des pathologies hématologiques très hétérogènes secondaires à un dysfonctionnement qualitatif et quantitatif de l'hématopoïèse [10]. Leurs incidences varient de 4 à 5 nouveaux cas/10⁵ habitants/an et est en constante augmentation avec l'âge pour atteindre 20 nouveaux cas /10⁵ habitants/an [11]. Notre étude montre un nombre moyen annuel de 112 nouveaux cas par an et un taux de progression annuel de 12% avec une incidence annuelle brute de 0.38/10⁵. plus faible en Algérie, en raison de l'âge plus jeune de la population dont la moitié a moins de 30 ans [12] mais également, probablement en raison d'une insuffisance de diagnostic. Les mêmes résultats sont retrouvés au niveau des pays du Maghreb, car ils présentent les mêmes caractéristiques démographiques [13]. Au niveau local, plus de la moitié des patients sont diagnostiqués au niveau du centre du pays (54%), 24% au niveau de l'ouest (p<0.0001) et 22% au niveau de l'est du pays (p<0.0001) et ceci en relation avec la répartition de la population algérienne et la densité médicale, plus concentrées au niveau du centre du pays.

L'âge moyen au diagnostic est de 67 ans (16-96) avec 30% des patients ayant \leq 60 ans et 52% des patients entre 60 et 79 ans. Ces résultats sont en augmentation par rapport à ceux d'une enquête antérieure effectuée entre 1995 et 2005, avec un âge moyen de 65 ans, 60% de patients \leq 60 ans ($p < 0.0001$) et 28% entre 60 et 79 ans ($p < 0.0001$). Il s'agit donc vraisemblablement d'une transition épidémiologique puisqu'on assiste à une augmentation de 24% des cas de SMD sur une période de 14 ans, traduisant un vieillissement de la population, dont l'espérance de vie est passée de 73,07 ans en 2005 à 76,50 en 2017 [14]. Par ailleurs, cet âge est plus élevé qu'en Tunisie ou au Maroc ainsi qu'en Egypte [15] ou au Pakistan [16], mais il reste tout de même plus faible qu'en Grèce [17] ou en Europe [18].

Dans notre série, une légère prédominance féminine (ratio F/H=1.11) est retrouvée de même qu'en Egypte [15].

Les données cliniques, sont dominées par l'anémie (90%) et l'asthénie (89%) et du point de vue biologique, une atteinte uni lignée dans 35% des cas et plus d'une lignée dans 65% des cas, comme ceux retrouvés chez Rafia et al [16].

La classification FAB, montre une répartition sensiblement identique à la littérature avec une prédominance des AR (51%) dans notre série (51%) *versus* 36,6% en Grèce [17] et 36% en Corée [19]. La classification OMS est dominée par les AR/1L et AR/RCMD (44%) et les atteintes de plusieurs lignées cellulaires (33%). Le syndrome 5q- est peu fréquent et n'est retrouvé que dans 3% des cas dans notre série, avec un âge moyen de 66 ans et une nette prédominance féminine ($sr=2.5$). Ce même taux est retrouvé chez Lee JH et al avec un taux de 2% [19] et 2% en Grèce [17].

La classification IPSS évaluée chez 647 patients, montre que seulement un tiers des patients présentent un risque faible (32%) alors que dans la classification R-IPSS réalisée chez 194 patients, 21% des patients présentent un haut et très haut risque, et 29% un risque intermédiaire.

Sur le plan thérapeutique, l'enquête nationale, a révélé une grande hétérogénéité dans la prise en charge des patients, en dehors de la transfusion sanguine, qui a été pratiquée chez 67% des patients avec un taux moyen de 10 culots globulaires rouges par an et l'absence d'une démarche consensuelle en particulier dans les formes de haut risque avec seulement 18% des patients traités avec des agents hypométhylants (Azacytidine). L'allogreffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques a été pratiquée

chez seulement 2% des patients, et ce en raison, d'une part de l'âge médian avancé des patients et du nombre restreint de centres d'allogreffe, au nombre de deux au niveau national.

Les résultats obtenus en termes de survie, montrent une SG de 39 mois pour l'ensemble de la cohorte (Figure 1) et des SG de 38 mois, 35 mois et 50 mois ($p=0.17$ et $p=0.33$) sensiblement identiques au niveau des 3 régions sanitaires du pays. Comme attendu, les probabilités de SG selon le score IPSS, sont meilleurs dans les groupes de risque faible et intermédiaire que dans les risques élevés (Figure 3) ($p=0.02$ - $p < 0.0001$ - $p < 0.0001$). Ces résultats sont sensiblement les mêmes que ceux publiés par Greenberg et al [20-21] et Pulte D et al [22].

La recherche des facteurs prédictifs de la SG met en évidence en analyse multi variée, l'âge plus de 69 ans (paramètres liés au patient) ainsi que le taux d'Hb<6g/dl, le taux de blastes médullaires>5% et le nombre de cytopénies>1 (paramètres liés à la maladie).

Au total, cette étude nationale, montre une insuffisance en matière de prise en charge thérapeutique des patients atteints de SMD, avec en particulier, 19% de chélation et seulement 6% d'utilisation des IMiDs, 18% de l'Azacytidine et 2% de l'allogreffe de CSH. A cet effet, la pharmacie centrale des hôpitaux, doit permettre la disponibilité en quantité suffisante des drogues indispensables pour la prise en charge des SMD. La mise en évidence de facteurs cliniques et /ou biologiques simples de prédiction de la SG, peuvent en cas de difficultés d'accès à la cytogénétique, d'adapter les stratégies de traitements des patients atteints de SMD.

Conclusion :

Cette 3^{ème} enquête épidémiologique nationale, montre un taux de progression annuel de 19% et une augmentation de l'incidence de 0,007/10⁵hts en 2005 à 0,45/10⁵hts en 2019. L'âge au diagnostic ainsi que le pic de fréquence sont identiques à ceux décrits dans la littérature, par contre, une prédominance féminine est relevée dans notre étude. Le faible taux d'utilisation de la cytogénétique (29%) à l'échelle nationale, demeure le point négatif le plus important dans la démarche diagnostique et la stratégie thérapeutique des SMD.

Parameters	number	%
Median age (range, years)	69 (16-96)	
Median age (range, years), M	70 (19-96)	
Median age (range, years), F	68 (16-94)	
Gender M:F ratio	317/353 ; 0.89	
Pallor	590/652	90
Fatigue	578/652	89
Fever/infection	75/654	11
Bleeding/Bruising	114/654	17
Mean HB (g/dl)	8 (3-14)	
Mean ANC (x10 ⁹ /l)	4.62 (0.4-186)	
Mean PNN (x10 ⁹ /l)	2.17	
Mean platelets (x10 ⁹ /l)	126 (33-683)	
Median LDH (IU/l)		
Cytopenia		
□ Unicytopenia	231/654	35
□ Bicytopenia	222/654	34
□ pancytopenia	201/654	31
Blasts (PB)	4.5 (0-67)	
Ring sideroblasts>15%	150/495	87

Table 1: Paramètres cliniques et biologiques des patients.

Classification	No of patients	%
<u>FAB classification</u>	641	-
<input type="checkbox"/> RA	330	51
<input type="checkbox"/> RARS	79	12
<input type="checkbox"/> RAEB	195	30.7
<input type="checkbox"/> RAEB-t	11	2
<input type="checkbox"/> CMML	24	4
<input type="checkbox"/> Unclassifiable	2	0.3
<u>WHO classification</u>		-
<input type="checkbox"/> RA/1L	120	18
<input type="checkbox"/> RA/RCMD	171	26
<input type="checkbox"/> RARS/1L	65	10
<input type="checkbox"/> RARS/RCMD	45	7
<input type="checkbox"/> RAEB-I	94	14
<input type="checkbox"/> RAEB-II	94	14
<input type="checkbox"/> AML	15	2
<input type="checkbox"/> CMML-I	16	2.4
<input type="checkbox"/> CMML-II	8	1
<input type="checkbox"/> Sd 5q-	21	3

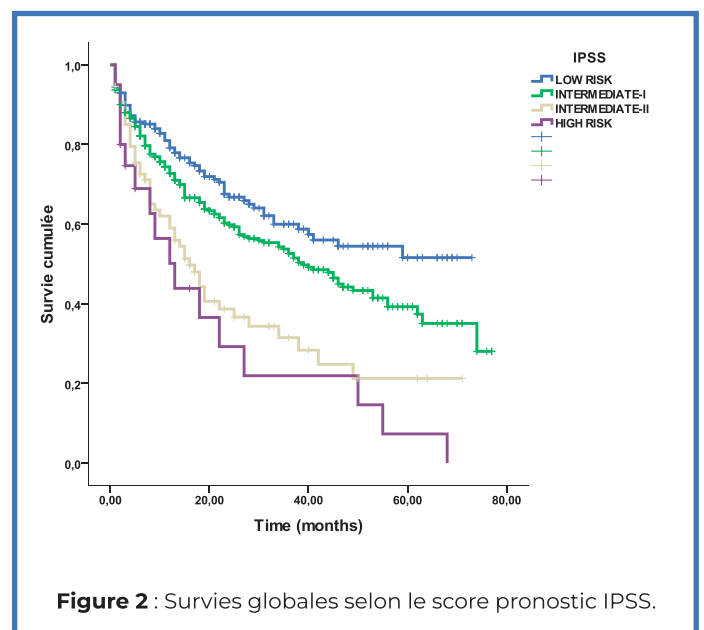
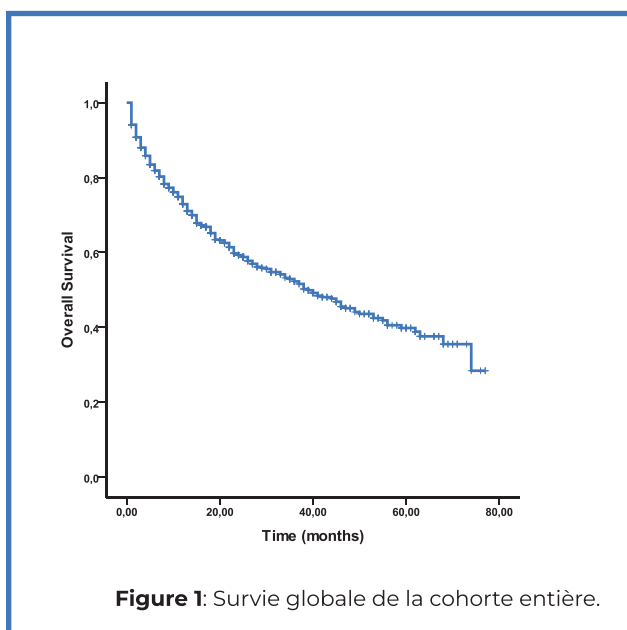
Table 2: Classifications FAB et OMS.

Prognostic Classifications	No of patients	%
<u>IPSS</u>	647	
<input type="checkbox"/> Low risk	210	32.45
<input type="checkbox"/> Intermediate risk-I	338	52.24
<input type="checkbox"/> Intermediate risk-II	79	12.21
<input type="checkbox"/> High risk	20	3.09
<u>R-IPSS</u>	196	
<input type="checkbox"/> Very low risk	32	16
<input type="checkbox"/> Low risk	66	34
<input type="checkbox"/> Intermediate risk	57	29
<input type="checkbox"/> High risk	25	13
<input type="checkbox"/> Very high risk	16	8
<u>Cytogenetic classification</u>	196	
<input type="checkbox"/> Good-prognosis	157	80
<input type="checkbox"/> Intermediate-prognosis	16	8
<input type="checkbox"/> Poor-prognosis	23	12

Table 3: Classifications pronostiques des SMD: IPSS/R-IPSS/Classification cytogénétique.

			Univariate analysis			Multivariate analysis
	HR	IC: 95%	P-value	HR	IC: 95%	P-value
Age>69 years	0.84	0.7-0.95	0.004	0.8	0.7-0.95	0.005
Male	0.7	0.5-0.8	0.002	0.8	0.6-1.03	0.09
Hb<6g/dl	0.8	0.7-0.9	0.008	0.8	0.7-0.9	0.006
PNN<0.5x10 ⁹ /l	0.7	0.6-0.8	<0.001	0.86	0.7-1.5	0.14
Platelets<50x10 ⁹ /l	1	-	<0.001	1	-	0.6
Cytopenia>1	1	-	<0.001	1	-	0.003
Ferritinémie>500	1	-	0.001	-	-	-
LDH>700 IU/L	0.75	0.58-0.96	0.023	-	-	-
Blasts MO>5%	1	0.98-1.01	<0.001	1	-	0.002
Rythme transf≤12 months	1	-	0.4	-	-	-

Table 4: Analyse en univarié et en multivarié au cours des SMD selon les taux de survie globale.



Références :

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1872-1885.
2. Fenaux P. Myelodysplastic syndromes: from pathogenesis and prognosis to treatment. *Semin Hematol*. 2004; 41:6-12.
3. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lubber M, Martino S et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multi-center study. *Leuk Res*. 2014; 38 (1):57-64.
4. Sekeres MA. Epidemiology, Natural History, and Practice Patterns of Patients with Myelodysplastic Syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011; 9: 57-63.
5. Bennett. J.M. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic
6. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, Shulman HM, Gyurkocza B, Myerson D et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukaemia evolving from MDS. *Blood*. 2012; 120:1398-1408.
7. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3):223-232.
8. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Aribi A, Garcia-Manero G, Jabbour E, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer*. 2007; 109(2):265-273.
9. Santini V, Fenaux P, Giagounidis A, Platzbecker U, List AF, Haferlach T, et al. Impact of somatic mutations on response to lenalidomide in lower-risk non-del (5q) myelodysplastic syndromes patients. *Leukaemia*. 2021; 35:897-900.
10. Aul. C, A. Giagounidis. A, U. Germing. U. Epidemiological features of myelodysplastic syndromes: Results from regional cancer surveys and hospital-based statistics, *Int. J. Hematol*. 73 (4) (2001) 405-410.
11. Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1992; 82:358-367.
12. ONS and World Bank. ONS.dz
13. Yahyaoui A, Zahid H, Labrini F, Hadeif R, Messaoudi N. The epidemiology of myelodysplastic syndromes. A retrospective study in the Hematology Department of the Military Hospital of Rabat. *International Journal of Medicine & Health Research*. 2016; May 15; Edition 1.
14. MA Bekadja. M.A, Ahmed Nacer. R, Hamladji. RM, Boudjerra. N, Belhani. M, Ardjoun F.Z, et al. Epidemiology and Clinical Features of Adults Myelodysplastic Syndromes in Algeria: A Population-Based Study. Review of the Algerian Myelodysplastic Syndromes Study Group. *Blood* 2015 126:5253; published ahead of print December 4, 2015.
15. El Husseiny Noha M, Shereef A. M, Mattar Mervat M. Myelodysplastic Syndrome: An Egyptian Experience. *J Blood Disord Transfus*. 2012; 3:3.
16. Rafia M, Chaudry A, Parvez A, Saleem A K, Hamid Saeed M. Myelodysplastic Syndrome in Pakistan: Clinico hematological Characteristics, Cytogenetic Profile, and Risk Stratification. *Turk J Hematol*. 2018;35:109-115.
17. Avgerinou C, Alamanos Y, Zikos P, Lampropoulou P, Melachrinou M, Labropoulou V, et al. The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. *Ann Hematol*. 2013; 92: 877-887.
18. Sant. M, Allemani. C, Tereanu. C, De Angelis. R, Capocaccia. R, Visser. O, et al., Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project, *Blood* 116 (11) (2010) 3724-3734.
19. Lee J-H, Shin Y-R, Lee J-S, Kim W-K, Chi H-S, Park C-J et al. Application of different prognostic scoring systems and comparison of the FAB and WHO classifications in Korean patients with myelodysplastic syndrome. *Leukaemia*. 2003; 17, 305-313.
20. Greenberg PL, Cox C, Le Beau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89: 2079-2088.
21. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F et al. Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120:2454-2465.
22. Pulte D, Jansen L, Brenner H. Incidence and survival estimates for patients with myelodysplastic syndrome in the early 21st century: no evidence of improvement over time. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(8):1964-1969.

Summary

We have collected and analyzed medical records of all patients with a documented diagnosis of MDS, performed by an expert hematologist, in Algeria, during the 6-year period, defined between 2014 and 2019. We have then calculated and described demographic and clinical features of the diagnosed MDS patient population, and assessed the incidence rates of MDS in Algeria, during the above mentioned period. A total of 670 patients with newly diagnosed MDS have been identified. The average number of new cases was 112/year, with an annual progression rate of 19%. Demographics show a slight female predominance (M/F of 317/353=0, 89; sex ratio F/M=1.11). Overall median age was 69 years (range 16-96). The crude mean annual incidence rate was 0, 38 per 100,000 inhabitants aged ≥ 15 years old (All subtypes according to FAB), and it was 0, 17/100,000 in men and 0, 21/100,000 in women. Refractory anemia was the most common subtype in both FAB and WHO classification

systems and in both genders. Del-5q was more commonly encountered among females. Trisomy 8 was the most common single cytogenetic abnormality. A continuously increasing incidence rate of MDS has been observed throughout the study period. Overall survival was 39 months. According to the IPSS score, the high risk forms are low and their overall survival was 15 months. During this study period, the rate of transformation into AML is 32%. In conclusion, MDS have the same profile in Algeria but a low incidence rate and slight female predominance.

Application des recommandations de l'OMS pour le diagnostic, la classification et la stratification pronostique des syndromes myélodysplasiques en Algérie

Y.M. Bouchakor¹, S.Taoussi¹, M.T.Abad¹, M.Bradai¹, S.Akrouf², R.Ahmed .Nacer², R. M.Hamladji², N. Boulaziz³, H.Ait Ali³, M.Allouda³, B.Benzineb⁴, N.Mesli⁴, M.Benlazar⁵, Z.Zaouaoui⁵, F. Kherbache⁶, S.Hamdi⁶, H.Hamouda⁶, M. Djilali⁷, K. Djouadi⁷, LTouati⁸, N. Lakhdari⁸, N.Mehalhal⁹, S.Baghdad¹⁰, S.Belakehal¹⁰, N.Boudjera¹¹, S.Oukid¹, N.Ait Amer², F.Mehdid²

Services d'Hématologie : EHS ELCC, CAC Zabana Blida, CPMC, CHU Tlemcen, CHU SBA, CHU Tizi Ouzou, HCA, CHU Sétif, CHU Bejaia, EPH Mascara, HUMRO

Résumé

Le diagnostic des syndromes myélodysplasiques (SMD), repose actuellement sur des critères cytologiques et cytogénétiques. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'application des recommandations de l'OMS pour le diagnostic des SMD, en vue d'améliorer leur prise en charge thérapeutique.

Sur les 638 dossiers exploités, 575 ont répondu aux recommandations de l'OMS pour le diagnostic de SMD.

Le caryotype n'a été fait que chez 185 pts soit (32%), dans 90% il était informatif, alors que l'échec a représenté 10% ; la FISH n'a été faite que chez 141pts.

Le caryotype et ou la FISH couplés, ont révélé des anomalies cytogénétiques chez 65/185 pts (35%).

Pour les classifications morphologiques : 551(95,8%) ont répondu à la classification FAB et 575 à celle de l'OMS.

La fréquence des anomalies cytogénétiques retrouvée était de 35%, non différente à celle de la littérature, et que 28,6% de tous les patients ont été classés selon la valeur pronostique cytogénétique.

Nous avons classé les 100% selon l'OMS ou la cytologie était décisive, la survie était influencée

par le type de SMD, ou la survie globale (SG) des AREB1 et AREB2 était écourtée de 11 et 9 mois, par la cytogénétique défavorable avec 83% de décès, par l'IPSS, l'IPSS-R avec 88% de décès pour les risques élevés. Les études internationales ont confirmé l'impact de ces derniers facteurs pronostiques, sur la survie d'où l'intérêt de développer les outils manquants, pour le diagnostic des SMD afin d'améliorer dans l'avenir la prise en charge thérapeutique.

Mots clés : SMD, Cytologie, caryotype, FISH, Classifications : OMS, IPSS, IPSS-R

Summary

The diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) is based on cytological and cytogenetic data. Our aim is to apply WHO recommendations for the diagnosis of MDS, with a view to improving their therapeutic management.

This is a retrospective study of MDS patients from 10 haematology departments. We analysed the haemogram, cytology of the blood smear and myelogram, perls staining, karyotype and/or FISH targeting chromosomes 5q, 7q, 20q, 17p13(P53), with a view to applying the WHO, IPSS and IPSS-R classifications.

Of the 638 cases analysed, 575 met WHO diagnostic guidelines. 185 karyotypes were performed (32%), of which 90% were informative; FISH was performed in 141pts; karyotype coupled with FISH were pathological in 65/185 pts (35%). For FAB morphological classification, 551 (95.8%) responded to this classification; according to WHO, 575 responded.

The frequency of cytogenetic abnormalities found was 35%, no different from the literature, and 28.6% of all patients were classified according to cytogenetic prognostic value.

We classified the 100% according to WHO, where cytology was decisive, and survival was influenced by the type of MDS, since the OS of AREB1 and AREB2 was 11 and 9 months, by unfavorable cytogenetics with 83% of deaths, by IPSS, IPSS-R for high risks with 88% of deaths. International studies have confirmed the impact of the latter prognostic factors on survival, hence the interest in developing the missing tools for diagnosing MDS in order to improve therapeutic management in the future.

Key words: MDS, Cytology, karyotype, FISH, Classifications: WHO, IPSS, IPSS

Introduction :

Les paramètres qui sont pris en compte dans la dernière proposition de l'OMS, concernant le diagnostic des syndromes myélodysplasiques (SMD), sont les données cytologiques qui restent essentielles, mais s'y ajoute l'étude cytogénétique, qui est depuis de nombreuses années un élément clé de l'étude des SMD, elle contribue au diagnostic, à la classification et aux scores pronostiques (IPSS et IPSS-R). **(4,5,6,7,8,9)**

Deux techniques permettent aujourd'hui de révéler les anomalies cytogénétiques dans les SMD, le caryotype hématologique et l'hybridation in situ fluorescente (FISH).

Notre objectif est d'analyser l'état des lieux de la prise en charge des syndromes myélodysplasiques dans les différents services d'hématologie en Algérie, concernant l'application des recommandations de l'OMS notamment la cytologie sanguine, médullaire et la cytogénétique qui devraient mener à une amélioration de la prise en charge thérapeutique dans l'avenir des SMD adaptée aux scores pronostiques.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude multicentrique, rétrospective, portant sur les patients suivis pour un syndrome myélodysplasique (SMD),provenant de 10 services d'hématologie ; nous avons analysé sur une fiche Excel, de la période allant de 2013 à 2019, les aspects cliniques, les données de l'hémogramme selon les seuils définis par l'IPSS et l'IPSS-R, les données cytologiques du frottis sanguin, du myélogramme, ou nous avons quantifié la dysplasie dans chaque lignée et nous avons considéré une lignée dysplasique, quand 10% et plus des cellules sont dystrophiques.

La coloration de Perls à la recherche des sidéroblastes en couronne, les données cytogénétiques du caryotype et de la FISH ciblant les chromosomes 5q, 7q, 20q, 17p13(P53), en vue d'appliquer les classifications OMS 2008, 2016 **(1,2, 3)** et l'IPSS, IPSS-R **(5, 7,8 ,9)**

Résultats :

Sur 638 fiches exploitées, 575fiches ont répondu aux recommandations du diagnostic des SMD sur le plan morphologique.

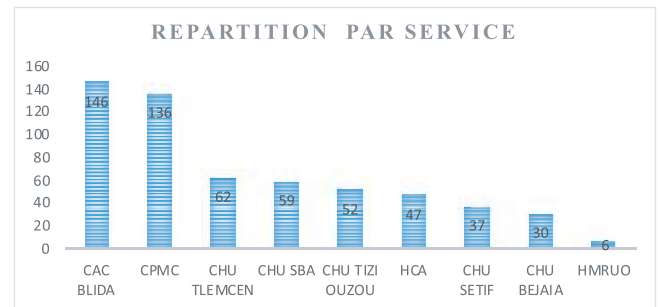


Figure 1 : répartition des patients par service

Le sexe : il s'agit de 268 H / 307F, un sex ratio de 0,87

L'âge moyen était de 66 ans (18 -94), 5 patients avaient un âge ≤ 20 ans, 38 patients un âge ≤ 40 ans, 164 patients l'âge était ≤ 60 ans, 412 patients l'âge était >60 ans,285 patients l'âge était ≥ 70 ans et 119 patients l'âge était ≥ 80 ans

Un délai diagnostique de 8,3 mois (1-120)

L'ECOG était de 0 chez 198 patients, de 1 chez 220 patients, de 2 chez 105 patients, de 3 chez 40 patients et de 4 chez 12 patients

Les données de l'hémogramme : Tableau 1

Nous avons analysé les données de l'hémogramme et nous avons comparé nos résultats avec les données internationales de Greenberg de 2012 **(7, 8,9)**.

Dans 51% l'Hb était $\leq 8g/dl$, sans différence significative avec la série **(6 ,7,8)**, Hb $\geq 10 g/dl$ chez 116 pts (20 %) avec une différence (**p= 0,032**) et $8 < Hb < 10g/dl$ chez 157 pts (27,3%) avec une différence très significative (**p= 0,000**), elle était macrocytaire chez 177 pts (30,7%), la neutropénie $\leq 800 /\mu l$ retrouvée chez 104pts (18%) , $> 800 < 1800/\mu l$ chez 132 pts (23%) avec un (**P = 0,0024**) ; la thrombopénie $< 50000/\mu l$ retrouvée chez 134 pts (23,3%) avec un différence (**P = 0,017**), $50000/\mu l \leq plaq < 100000/\mu l$ chez 122pts (21,2%) sans différence avec un (**P = 0,32**), les plaquettes $>100000/\mu l$ retrouvée chez 305 pts (53%) (**P = 0,6**) ; la Thrombocytose retrouvée chez 15pts (2,6%), une bicytopenie retrouvée chez 175 pts (30,4 %) ainsi que la pancytopenie chez 147 pts (25,5%).

Les données du frottis sanguin : Tableau 2

La dysplasie a concerné les trois lignées ,sur les GR, une double population faite d'une macrocytose retrouvée chez la majorité soit 424 pts (73,7%) et une microcytose chez 408 pts (71%),l'hypochromie retrouvée chez 345 pts (60%) ; pour les GB : les PNN hyposegmentés retrouvés chez 320 pts (55,6%) avec des pseudo-pelgers chez 145 pts

(25,2%) et l'hypogranulation chez 265(46%), pour les plaquettes: les macrothrombocytes retrouvées chez 279 pts (48,5%), une blastose périphérique retrouvée avec un taux < 5% chez 537pts (93,3%), un taux $\geq 2 < 5\%$ chez 50 pts (8,6%) et un taux $\geq 5 < 20\%$ chez 39 pts (6,7%).

Le Myélogramme : Le myélogramme pratiqué chez l'ensemble des patients, il était cellulaire chez 82,2% (n= 473) et avait permis de conforter le diagnostic de SMD dans 87,6 % selon les critères de l'OMS, il était hypo cellulaire chez 17,7 % (n = 102).

Dans les cas où le myélogramme était pauvre, le diagnostic a été posé par la biopsie osseuse médullaire (BOM).

Les anomalies morphologiques étaient présentes chez tous les patients, ayant intéressées les 03 lignées de façon différente : la dysmégacaryopoïèse retrouvée chez 273pts (47,4%), la dysgranulopoïèse chez 305 pts (53%) et la dysérythro-poïèse chez 514 pts (89,3%). La dysplasie multilignée retrouvée chez 250 pts (43,4%).

Le taux des blastes médullaires était $\leq 2\%$ chez 242 pts (42%), $> 2 < 5\%$ chez 79 pts (13,7%), $\geq 5\% \leq 10\%$ chez 96 pts (16,6 %) et $< 20\% > 10\%$ (11 -19) chez 64 pts (11%)

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) : La BOM a été faite chez 102 pts (17,7%), ou elle a confirmé le diagnostic de SMD chez 73 pts (71,5%), associé à une myélofibrose chez 6 pts (8,2%), elle est revenue en faveur d'une aplasie médullaire chez 17 pts (16,6%) et un syndrome myéloprolifératif (MPL) chez 2 pts (3,9%).

La coloration de Perls a été réalisée chez 325 patients (56,5%), les sidéroblastes en couronne < 15% ont été retrouvés dans 4% (n = 13 pts) et $\geq 15\%$ dans 19,6% (n = 64pts) ; dans 11,3% étaient en faveur d'une ARSC et dans 8,3%, elles étaient associées à des AREB.

La Cytométrie en Flux (CMF) pratiquée dans les formes hypoplasiques chez 25 pts (4,8%), ayant montrée la présence d'un clone HPN modéré (>5%) dans un cas.

Le bilan d'auto-immunité n'a été fait que chez 228 patients /575(39,6%) dont 35 (15,3%) bilans étaient positifs avec des anomalies de type de PR, une dysthyroïdie, un lupus, et un pic monoclonal.

La ferritinémie de base n'a été faite que chez 324 pts (56,3%), elle était > 500 chez 8pts, ≥ 1000 chez 45 patients en moyenne 1700(1000 - 4000), < 1000 chez 95 patients (400 - 980), < 400 Chez 178 pts.

Le dosage de l'EPO n'a été fait que chez 103 pts (18%).

La cytogénétique : 185 patients ont bénéficié d'un examen cytogénétique soit (32%).

Le caryotype a été obtenu et interprétable dans 90% des cas (n = 165), un échec a été déclaré dans 10% (n = 20).

La FISH a été faite chez 141 patients, aucun échec de réalisation ou d'interprétation n'a été noté. Tableau 4

Notre série : 575 pts			Série de Greenberg : 7012 pts
Hémogramme	Nbre de pts	%	Nombre de pts
Hb ≥ 10 g/dl	116	20	1171 (17%) P = 0,032
8 < Hb < 10g/dl	157	27,3	2464 (35%) P = 0,000
Hb ≤ 8 g /dl	293	51	3377 (48%) P = 0,19
Anémie régénérative	442	76,8	
Anémie macrocytaire ≥ 100 fl	177	30,7	
Anémie normocytaire	287	50	
Anémie microcytaire	92	16	
PN < 800 / μ l	104	18	
PN $\geq 800/\mu$ l < 1800	132	23	1254(18%) P = 0,0024
PN > 1800/ μ l	339	59	5758 (82%) P = 3,5
Hyperleucocytose	80	14	
Plaquettes >100000/ μ l	305	53	4195(60%) P = 0,6
Plaquettes >50000 < 100000/ μ l	122	21,2	1469 (21%) P = 0,32
Plaquettes < 50000/ μ l	134	23,3	1348 (19%) P = 0,017
Thrombocytose	15	02,6	
Bicytopenie	175		
Pancytopenie	147		

Tableau 1 : récapitulatif des caractéristiques de l'hémogramme des patients

Anomalies du GR		
Microcytose	408	71
Anisochromie	143	25,7
Hypochromie	345	60
Macrocytose	424	73,7%
Anomalies des GB	47	67,1%
PNN pseudo-pelgers	145	25,2
PNN hyposegmentés	320	55,6
PNN hypersegmentés	125	22
PNN Hypogranulés	265	46
PNN hypergranulés	63	11,4
Corps de Dohle	11	15,7
Vacuolisation	02	
PNN avec bâtonnet d'Auer	01	
Anomalies des Plaquettes	46	65,7%
Macro thrombocytes	44	62,8
Micro thrombocytes	02	02,8
Blastes périphériques < 5%	537	93,3
Blastes < 5% avec bâtonnet	01	01,4
Blastes ≥ 2 < 5 %	50	8,6
Blastes ≥ 5 < 19%	39	6,7

Tableau 2 : Les caractéristiques du Frottis sanguin

Myélogramme	Patients	%
Dysplasie unilignée	223	47,1
Dyserythropoiése	514	89,3
Dysgranulopoiése	305	53
Dysmegacaryopoiése	273	47,6
Dysplasie multilignée (2 et 3lignées)	250	43,4
Blastes médullaires < 5%	321	55,7
Blastes médullaires ≤ 2%	242	42
Blastes médullaires > 2 < 5 %	79	13,7
Blastes médullaires ≥ 5 < 10%	96	16,6
Blastes médullaires < 20% (10 -19%)	64	11

Tableau 3 : Les caractéristiques du médullogramme

Caryotype	patients	%	Greenberg IPSS 1997 (816 pts) (7)	Greenberg IPSS-R 2012 (7012 pts) (8,9)	Haase EUROPE 2007 (2072 pts) (4)
Normale	100	61	499 (60%) P = 0,7	3295 (47%) P = 5,5	988 (48%) P = 0,000
Pathologique	65	39	327 (40%) P = 0,57	3717 (45,3%) P = 7,8	1080 (52%) P = 0,000
Non contributif	20	10			
FISH					
Normale	92	65,2			
Anomalies récurrentes	49	34,7			

Tableau 4 : Résultats de la cytogénétique (4, 5,6, 7, 8,9)

Nous avons comparé nos résultats de cytogénétiques avec les données des séries de l'IPSS et l'IPSS-R de Greenberg (3, 6,7), nous n'avons pas trouvé de différence significative, toute fois avec la série européenne de Haas (4), la différence était très significative. (Tableau 5)

Le caryotype et la FISH étaient pathologiques chez 65/185 pts (35%), avec une seule anomalie retrouvée chez 32pts (49,2%), deux anomalies retrouvées chez 11pts (17%), complexe à 3 anomalies chez 6 pts (9,2%) et > 3 anomalies retrouvées chez 16 pts (24,6%). L'anomalie la plus fréquente était la del (5q) /-5, retrouvée chez 30 pts (46%), isolée chez 14 pts (21,5%), associée chez 3pts (4,6%) et dans un caryotype complexe chez 13pts (20%) ; La del 7q /-7 retrouvée chez 11 pts (16,9%), isolée chez 4 pts (6%) et complexe chez 8 pts (12,3%) ;

La del 17p13(p53) retrouvée chez 5 pts (7,6 %), associée dans un cas (1,6%) et complexe chez 4 pts (6%) ; La tri 8 retrouvée chez 9 pts (13,8%), isolée chez 2 pts (3%), associée chez 2 pts (3%) et complexe chez 5 pts (7,6%) ; la del 20 q retrouvée chez 9 pts (13,8%) ; la del 11 q chez 5 pts(7,6%) répartie en 2 cas isolés, une associée et 2 complexes ; l'iso 17q et l'iso21q chez un cas chacune isolée et associée ; la del 12 p chez un cas isolé ; la del 13 q chez 2 cas complexes . Les autres anomalies sont représentées par les duplications (1q ,13,20) chez 6 pts (9,2%), les monosomies chez 16 pts (24,6%) des chromosomes (-X , -Y, -3,- 6, -9, -11 , -12, -13,-17, -18) , complexes dans 14 cas, associée dans un cas et isolée dans un autre et les translocations réciproques chez 11 pts (17%) , associées dans 3 cas et complexe dans 8 cas et les autres anomalies chez 13 pts (20%) toutes dans un caryotype complexe.

Anomalies	Nombres de pts 65/185	%	Haase EUROPE 2007 (2072 pts)
Anomalies Isolées	32	49,2	605 (29%) P = 0,000
Anomalies Associées	33	50,8	476 (23%) P = 0,13
- 02 anomalies	11	17	180 (09%) P = NS
- 03 anomalies	06	09,2	65 (03%) P = 2
- > 3 anomalies	16	24,6	134 (11,1%) P = 3

Tableau 5 : Caryotype + FISH couplés selon le nombre d'anomalies

Les Différentes anomalies cytogénétiques selon la valeur pronostique cytogénétique chez les 65/ 185

Anomalies cytogénétiques	Nombre pts	Isolées	Associées	Complexes
del(5)(q31.1)/-5	30 (46%)	14 (17%)	03 (4,6%)	13 (20%)
del 7q/-7	11 (16,9%)	04 (6%)		08 (12,3%)
del 17p13 (p53)	05 (7,6%)	01 (1,5%)	01 (1,6%)	04 (6%)
Tri 8	09 (13,8%)	02 (3%)	02 (3%)	05 (7,6%)
del(20)(q11)	09 (13,8%)			
del(11)(q23)	05 (7,6%)	02 (3%)	01 (1,5%)	02 (3%)
iso 17q	01 (1,6%)	01	01 (1,5%)	02 (3%)
iso21q	01			
del 12 p				
del 13 q				

Anomalies cytogénétiques	Nombre pts	Isolées	Associées	Complexes
les duplications	06 (9,2%)		01 (1,6%)	05 (7,5%)
1q				01
13				01
20				03 (4,6%)
les monosomies	16(24,6%)	-Y = 01	-Y= 01	14 (21,5%)
-X, -Y, -3,- 6, -9, -11,-12, -13,-17, -18)				
les translocations réciproques	11 (17%)		03 (4,6%)	08 (12,3%)
t(8 ; 21)(q22;q22	13 (20%)		01	13 (20%)
der(14)t(1,14)(q10 ;q10)			01	
t(2;11)(p21,q23			01	
del(5)(q23.33),t(3;6)(q23; p11),+20 ou del(3)(q23,add(6)(p11)				
-X, - 5, der17 t(5 ;17)(q13 ;q11.2)				
+8, del(20)(q11),t(4,7)(q28 ;p12)				
del(5)(q13q33),del(7)(q22),-12,t(7;16) (q?;p?),18,add18p,				
iso21q				
Les autres anomalies				

Tableau 6 : Les différentes anomalies cytogénétiques selon la valeur pronostique cytogénétique

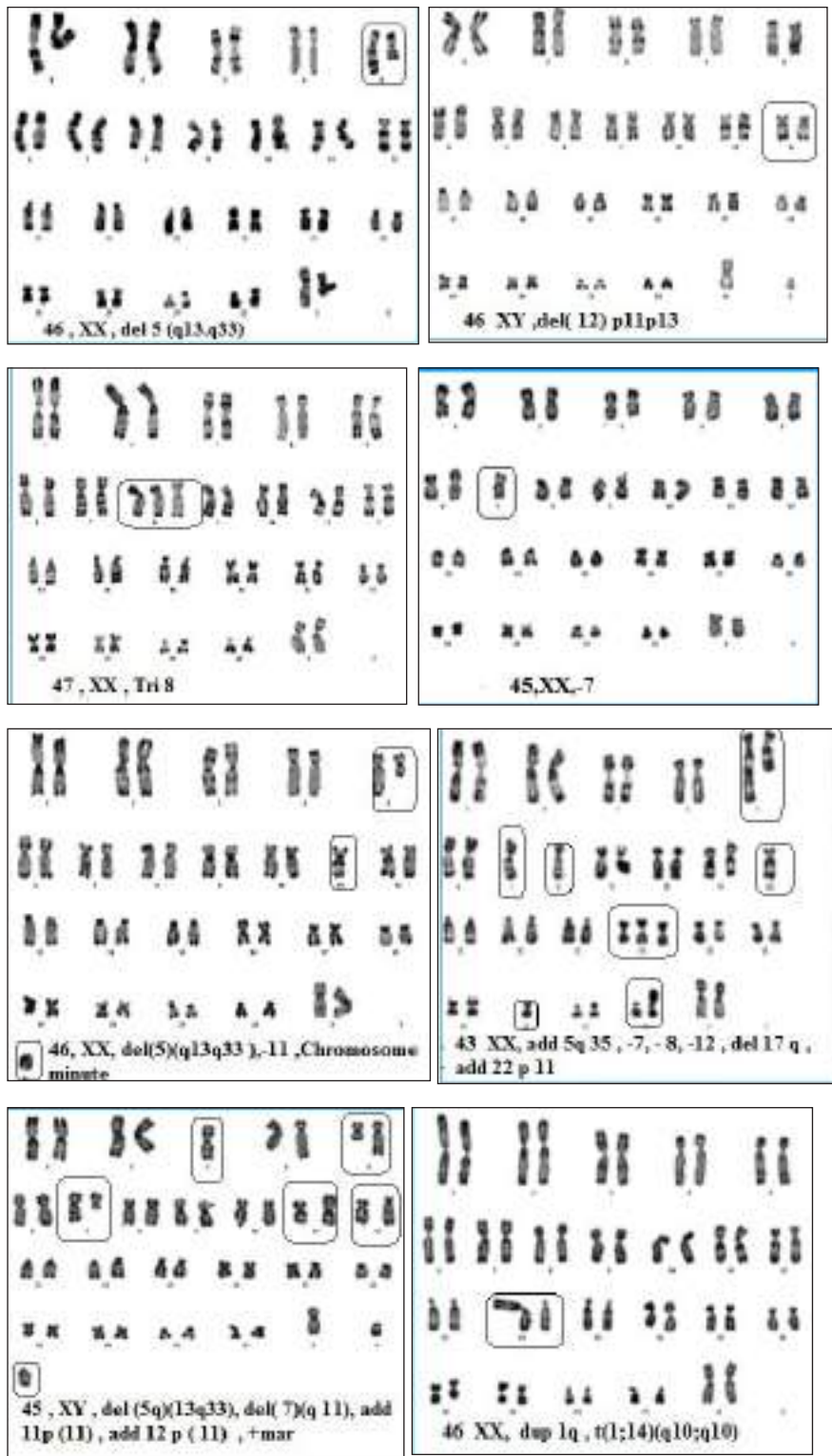


Figure 2 : Image de caryotype pathologique au cours des SMD (Unité de cytogénétique : Pr Taoussi CAC Blida)

Les classifications morphologiques : au final de ce bilan diagnostique, nous avons classé nos patients selon les différentes classifications : Selon la classification FAB de 1982 : 551 /575pts ont été classés (95,8%) **Selon la classification OMS 2008 / 2016 : nous avons classé les 575 patients**

Classifications OMS 2008 / 2016 575 pts	Nombre de cas	%	Greenberg 816 pts
CRDU = SMD-DU	175	30,4	73 (9%) P = 1,3
AR	138	24	
NR	05	0,86	
TR	19	03,3	
ARSC =	64	11,1	57 (7%) P = 0,006
SMD –RS-DU	51	08,8	
+ SMD –RS-DM	13	02,2	
CRDM = SMD-DM	168	29,2	383 (47%) P = 2,8
AREB1 = SMD-EB1	80	14	122 (15%) P = 0,5
AREB2 = SMD-EB2	86	15	147 (18%) P = 0,13
SMD avec del 5q isolée	13/185	07	33 (4%) P = 0,11

Tableau 7 : Classifications OMS (2008/2016) **(1, 2, 3)**

CRDU (cytopénie réfractaire uni lignée) , **AR** (anémie réfractaire), **NR** (neutropénie réfractaire),**TR** (thrombopénie réfractaire), **ARSC** (anémie réfractaire avec sideroblastes en couronne) , **CRDM**(cytopénie réfractaire avec dysplasie multiligne) , **SMD-RS-DU** (syndrome myélodysplasique avec rings sideroblastes et dysplasie uni lignée) , **SMD-RS-DM** (syndrome myélodysplasique avec rings sideroblastes et dysplasie multilignée), **AREB** (Anémie réfractaire avec excès de blastes) , **SMD -EB1** (syndrome myélodysplasique avec excès de blastes type 1) , **SMD -EB2**(syndrome myélodysplasique avec excès de blastes type 2) ,**SMD del 5q** (syndrome myélodysplasique avec délétion du bras long du chromosome 5 isolée).

Les CRDU sont les plus fréquentes dans notre série (30,4%), dominées par les AR dans 24%, suivies par les CRDM, les AREB dans 29% chacune, les ARSC dans 11% et les 5q isolées dans 7%.

Les Classifications cytogénétiques : Nous avons classé nos patients après l'analyse du caryotype et la FISH couplés selon les classifications cytogénétiques de l'IPSS et l'IPSS-R (4, 5, 6, 7,8 ,9)

Risque cytogénétique / Groupe caryotype et FISH	Nombre de pts/ 165/185	%	Greenberg 1997 (816 pts)
Favorable	125	75,5	449 (59 %) P = 1,2
Intermédiaire	17	10,3	155 (19%) P = 0,01
Défavorable	23	14	179 (22%) P = 0,02

Tableau 8 : La classification cytogénétique Traditionnel de 1997 /**Traditional cytogenetic risk classification (TCRC)**

Risque cytogénétique Groupe Caryotype + FISH	Nombre de pts/ 165/185	%	Greenberg 2012 (7012 pts)
Bon	126	76,3	5069 (72%) P = 0,21
Intermédiaire	14	08,4	947 (13 %) P = 0,06
Mauvais	11	06,6	283 (4%) P = 0,09
Très mauvais	12	07,2	458 (7 %) P = 0,7

**Tableau 9 : La classification cytogénétique de 2012
Newley proposed cytogenetic risk classification (NPCRC)**

Selon les deux classifications, 77,5% de nos patients sont de bons risques, 8,4 % de risques intermédiaires, alors que 13,8% sont de mauvais risques sans différence significatif avec la série de Greenberg quel que soit le risque.

Les classifications pronostiques : les classifications pronostiques nous ont permis de classer nos SMD selon :

Le score IPSS : En

- Faible risque (Faible et Intermédiaire 1) à 79,4 % (n = 131)
- Haut risque (Intermédiaire 2 et haut risque) à 20,6 % (n = 34).

Le score IPSS-R : En

- Faible et très faible à 41,7% (n=69)
- Intermédiaire à 32% (n=53)
- Elevé et très élevé à 26 % (n = 43)

Risque /IPSS Groupe caryotype + FISH	Nombre de pts /165	%	Greenberg 2008 (816) pts
Faible	53	32	302 (37%) P = 0,5
Intermédiaire 1	78	47,2	326 (40%) p = 0,08
Intermédiaire 2	26	15,7	130 (16%) p = 0,9
Haut	08	04,8	57 (7%) p = 0,31

Tableau 10 : La classification IPSS (7)

Risque / IPSS-R	Nombre de pts / 165 pts	%	Greenberg 2012 (7012 pts.)
Très Faible	09	5,4	1313 (19%) p = 1,3
Faible	60	36,3	2646 (38%) p = 0,7
Intermédiaire	53	32	1433 (20%) p = 3,2
Elevé	17	10,3	898 (13%) p = 0,3
Très élevé	26	15,7	722 (10%) P = 0,02

Tableau 11 : La classification IPSS-R (8,9)

Le score de comorbidités

Risque	Nombre de /575	%
Faible	238	41,3
Intermédiaire	242	42
Elevé	95	16,5

Tableau 12 : selon le score de comorbidités (10)

Nous avons aussi comparé nos résultats, avec les deux séries de Greenberg selon l'IPSS (3), nous n'avons pas trouvé de différence significative alors que selon l'IPSS-R (6,7), la différence était significative ($p = 0,02$), pour les risques très élevés, ce qui signifie que la blastose avait un impact négatif chez nos patients.

Le devenir des patients : Sur les 575 patients, 277(48%) sont décédés, alors que 298 (52%) des patients sont encore vivants ; nous avons analysé les causes des décès, ainsi que l'impact des différentes classifications (OMS, IPSS, IPSS-R) sur la survie.

L'analyse des décès : 38,2% des décès sont dus aux transformations, suivis par les infections (17,6%), les comorbidités dans (14,4%) et dans 20% la cause n'a pas été déterminée ; selon la classification OMS, 45,8% des décès sont les AREB, 83,3% sont les risques cytogénétiques défavorables, 88, 3% et 83,7% sont les hauts risques selon l'IPSS, l'IPSS-R.

Décès selon OMS	Nbre pts	%
AREB	127	45,8
AREB2	76	27,4
AREB1	51	18,4
CRDML	90	32,4
CRDU	35	12,6
ASI	21	07,5
5q-	05	01,8

Tableau 13 : Les décès selon l'OMS

L'analyse de vivants : 56 % des vivants sont de risque favorables, suivi des intermédiaires dans 47% et que juste 16,6% des défavorables sont vivants. Selon l'IPSS et l'IPSS-R, (63,9%,68%) des faibles risques, 53% des risques intermédiaires sont vivant et que (11,7%, 16,2%) des risques élevés sont vivants.

Les courbes de survies : la médiane de survie globale était de 39 mois (29-48) et SSP de 39 mois (28-49,5)

SG selon la classification OMS

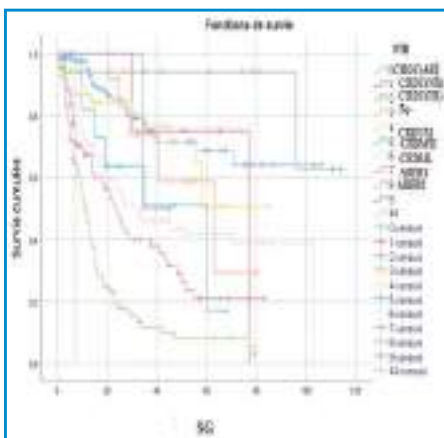


Figure 3 : Médiane de SG

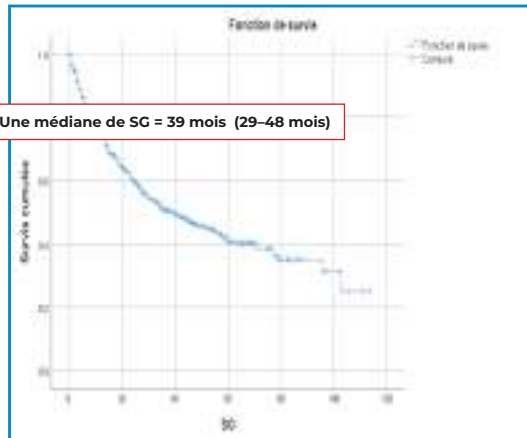


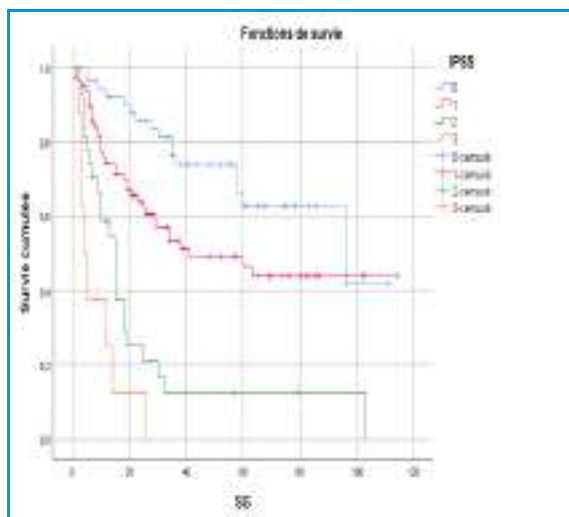
Figure 4 : Médiane de SG selon la classification OMS 2008

Une médiane de SG = 39 mois (29-48 mois)

Une médiane de SG :

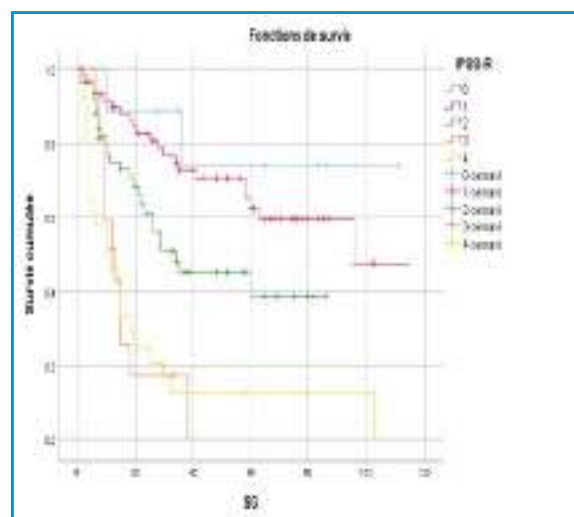
- AR : NA
- NR = 70 mois
- TR = NA
- 5q- = 63 mois (30 - 96)
- CRDUSI = NA
- CRDMSI = 50 mois (14 - 85)
- CRDM = 30 mois (14 - 46)
- AREB1 = 19 mois (17- 29)
- AREB2 = 6 mois (4- 7)
- MDS-i = 34 mois

SG selon l'IPSS et l'IPSS-R



96 mois pour les faibles risques
41 mois pour les intermédiaires 1
15 mois pour les intermédiaires 2
4 mois pour les hauts risques

Figure 5 : Médiane de SG selon l'IPSS



NA pour les très faibles
96 mois pour les faibles
34 pour les intermédiaires
13 et 9 mois pour les élevés et les très élevés

Figure 6 : Médiane de SG selon l'IPSS-R

Commentaires : les recommandations de l'OMS ont été appliquées chez les 575 patients de l'étude sur le plan cytologique, puisque le médullogramme nous a permis de poser le diagnostic dans 87,6% des cas ; la BOM pratiquée chez 17,7% des cas, ayant confirmé le diagnostic de SMD dans 71,5% des formes hypoplasiques et dans les 16,6% des cas, elle est revenue en faveur d'une aplasie médullaire, ou la cytologie et la cytogénétique ont redressé le diagnostic de SMD ; la coloration de Perls, indispensable au diagnostic des SMD-RS n'a été pratiquée que chez la moitié des cas, d'où le caractère approximatif de leur fréquence dans notre étude (5).

Le bilan immunologique n'a été fait que chez 40%, approximativement il était positif dans 16% des cas, sachant 25% des pathologies dysimmunitaires peuvent accompagner un SMD selon les données de la littérature (5).

La CMF qui a un intérêt dans les formes hypoplasiques est outre à la recherche d'un clone HPN, et la numération des CD34 qui permet de différencier une AM d'un SMD (5) n'a été faite que chez 5% des cas, révélant la présence d'un petit clone HPN chez un cas.

Les recommandations OMS ont été appliquées seulement chez 32% des patients sur le plan cytogénétique, la fréquence des anomalies cytogénétiques retrouvée était de 35% ; seulement 28,6% des patients ont été classés selon la valeur pronostique cytogénétique.

La répartition et la fréquence des anomalies cytogénétiques dans notre étude, ne trouvent pas de différence par rapport aux séries étudiées de la littérature de Greenberg (7,8,9), toute fois avec la série européenne de Haas (4) la différence était très significative.

Nous avons classé les 100% selon l'OMS, ou la cytologie était décisive, la blastose dans notre série était un facteur prédictif de haut risque, en absence de caryotype et d'anomalies cytogénétiques.

La classification OMS (1,2,3) nous a permis d'identifier les différentes classes diagnostiques en révisant celle du FAB. Nous avons comparé nos résultats avec les mêmes données de Greenberg (7), la différence était très significative pour les ARSC ($p=0,006$)

Les classifications pronostiques IPSS et IPSS-R nous ont permis, de stratifier nos patients en deux groupes pronostiques, les faibles risques dans 79,4% et les hauts risques dans 20,6%, dont les stratégies thérapeutiques sont différentes.

Nous avons aussi comparé nos résultats, avec les deux séries de Greenberg, selon l'IPSS (7) nous n'avons pas trouvé de différence significative, alors que pour l'IPSS-R (8,9) la différence était significative ($p=0,02$) pour les risques très élevés, ce qui signifie que la blastose avait un impact négatif chez nos patients.

Nous avons aussi comparé chez les patients de l'étude, la répartition de l'IPSS /IPSS-R

79,4% des risques faibles en IPSS ont été re-stratifiés en :

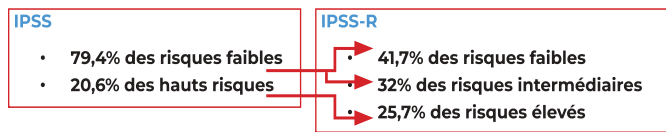


Figure 7 : Comparaison IPSS/IPSS-R

La survie de nos patients était influencée par taux de blastes, la cytogénétique défavorable et par les scores IPSS / l'IPSS-R, ou la survie était très écourtée pour les risques élevés, ce qui signifie que ces facteurs ont représenté un impact péjoratif sur l'évolution des SMD, et par conséquent un taux de mortalité élevé en absence de traitement spécifique, ce qui rejoint la littérature.

Conclusion

L'étude des anomalies cytogénétiques, n'est pas seulement une composante importante du diagnostic et du pronostic des SMD, mais elle est actuellement utilisée pour identifier des thérapies appropriées, qui ont démontré leur efficacité particulière dans des sous-groupes cytogénétiques spécifiques : comme le lénalidomide dans la délétion (5q) et la del 17p(p53) qui est prédictive d'une résistance au traitement, sauf l'allogreffe pour les sujets jeunes ; d'où l'intérêt de développer les outils manquants dans notre pratique , pour le diagnostic et le pronostic des SMD .

Afin d'améliorer dans l'avenir la prise en charge thérapeutique des SMD en Algérie, il est nécessaire de suivre les recommandations internationales obligatoires et indispensables au diagnostic et au pronostic.

L'application en routine de ces techniques dans notre contexte va certainement modifier le pronostic de nos patients.

Analyses biologiques Diagnostic/Pronostic	Indispensable / obligatoire	Recommandé utile au diagnostic et/ ou à la stratification thérapeutique individuelle
Myélogramme	X	
Coloration de perls		
Biopsie ostéoméduillaire		X
Quantification des dysplasies	X	
Caryotype médullaire	X	
FISH 7	X	X
5q	X	
Tri 8	X	
Del 17 p (p53)	X	
CMF		
Classification OMS 2016	X	
IPSS et IPSS-R	X	

Références :

- 1.** Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 ;114: 937-51.
- 2.** Vardiman JW, Bennett JM, Bain BJ, et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:85-6
- 3.** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- 4.** Detlef Haase Cytogenetic features in myelodysplastic syndromes *Annals of hematology* 2008, 87(7) : 515-26
- 5.** Fontenay M, Raynaud S, Eclache C, Rose C, Gardin C, Guerci A, et al. Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): diagnostic, classifications, traitement. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM); 2008 juill.
- 6.** Schanz J, et al. New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic International (MDS) and Oligopolistic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived from an International Database Mergen. *J Clin Oncol* 2012 ; 774-776
- 7.** Greenberg, et al: Score International IPSS .*Blood* 1997; 89:2079-88 et *Blood* 2012;120:2454-2465
- 9.** Greenberg P L, et al . Revised International Pronostic Scoring System (IPSS-R) developed by the International Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM) Symposium international des MDS (ISMD) December 2011
- 10.** Greenberg PL, et al. Revised International Pronostic Scoring System (IPSS-R) *Blood* 2012 ; 3: 420-489
- 11.** Daver N, Naqvi K, Jabbour E et al. Impact of comorbidities by ACE-27 in the revised-IPSS for patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2014; 89(5):509-516.

Les syndromes myélodysplasiques avec une délétion 5 q /- 5 à propos de 23 cas

Y.M. Bouchakor, S. Taoussi, S. Oukid, F. Lamraoui, N. Rekab, M.K. Benlabiod, C.Guezlane, M.T. Abad, M.Bradaï

Service Hématologie EHS ELCC CAC Blida. Laboratoire de Recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies Faculté de médecine, Université Blida1, Blida, Algérie

Résumé

Les délétions interstitielles du bras long du chromosome 5 (del 5q), sont des anomalies cytogénétiques rencontrées au cours des syndromes myélodysplasiques(SMD) dans (20%), elles peuvent être associées à la del (7q) et la del (17p) ou à des anomalies complexes de pronostic défavorable.

IL s'agit de 148 patients suivis pour SMD à Blida, 100 ont bénéficié d'un examen cytogénétique, un caryotype couplé à la FISH, 23 patients (23%) ont présenté une del(5) (q) ou /-5, isolée ou associée. Sur les données de l'hémogramme, la cytologie sanguine et médullaire, nous avons classé ces patients selon l'OMS en 9 AREB 1(39%), 7 AREB2 (30,4%) et 7 SMD avec délétion 5q isolée (30,4%). Selon les classifications cytogénétiques de l'IPSS et l'IPSS-R, 43,4% et 47,8% sont classés dans le risque favorable, 47,8% et 52% sont classés dans le risque défavorable.

La del 5q a représenté 23% dans notre cohorte vs 20%, isolée avec un taux de blastes <5%, elle a représenté 30,4 % avec une anémie macrocytaire arégénérative,une prédominance féminine,des mégacaryocytes monolobés,ce qui a contribué au diagnostic de syndrome 5q- de bon pronostic, et un taux de blastes >5% dans13%, de haut risque avec anomalies additionnelles, ce qui a contribué au diagnostic d'AREB . 47,8% sont de faible risque selon l'IPSS avec un risque de transformation de 20% dans un délai de 50 mois, alors 52 % sont de haut risque avec 66,6 % de risque de transformation. Nos résultats s'ajoutent aux données de la littérature sur les deux entités de del5q en termes de pronostic et de survie.

Mots clés : SMD, Cytologie, Cytogénétique, OMS, IPSS, IPSS-R

Summary

Interstitial deletions of the long arm of chromosome 5 (del 5q) are cytogenetic anomalies encountered in myelodysplastic syndromes (MDS) in (20%), and may be associated with del (7q) and del (17p) or complex anomalies with a poor prognosis.

In 148 patients treated for MDS in Blida, 100 underwent cytogenetic examination, a karyotype coupled with FISH, and 23 patients (23%) presented with del(5) (q) or /-5, isolated or associated. On the basis of blood count, blood and bone marrow cytology, we classified these patients according to WHO into 9 AREB 1(39%), 7 AREB2 (30.4%) and 7 MDS with isolated 5q deletion (30.4%). According to the IPSS and IPSS-R cytogenetic classifications, 43.4% and 47.8% were classified as favorable risk, and 47.8% and 52% as unfavorable risk.

Del 5q accounted for 23% in our cohort vs. 20%, isolated with a blast rate <5%, it accounted for 30.4% with an aregenerative macrocytic anemia, female predominance, monolobed megakaryocytes, which contributed to the diagnosis of 5q- syndrome with good prognosis, and a blast rate >5% in 13%, high risk with additional abnormalities, which contributed to the diagnosis of AREB . 47.8% were low-risk according to the IPSS, with a 20% risk of transformation within 50 months, while 52% were high-risk, with a 66.6% risk of transformation. Our results add to literature data on the two-del5q entities in terms of prognosis and survival.

Key words: MDS, Cytology, Cytogenetic, WHO, IPSS, IPSS-R

Introduction

Dans 30 à 50 % des cas, des anomalies cytogénétiques sont observées dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), les plus fréquentes sont des délétions complètes ou partielles d'un chromosome, tandis que les translocations équilibrées contrairement aux leucémies aiguës sont rares.

Les délétions interstitielles du bras long du chromosome 5 (del 5q), sont rencontrées au cours des syndromes myélodysplasiques (SMD) dans 10 à 25%, des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) secondaires à un SMD dans 5 à 10%. Elles peuvent être associées à la del (7q) et la del (17p) ou à des anomalies complexes de pronostic défavorable.

Le syndrome 5q est une entité spécifique des SMD, introduite par la classification OMS, définie par une anomalie génétique qui implique la perte du bras long du chromosome 5, mise en évidence grâce au caryotype et ou la FISH. Ces examens ont considérablement aidé à la compréhension de la physiopathologie, ainsi qu'au diagnostic, à la classification OMS et à la stratification pronostique des SMD. L'étude du profil mutationnel par séquençage haut débit est nécessaire actuellement et prometteuse. Cependant, l'impact des différentes mutations détectées sur la survie, la réponse au traitement et la transformation en leucémie, reste à préciser dans les différents sous-groupes de patients présentant une del5q. Notre objectif est d'étudier les caractéristiques biologiques des patients présentant une del5q, isolée ou associée et d'en préciser les impacts pronostiques et thérapeutiques.

Patients et méthodes :

Sur 148 patients suivis pour un SMD, 100 patients ont bénéficié d'un caryotype couplé à une FISH, 23 patients (23%) ont présenté une del(5)(q), isolée ou associée ; nous analysons le profil clinique, biologique et pronostique de cette cohorte

Résultats

Il s'agit de 15F/8H, un sex ratio de 1,8, un âge moyen de 66 ans, le motif de consultation était une anémie chez 22 patients et une aplasie médullaire chez 2 patients ; le délai diagnostique était de 13 mois ; pour les comorbidités : une HTA retrouvée chez 10 patients, un DNID chez 7 patients, une IRC chez un patient, 04 dysthyroïdies, un cas de lymphome de hodgkin et un cas de myélome multiple.

Sur le plan clinique (Tableau I)

Clinique	Nombre de patients	%
Syndrome anémique	23	100%
o Sévère	20	87%
Syndrome hémorragique	6	26%
Infection	6	26%
Splénomégalie	3	13%

Tableau I : Les signes cliniques

Sur le plan biologique

L'Hémogramme : majoritairement l'Hb était $\leq 8g/dl$ chez 20 patients (87%) ; $\geq 8 g/dl$ chez 3 patients (13%) ; dans plus de la moitié elle était macrocytaire soit 12 patients(52%) ; normocytaire chez l'autre moitié (11patients)(48%), une neutropénie sévère $< 800 /\mu l$ retrouvée chez 6 patients (22%) ; alors que chez 78% le taux de PNN était $> 800/\mu l$ (18 patients), un taux $> 1800/\mu l$ chez 7patients ; la thrombopénie sévère $< 50000/\mu l$ était retrouvée chez 22% (5 patients), modérée [$50000/\mu l \leq \text{plaq} < 100000 /\mu l$] chez 7patients (30%), $> 100000/\mu l$ chez presque la moitié (48%) (12 patients) ; une Bi cytopénie et une pancytopénie retrouvées chez les 1/3 des patients soit 8pts chacune. (Tableau II)

Hémoglobine	Nombres de patients	%
Hb $\leq 8g/dl$	20	87
Hb $\geq 8g/dl$	3	13
Macrocytaire $\geq 100fl$	12	52
Normocytaire	11	48
PN $< 800 /\mu l$	05	22
PN $> 800/\mu l$	18	78
PN $> 1800/\mu l$	07	30,4
Plaq $< 50000/\mu l$	05	22
$50000 \leq \text{plaq} < 100000/\mu l$	07	30,4
plaq $> 100000/\mu l$	11	48
Bicytopénie modérée	08	34,7
Pancytopénie sévère	08	34,7

Tableau II : les données de l'hémogramme

Le Frottis sanguin : nous avons analysé sur le plan cytologique, la dystrophie dans les trois lignées, la macrocytose était présente dans 100% ; l'hyposégmentation des PNN était retrouvée chez la moitié des patients soit 12 patients (52%), de type pseudo-pelgers chez 7patients (30%), une hypersegmentation chez 4 patients (17%) et l'hypogranulation chez 52%(12 pts) ; pour la dystrophie des plaquettes de type macrothrombocytes retrouvée chez les 100% .

La blastose selon les seuils définis par l'IPSS et l'IPSS-R : dans 56,5% des cas, les blastes périphériques étaient < 2% (13pts), $\geq 2\% \leq 5\%$ chez 8 pts (34,7%) et $> 5\% < 20\%$ chez 2pts (Tableau III)

Frottis sanguin	Nombres de patients	%
Macrocytose	23	100
PN hypo segmentés	12	52
pseudo-pelgers	07	30,4
hyper segmentés	04	17,3
hypo granulés	12	52
Macro thrombocytes	23	100
Blastes		
périphériques < 2 %	13	56,5
$\geq 2\% \leq 5\%$	08	34,7
Blastes		
périphériques $>5\% < 20\%$	02	08,6

Tableau III : les données du frottis sanguin

Le myélogramme : La dysmegacaryopoïèse était présente chez les 100% des patients, dont 87% sont des méga-monolobés (20 patients) ; la dysérythroïèse était aussi majoritaire chez 95,6% (22 patients) et la dysgranulopoïèse était retrouvée chez 60% des cas (11 patients) ; la dysplasie était multilignée dans 95,6%.

Pour les blastes médullaires < 5% chez 30% (7 patients), (5-10%) chez 48% (11 patients) et (11-19%) chez 22% (5 patients) (**Tableau IV**)

Richesse variable	Nombres de patients	%
Dysmégaeryopoïèse	23	100
Mega monolobés	20	87
Dysgranulopoïèse	11	59
Dysérythroïèse	22	95,6
Dysplasie Multi lignées	22	95,6
Blastes médullaires < 5%	07	30
Blastes médullaires (5 - 10%)	11	48
Blastes médullaires (11 - 19%)	05	22

Tableau IV : les données du myélogramme

La coloration de Perls à la recherche de rings sideroblastiques (RS) pratiquée chez tous les patients ; les RS étaient $>15\%$ chez (13%) (3 patients) et $> 5\% < 15\%$ chez 8,6% (2patients). (**Tableau V**)

La **PBO** pratiquée dans les formes hypoplasiques chez 08 patients (34,7%), elle est revenue en faveur d'une aplasie médullaire chez 3 patients et en faveur de syndrome myélodysplasique chez 5 patients (**Tableau VI**).

Le **Bilan d'auto-immunité** est revenu positif avec la présence d'AC anti muscle et anti tissus chez 3 patients. La présence d'une gammopathie monoclonale chez 2 patients.

La **ferritinémie a été dosée** chez 16 patients au diagnostic, elle était ≥ 500 chez 12 patients (75%) et ≥ 1000 chez 4 patients (25%).

Coloration de perls	Nombres de patients	%
RS		
RS > 15%	03	13
RS > 5 < 15 %	02	08,6

Tableau V : les données de la coloration de Perls

PBO	Nombres de patients
AM	03
MDS	05

Tableau VI : les données de la BOM

Les résultats de la cytogénétique (caryotype et FISH)

Le caryotype pratiqué chez 100/148 patients MDS, ayant objectivé une anomalie du 5 chez 23 patients une del 5q, isolée chez 08, associée chez 13 et une monosomie 5 chez 02 patients.

La FISH a confirmé toutes les anomalies retrouvées au caryotype, et a retrouvé en plus deux anomalies supplémentaires cryptiques type del(5)(q31.1), isolée et une del(5)(q31.2) associée à une del (17)(p13) non révélées par le caryotype.

En couplant les résultats du **caryotype à la FISH** (Tableau VII)

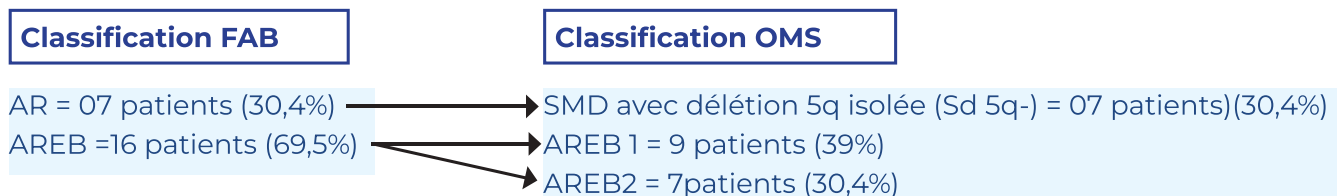
La del 5q a représenté 91,3%, alors que la monosomie 5 n'a représenté que 8,7% dans un contexte complexe.

La del 5q était isolée dans 31%, associée dans 62%, à une seule anomalie dans 33,3%, elle était complexe à 3 anomalies dans 13% et plus de 3 dans 21,7%, dont 3 cas avec une del p53 et 5 cas avec une del7q/-7.

Caryotype + FISH	Nombre de patients	%	Resultats	Statut
Monosomie 5	02	08,6	44,X,-X,-5,-17,+mar [7M]/46,XX[13].ish (wcp t(5;17(q.p))[7M] 42,XX,-5,-7,del P53,-X,-8,t(3;11,12)?	Complexe Complexe
del 5q	21	91,3		
□ Isolée	08	38	46,XY,del (5q)(13q33)	
□ Associée	13	62	46 XY del 5q -, t(2;11)(p21;q23)	
1 anomalie	07	33,3		
3 anomalies	03	13	47 XY, del 5q-, +20, t(3;6) (q;p) 45 XX,del 5q-, -11,Chromosome minute	Complexe Complexe
Plus de 3 anomalies	05	21,7	44 XX del 5q-, del 17p, t(22;22), t(5;V) , -X,244+ ,12- ,7-XX, del 5q %78)31.2) del 20q(%27) del p%24)53) locus 7q et EVI (3q 46 (26,XY , 3-, del (5q)(13q33), del (7)(q11) , add 11p (11) , add 12 p (13+ , (11 [15M]/47 , XY , sl , +mar 48-46 , XY , 5-, del (5)(q13q6 -, (33 , del (7)(q7)8+, (22M] , 5]8+8+M] , - 13 , add(17)(p11) ou iso 17 , +mar+ring [18M]/46 ,XY [2].ish mar (wcp +13)[]	Complexe
Avec une del p53	03			Complexe
Avec une del 7q/-7	05			Complexe Complexe

Tableau VII : Résultats du caryotype couplé à la FISH

Les classifications morphologiques : sur les données de l'hémogramme, la cytologie sanguine et médullaire et la cytogénétique nous avons classé nos patients selon l'OMS en : 9 AREB 1(39%), 7 AREB2 (30,4%) et 7 SMD avec délétion 5q isolée (30,4%)



Les classifications cytogénétiques : Nous avons classé nos patients selon les deux classifications cytogénétiques de l'IPSS et l'IPSS-R (Tableau VIII,IX), 43,4% et 47,8% sont classés dans le risque favorable et bon, alors que 47,8% et 52% sont classés dans le risque défavorable ou mauvais et très mauvais risque.

Classification	Nombre de patients	%
Cytogénétique IPSS		
Favorable	10	43,4
Intermédiaire	02	08,6
Défavorable	11	47,8

Tableau VIII : classification cytogénétique

Classification	Nombre de patients	%
Cytogénétique IPSS-R		
Bon	11	47,8
Mauvais	04	17,3
Très mauvais	08	34,7

Tableau IX : classification cytogénétique IPSS IPSS-R

Pour les classifications pronostiques : nous avons stratifié nos patients selon l'IPSS, 48% étaient de faible risque et 52% de haut risque, alors que selon l'IPSS-R, 21,8% des patients étaient de faible risque, 26% de risque intermédiaire et 52,2% étaient de haut risque (Tableau X, XI) **(2, 3, 4,6)**

Risque IPSS	Nombre de patients	%
Faible	04	17,3
Intermediaire1	07	30,4
Intermédiaire 2	08	34,7
Haut	04	17,3

Tableau X : Risque IPSS

Risque IPSS-R	Nombre de patients	%
Très Faible	01	04,4
Faible	04	17,4
Intermédiaire	06	26
Très élevé	12	52,2

Tableau XI : Risque IPSS-R

Nous avons aussi stratifié nos patients selon le risque WPSS en tenant compte des besoins transfusionnels, du caryotype et du type de SMD, 34,6% sont classés en faible risque, 60,8% en haut risque et 4,3% en risque intermédiaire (Tableau XII)

Nous avons aussi évalué les comorbidités de nos patients selon le risque de charlson (Tableau XIII)

Risque WPSS	Nombre de patients	%
Très Faible	04	17,3
Faible	04	17,3
Intermédiaire	01	04,3
Haut	07	30,4
Très haut	07	30,4

Tableau XII : Risque WPSS

Score de comorbidités	Nombre de patients	%
Faible	10	43,4
Intermédiaire	10	43,4
Haut	03	13

Tableau XIII : Score de comorbidités

Pour le traitement : le traitement symptomatique a dominé la prise en charge chez les 100% de nos patients, et que seulement 50 % ont bénéficié d'un traitement spécifique. (Tableau XIV)

Pour le devenir des patients : une transformation en leucémie a été observée chez 14 /23 patients (60,8%) dont 4 faibles risques et 10 hauts risques. 74% (n = 17) des patients sont décédés et 26% (n = 6) des patients sont encore vivants.

Nous avons analysé les causes de décès selon le risque pronostique, 35,2% des faibles risques sont décédés par comorbidités, 64,7% des hauts risques et 6% des faibles risques sont décédés par transformation.

Pour les vivants : 83% des vivants sont de faible risque et 17% sont de haut risque (Tableau XV)

Le traitement symptomatique	Nombres de patients
Le support transfusionnel	Chez 20 patients à raison de 1 à 2 culots chaque 2 à 6 semaines
La chélation (Deferroxamine)	Chez 6 patients après un taux de ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml et ayant reçu plus de 20 culots /an.
Les agents stimulateurs de l'érythropoïèse (EPO)	Chez les 10 patients de faibles risques, soldés tous d'un échec thérapeutique
Danatrol	Chez un patient
Le traitement spécifique	Surtout chez les patients après échec au traitement symptomatique
Faibles risque et intermédiaire	
Les immunomodulateurs (Lenalidomide)	09 patients avec une del5q isolée de faible risque ou intermédiaire 1 ont reçu du lenalidomide à la dose de 10 mg/j pendant 21 jours /mois, soldés de 7 RHC, une rémission cytogénétique partielle et 2 échecs
Les hauts risques	
- Aracytine faible dose 3+7	Chez un patient soldé d'un échec
- Les Hypométhylants (AZACITIDINE)	Chez un patient soldé d'un échec
	10 patients ont reçu de l'Azacitidine dont 5 pts en deuxième ligne après rechute au lenalidomide à la dose de 75 mg/m ² , soldés de 2 RHC obtenues
Greffe de moelle osseuse	Indiquée chez 02 patients : AREB avec une del (5)(q31.1) complexe après échec au Lenalidomide

Tableau XIV : La prise en charge des MDS avec une del 5 q(9,10)

Analyse des décès	Risque	Nombre de patients
Par comorbidités	Faibles risques	06 (35,2%)
Par transformation	Faible risque	01
	Hauts risques (complexes : AREB)	10 (64,7%)
Analyse des vivants	Faible risque	05 dont 3 en RHC sous Lenalidomide et 2 échecs
	Haut risque	01 en RHC sous Azacitidine

Tableau XV : Analyse des décès et des vivants selon la cause et le risque pronostique

Pour les survies : la médiane de survie globale (SG) était de 23 mois et la survie sans progression (SSP) de 15 mois. Nous avons aussi analysé les survies selon les risques IPSS et IPSS-R

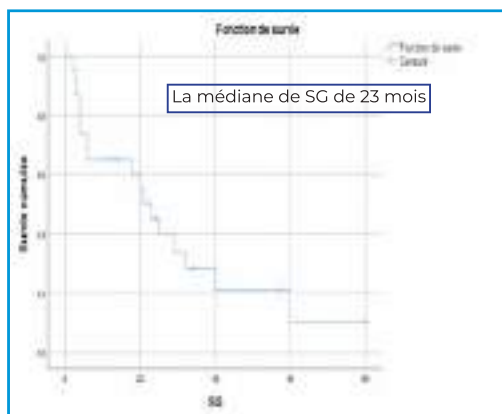


Figure 1 : Survie globale

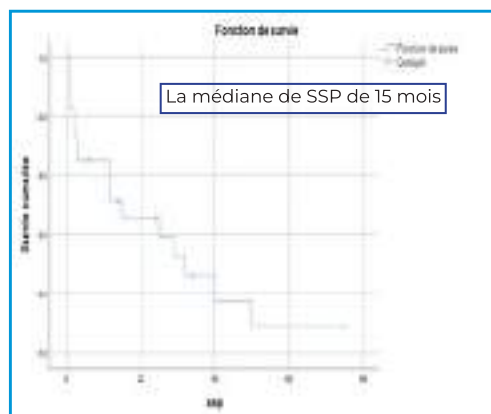


Figure 2 : Survie sans progression

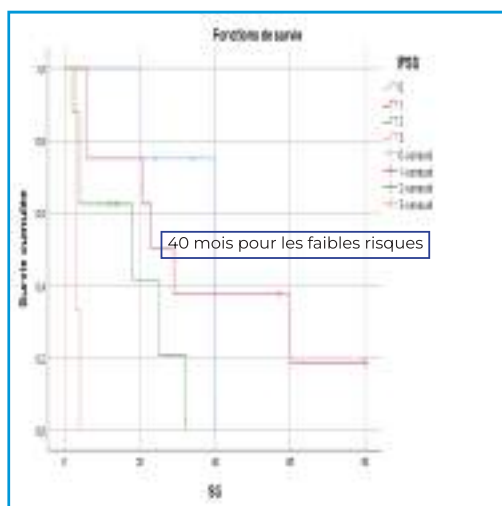


Figure 3 : SG selon IPSS

F	40 M
Int1	23 M
Int 2	18M
H	3 M

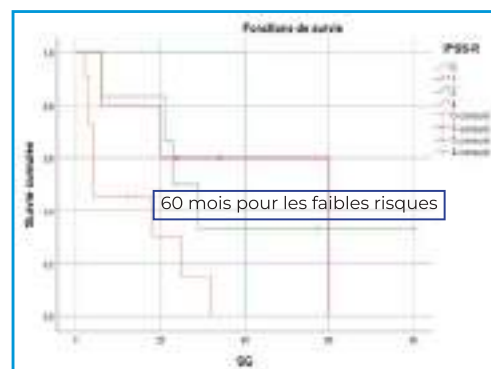


Figure 4 : SG selon IPSS-R

Très F	40 M
F	60 M
Int	23 M
Très E	4 M

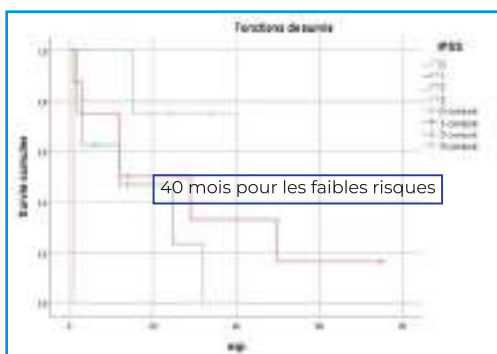


Figure 5 : SSP selon IPSS

F	40 M
Int1	12 M
Int 2	12 M
H	1 M

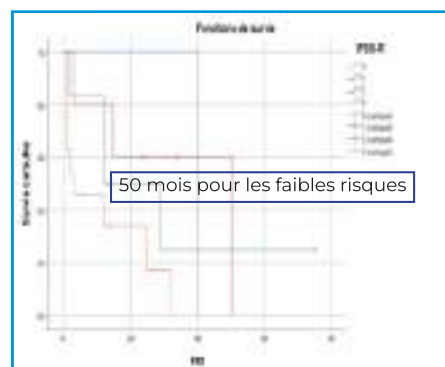


Figure 6 : SSP selon IPSS-R

Très F	40 M
F	50 M
Int	12M
Très E	3 M

COMMENTAIRES : La del 5q /-5 a représenté 23 % dans notre cohorte, vs 20% selon la série de (Eclache V) (1,6). Elle était isolée, avec une prédominance féminine, un taux de blastes inférieur à 5% chez 30,4 %, dans un contexte d'anémie macrocytaire arégénérative, une lignée leucocytaire normale, un taux de plaquette normal ; une dysmegacaryopoïèse typique : méga monolobés, ce qui a contribué au diagnostic de SMD avec une del 5q-, de bon pronostic, une évolution rare en leucémie aiguë myéloïde et une survie prolongée. (Figure 7,8)

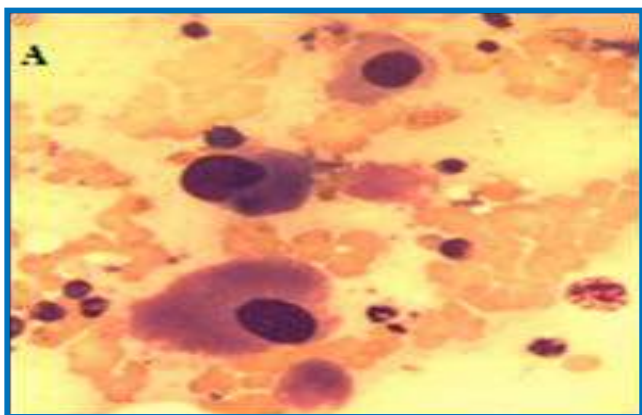


Figure 7 : image de mégacaryocytes (Image : myélogramme : CAC Blida)

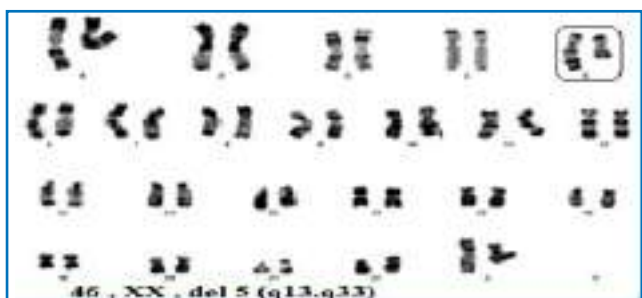


Image : Pr Taoussi CAC Blida)

Figure 8 : image de caryotype sur une del 5q monolobés sur un myélogramme isolée

Elle était associée, avec un taux de blastes > 5% < 20% chez 13 patients soit (56,5%), ce qui a contribué au diagnostic d'AREB et un pronostic plus défavorable.

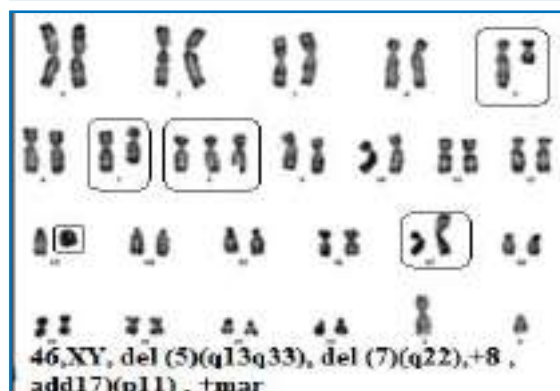
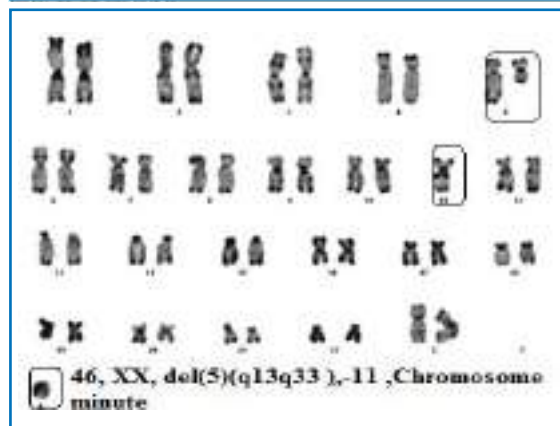
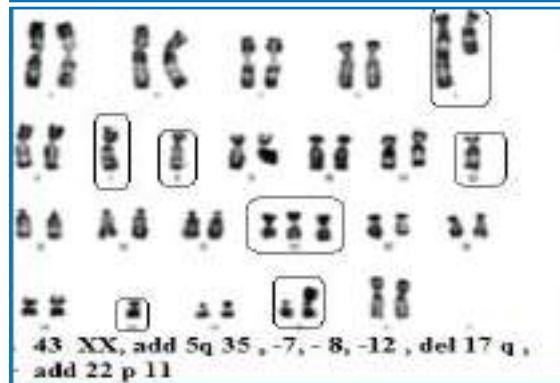
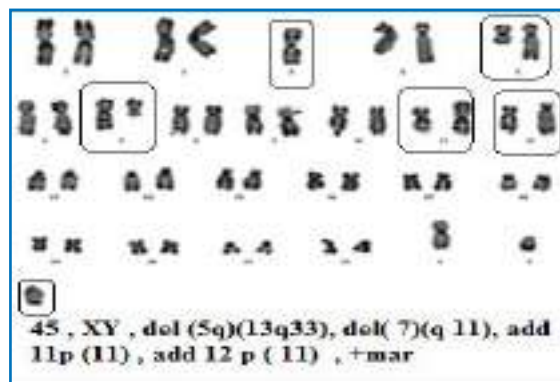


Figure 9 : image de caryotype d'une del 5q complexe

Conclusion :

Notre cohorte confirme la présence de deux entités différentes en terme de pronostic et de survie dans la del 5 q ; le syndrome 5q- indolent, avec un faible risque de transformation 17% VS 10%, en absence d'une del p53 initialement dans un délai de 50 mois, dont le décès est lié le plus souvent aux comorbidités.

Les SMD avec excès de blastes, la del (5q) est complexe de pronostic défavorable, avec 83,4 % de risque de transformation et un impact négatif sur la survie, puisque 74% des patients sont décédés ; nos résultats s'ajoutent aux données de la littérature **(1,6)**

D'autres facteurs pronostiques doivent être pris en compte, comme les mutations génétiques spécialement la mutation p53 qui est mise en évidence par la biologie moléculaire, associée ou non à la délétion du bras court du chromosome 17 (del 17 p), dont les études les plus récentes ont montré une forte association entre la mutation de p53 et les anomalies du chromosome 5, ainsi une modification du pronostic de celle-ci, d'un risque favorable vers un risque élevé de transformation et de résistance aux traitements. **(6,7,9 ,10)**

Références :

1. Eclache V. Cytogénétique des myélodysplasies et classifications
2. Greenberg, et al. . score international IPSS. Blood 1997 .89 : 2079-88
3. Greenberg P L, et al. Revised International Pronostic Scoring System (IPSS-R) developed by the International Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM) Symposium I international des MDS (ISMD) December 2011
4. Greenberg P L, et al. Revised International Pronostic Scoring System (IPSS-R) Blood 2012; 3: 420-489
5. Fenaux P, et al. Les S syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Hématologie, volume 12, mai 2012
6. Hass D, et al. New Insights into the pronostic of caryotype¹ in MDS and correlation with subtypes: evidence from a dataset of 2124 patient's impact. Blood 2012 ; 4 :1008-1015
7. Sachanz, et al. New comprehensive Cytogenetic Scoring System for primary Myelodysplastic International (MDS) and Oligopolistic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived from an International Database Mergen . J Clin Oncol 2012 ; 774-776
8. Arber D .A, Orazi A, Hasserjian R, et al The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016,127 : 2391-2405.
9. Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, et al. Hypomethylating therapy in patients with AML and high-risk MDS and chromosome 5 and 7 abnormalities is associated with an improved outcome compared to conventional chemotherapy. ASH Annual Meeting Abstracts 2008; 112:2955.
10. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006;355:1456-65.

Résultats d'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) réalisées chez 34 patients atteints de syndromes myélodysplasiques

S. Akhrouf; M. Benakli; A. Talbi; I. Abderrahim; F. Mehdid; R. Belhadji; N. Rahmoun; M. Baazizi; D. Ait ouali; H. Bouarab; S. Zerkout; F. Louar; R. Benouatas; RM. Hamladji; R. Ahmed Nacer

Centre Pierre et Marie Curie- Service Hématologie – Greffe de Moelle Osseuse – Alger

INTRODUCTION :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales de cellules souches pluri-potentes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche, et une dysplasie sanguine et médullaire. Les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde et constituent les plus fréquents des états préleucémiques de l'adulte.

Les SMD représentent un groupe hétérogène d'hémopathies dont les risques de décès et de transformation en leucémie aiguë myéloblastique, définis par le score IPSS, sont variables, de quelques mois, à plusieurs années pour les SMD à faible risque qui ne constituent pas une indication à l'allogreffe.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est à ce jour le seul traitement curateur pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) à risque. Les SMD affectent essentiellement les sujets âgés après 50 ans (âge médian 65 ans), âge au-delà duquel la mortalité précoce de l'allogreffe (essentiellement liée à la réaction du greffon contre l'hôte d'une part, et à la toxicité du conditionnement d'autre part) est particulièrement élevée. Jusqu'à la fin des années 1990, les patients âgés de plus de 55 ans n'étaient qu'exceptionnellement proposés à l'allogreffe conventionnelle du fait de cette mortalité précoce qui pouvait atteindre 30 – 40% dans les 3 mois qui suivaient la greffe. L'amélioration de la qualité des soins (supportive care) et l'avènement récent des techniques de greffes à conditionnements dit atténués (ou à toxicité réduite) ont permis de réduire cette mortalité

précoce et ainsi de proposer des greffes à des patients plus âgés. Cependant, seuls 25% des patients atteints de SMD sont âgés de moins de 60 ans, ce qui limite les indications d'allogreffe à un faible pourcentage de la population, quel que soit le type de conditionnement envisagé. L'extension des indications à des patients âgés de plus de 60 ans dépend de l'existence ou non de pathologies associées (comorbidités et état général du patient) (1, 2, 3).

MATERIEL ET METHODES :

Cette étude est rétrospective et monocentrique sur une période de 18 ans (Mai 2001 à Mars 2019). Durant cette période, 34 patients (pts) atteints de SMD ont bénéficié d'une allogreffe de CSH. Trente et un patients ont été greffés à partir d'un donneur géno-identique (91,2%) et 3 patients (8,8%) à partir d'un donneur haplo-identique.

L'âge médian des patients est de 36 ans (allant de 4 à 58 ans) dont 3 enfants. Il s'agit de 20 pts de sexe masculin et de 14 de sexe féminin représentant un sex-ratio (H/F) de 1,42. Tous les patients présentaient un statut de performans inférieur à 2.

Le statut maladie (tableau I), selon la classification des SMD (WHO 2016), est : SMD avec dysplasie unilignée = 4 pts (12%) dont 2 avec ring sidéroblastes et 1 avec del 5q- et SMD avec dysplasie multilignée = 30 pts (88%) dont avec excès de blastes = 16pts (excès de blaste-1 : 7 pts, excès de blaste-2 : 9 pts).

Type de SMD	Nombre	%
SMD avec dysplasie unilignée	04	12
• avec ring sidéroblastes	02	
• avec del 5q isolée (réfractaire au Revlimid)	01	
SMD avec dysplasie multilignée :	30	88
• sans excès de blastes	14	
• excès de blastes-1	7	
• excès de blastes-2	9	

Tableau I : Le statut maladie pré greffe des pts selon la classification OMS 2016

Les scores IPSS ou IPSS-R n'ont pu être établis en raison de l'absence de cytogénétique pour 33 patients.

Les traitements reçus, par les patients avant greffe sont les suivants (tableau II) : Ciclosporine (07 pts), Erythropoïétine (7 pts), Danazol (3 pts), Lenalidomide (2 pts dont celui présentant une del 5q-), Azacytidine (1 pt), Rituximab (1 pt) et Aracytine (1pt).

Traitement	Nbre pts	Traitement	Nbre pts
Ciclosporine	07	EPO	07
Danzol	03	Revlimid	02
Azacytidine	01	Aracytine	01
Rituximab	01		

Tableau II : Les traitements reçus avant la greffe

Trente-trois pts (97%) avaient une dépendance transfusionnelle avant greffe avec une moyenne de 32 culots globulaires par patient (allant de 3 à 135).

Le délai médian entre le diagnostic et la greffe est de 11 mois (2-81).

Tous les patients ont reçu un conditionnement myéloablatif par chimiothérapie seule à base de Busulfan (tableau III).

Treize patients (38,2%) ont bénéficié d'un conditionnement myéloablatif classique (Tutshka : 7 pts, Santos : 3 pts et protocole Haplo : 3 pts) et 21 pts (61,8%) d'un conditionnement à toxicité réduite associant Fludarabine et Busulfan (RIC).

<p>MAC classique: (chambre à flux laminaire):n=13</p>	<p>TUTSHKA: 07 - Busilvex 12,8 mg/kg - Cyclophosphamide 120mg/m²</p> <p>SANTOS: 03 - Busilvex 12,8 mg/kg - Cyclophosphamide 200mg/m²</p> <p>Haplo protocole chinois et TBF: 03</p>
<p>MAC à Toxicité réduite: (secteur protégé):n=21</p>	<p>FLU-BU4: - Fludarabine 200 mg/m² - Busilvex 12,8mg/kg</p>

Tableau III: Les conditionnements

La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) a consisté à :

- L'association Ciclosporine et Méthotrexate selon le protocole seattle court : 31 pts dont 10 pts ont reçu du sérum anti lymphocytaire
- L'association Ciclosporine et Mycophénolate mofétil post greffe Haplo-identique: 3 pts dont Endoxan post greffe chez 2 pts

Tous les pts ont reçu des cellules souches périphériques (CSP) après mobilisation par G-CSF seul à la dose de 10 µg/kg/j. Le taux médian de cellules CD34+ injecté est de 7,62.10⁶/kg (allant de 3,18 à 19,9). Un patient a reçu en plus du greffon CSP un greffon médullaire correspondant à la greffe Haplo-identique selon le protocole chinois.

Au 31 Juillet 2021, le suivi médian post greffe est de 110 mois (28 - 214)

RESULTATS :

L'aplasie post conditionnement a été constatée chez les 34 pts (100%) d'une durée médiane de 14 jours (7 – 31). Le délai de sortie d'aplasie pour un taux de PN > 0,5.10⁹/l et de 14 jours (11 – 25) et pour un taux de Plaquettes > 20.10⁹/l est de 13 jours (9 – 35).

Durant la période de l'aplasie un support transfusionnel a été nécessaire en culot globulaire (CG) pour 30 pts (88%) avec une moyenne de 8,7 CG/pts (3-37) et en culot plaquettaire pour 31 pts (91%) avec une moyenne de 6,6 unités/pts (1-31) (Tableau IV).

	Nombre (%)	Moyenne/pt	extrêmes
CG	30 pts (88%)	8,7/pt	3 – 37
CUP	31 pts (91%)	6,6/pt	1 – 31

Tableau IV : Support transfusionnel durant l'aplasie

Aucun rejet du greffon, primaire ou secondaire, n'a été observé. Huit patients (23,5%) sont décédés précocement (infections : 6, MVO : 1 et troubles métaboliques : 1), les principales complications non infectieuses observées durant le suivi (tableau V) sont une maladie veino occlusive (MVO) chez 3 pts (8,8%), une GVH aiguë chez 8/26 pts (30,7%) tous de grade II – IV ; une GVH chronique chez 11/20 pts évaluables (55%) dont 5 extensives (25%) et 6 non extensives. La réactivation virale est survenue chez 8/26 pts (30,7%).

La rechute de la maladie a été observée chez 3/26 pts évaluables (11,5%) dans un délai de 4, 20 et 72 mois respectivement.

Complication	Evaluables	atteints	Délai de survenue (mois)	%
Décès précoces	34	08	01	23,5
MVO	34	03		8,8
Grade modéré		02	01	
Grade sévère		01	01	
Non prise	26	00		00
GVH aiguë	26	08		30,7
grade I		00		
grade II-IV		08	2,4 (1-5)	
GVH chronique	20	11		55
extensive		05	6 (3-8)	25
non extensive		06	11,7 (4-36)	
Réactivation CMV	26	08	2 (1-6)	30,7
RECHUTE	26	03	4 – 20 et 72	11,5

Tableau V : Principales complications post allogreffe

Le devenir des patients :

Au 31 Juillet 2021, le suivi médian est de 110 mois (28-214).

Après un suivi médian de 110 mois, 15 pts (44%) sont vivants dont 14 pts en rémission complète et 1 patient en rechute sous Azacytidine. Dix-neuf (56%) patients sont décédés dont 18 pts (53%) de complications liées à la procédure (TRM) et un pt après rechute de la maladie. Les causes de décès liées à la TRM sont : 6 infections précoces, 1 MVO, 4 GVHa, 1 Micro angiopathie thrombotique (MAT), 1 GVHc, 2 troubles métaboliques et 3 infections tardives (pneumopathie et hépatite fulminante).

Causes de décès	Nombre	Délai (mois)	%
Décès dus à la procédure (TRM) :	18		53
- Infections précoces	06	1	
- MVO	01	1	
- GVHA	04	2	
- GVHC	01	47	
- Pneumopathie	02	12	
- Troubles métaboliques	02	1-2	
- MAT	01	2	
- Hépatite fulminante	01	7	
Décès dus à la rechute	01	5	03

Tableau VI: causes de décès (TRM et rechute)

La survie actuarielle globale (SG) est de 43,7 % (figure 1).

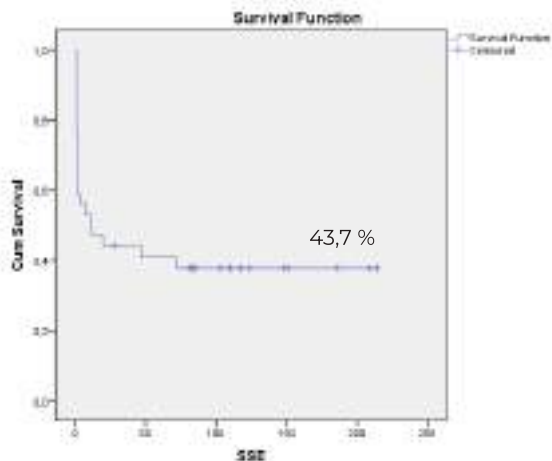


Figure 1 : SURVIE GLOBALE (SG)

La survie sans évènement (SSE) de 37,8 % (figure 2).

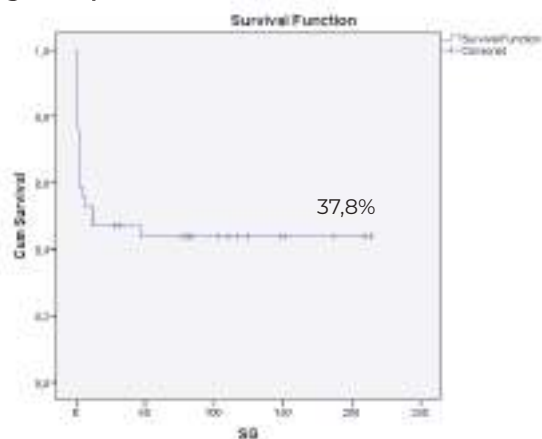


Figure 2 : SURVIE SANS RECHUTE (SSE)

La survie sans GVH et sans rechute (GRFS) reflétant une bonne qualité de vie, est de 29,1% soit un tiers des patients.

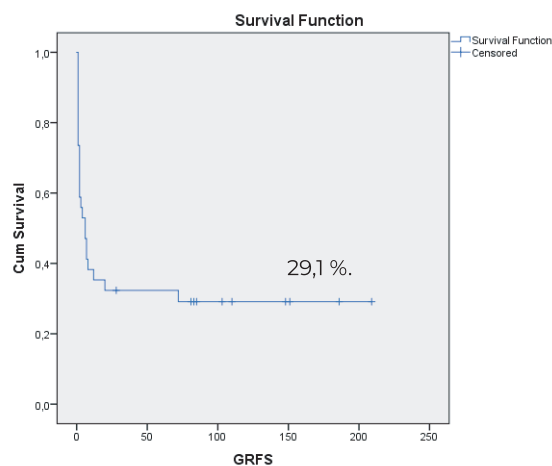


Figure 3 : SURVIE SANS GVH ET SANS RECHUTE (GRFS)

La SG dans le groupe avec conditionnement à toxicité réduite (FB4) semble meilleure à 47,6% vs 37% dans le groupe du conditionnement myéloablatif incluant les greffes haplo-identiques mais sans différence statistiquement significative (P 0,6) (figure 4).

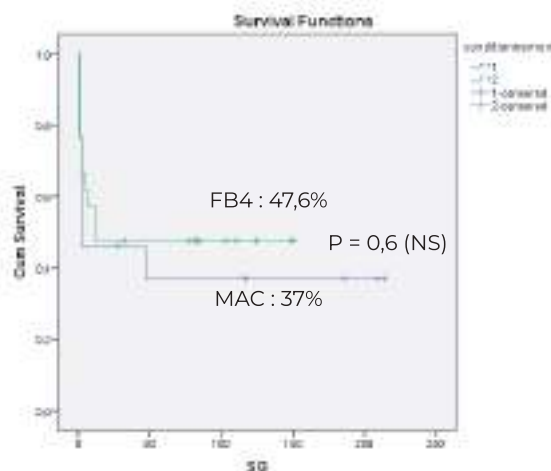


Figure 4 : Les survies en fonction du type de conditionnement

L'utilisation du SAL dans la prophylaxie de la GVH semble améliorer la SG : 50% vs 41,2% sans différence significative (P 0,48) (figure 5).

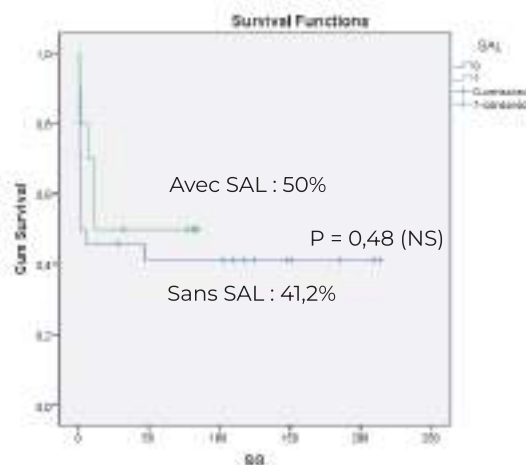


Figure 5 : Les survies en fonction de l'utilisation ou non du SAL

Discussion :

L'allogreffe reste le seul traitement à visée curatrice des SMD avec des rémissions prolongées à long terme de 40% (4).

L'allogreffe peut être discutée dans les SMD-LR (low risk), chez les sujets fit, en cas d'échec des autres traitements ou de l'existence de caractéristiques cytogénétiques de mauvais risque, d'une augmentation de la blastose, de cytopénies mettant en jeu le pronostic vital ou de dépendance transfusionnelle. Dans les SMD dont l'IPSS est intermédiaire-2 et haut risque ou IPSS-R supérieur à 4,5 (5), l'allogreffe reste une indication formelle quand les conditions sont réunies (âge, comorbidités, disponibilité d'un donneur).

Dans notre série, tous les patients des adultes jeunes avec un âge médian de 36 ans (allant de 4 à 58 ans) et fit. La disponibilité d'un donneur géno-identique pour 31 patients (91,2%) et d'un donneur haplo-identique chez 3 patients (8,8%). Par contre, la cytogénétique n'a été disponible que chez un patient qui a présenté une anomalie 5q-. Quatre patients, présentant un SMD unilinéaire, ont été considérés comme SMD-LR (tableau I) dont une anémie réfractaire (AR) chez 3 pts dont 2 avec ring sidéroblastes et une AR avec del 5q- : l'indication de l'allogreffe a été posée chez ces 4 patients, sur la dépendance transfusionnelle avec échec du traitement par érythropoïétine pour les 4 patients et échec au traitement par Lénalidomine chez le patient présentant la del 5q-. Trente patients, présentant un SMD avec dysplasie multilignée, ont été considérés comme SMD à haut risque : l'indication de l'allogreffe a été posée sur la dépendance transfusionnelle seule chez 14 patients et d'un excès de blaste chez 16 patients (tableau I). La comparaison de notre étude avec les données de la littérature reste difficile en raison d'une part, de l'inclusion dans les séries de la littérature de donneurs apparentés et non apparentés et d'autre part, la prise en compte de la cytogénétique pour les scores IPSS et IPSS-R pour l'indication à l'allogreffe.

Dans notre étude, la survie globale est 43,7% et la survie sans événement de 37,8% ce qui rejoint l'étude de De Witte T et al (4).

Le taux de GVHc, dans notre série, reste élevé (55%). L'adjonction récente du sérum anti lymphocytaire (SAL) semble améliorer la survie (50% versus 41,2%, p=0,48) : l'absence de différence significative statistique peut être en rapport avec le faible échantillonnage. L'adjonction du SAL n'a pas eu de répercussion sur le taux de rechute. De même, le conditionnement FB4 (myéloablatif à toxicité réduite) semble meilleur (47,6% vs 37%, p= 0,6) que les autres conditionnements myéloablatifs (Tutshka et Santos).

La comparaison avec les autres séries de la littérature qui incluent, contrairement à notre étude de 34 patients, de grande cohorte (tableau VII : J. Sierra de l'IBMTR= 452 allogreffes géno-identiques, une étude de C. Michel = 79 pts en greffe géno-identiques et une grande cohorte de l'EBMT avec 1059 allogreffes géno-identiques et non apparentés) (6, 7, 8) montre que nos résultats ne sont pas inférieurs en termes de survie globale, survie sans événement et de GRFS (un tiers de nos patients sont vivants avec une bonne qualité de vie. Par contre la TRM de notre série semble supérieure et le taux de rechute moindre.

	Nombre pts	GVHa II-IV	GVHc	SG	SSE	GRFS	TRM	RECHUTE
J. Sierra Blood 2002 (6) 3 ans	452	36%	42%	42%	40%		37%	23%
C. Michel BMT 2023 (7)	79	21,5%	32%	26% 3 ans	21,2%	13,5%	21,3%	57,4%
N. Gagelmann Haematologica 2019 Cohort EBMT (8)	1059			38,6% 5 ans	33,5% 5 ans			
Notre série 10 ans	34	30,7%	55%	43,7%	37,8%	29,1%	53%	11,5%

Tableau VII : comparaison avec les données de la littérature

Conclusion :

Les SMD étant des maladies clonales évoluant potentiellement d'un stade à un autre avec risque d'évolution vers une leucémie aiguë myéloblastique [LAM].

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permet une survie aux alentours de 40% avec cependant un tiers de patients vivant avec une bonne qualité de vie.

En raison du risque de morbi-mortalité post allogreffe, l'indication de l'allogreffe doit être réfléchi régulièrement au cours du suivi du patient. Les SMD de bas risque selon l'IPSS ne sont habituellement pas considérés comme des indications de greffe, sous réserve d'une cytogénétique ou biologie moléculaire défavorable ou contexte particulier (SMD post aplasie ou secondaire, patient particulièrement jeune, augmentation de la blastose, cytopénies mettant en jeu le pronostic vital, lourde dépendance transfusionnelle). Par contre l'allogreffe est une option thérapeutique majeure pour les SMD de haut risque. L'amélioration des classifications pronostiques, notamment via l'intégration de critères cytogénétiques et moléculaires permet de définir plus précisément les patients pouvant bénéficier au mieux de ce traitement.

La limite d'âge à l'allogreffe se décale progressivement vers des sujets plus âgés grâce à l'avènement des conditionnements atténués et à l'amélioration des complications post allogreffe, faisant bénéficier du traitement un plus grand nombre de patients dans cette maladie qui affecte des sujets de plus de 60 ans dans 75 % des cas.

L'optimisation des techniques d'allogreffe concernant le choix du donneur, le conditionnement, et d'éventuelles thérapies post-allogreffe préventives de la rechute pourraient améliorer la survie de ces patients.

Références

1. M. Robin*, L. Adès**, Place de l'allogreffe dans le traitement des syndromes myélodysplasiques, Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. XII - n° 1 - janvier-février 2017
2. Marie ROBIN, Allogreffe de moelle et syndromes myélodysplasiques, Horizons Hémato // Juillet / Août / Septembre 2013 // Volume 03 // Numéro 03
3. W. Saber, M. Horowitz, Transplantation for myelodysplastic syndromes : Who, When, and which conditioning regimens, Hematology 2016, 478-484

4. De Witte T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML : recommandations from an international expert panel, Blood. 2017 ; 129 : 1753-62
5. D Fiipp Z et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the management of Myelodysplastic Syndrome : an evidence-based review from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy Committee on practice guidelines. Transpl Cell The. 2023 ; 29 (2) : 71-81
6. J. Sierra et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia, Blood, 2002 Sep 15;100(6):1997-2004.
7. C. Michel et al. Outcome after allogeneic stem cell transplantation with haploidentical versus HLA-matched donors in patients with higher-risk MDS, Bone Marrow Transplantation, Février 2023
8. N. Gagelmann et al. Optimized EBMT transplant-specific risk score in myelodysplastic syndromes after allogeneic stem-cell transplantation, Haematologica 2019, volume 104 (5) : 929-936

ACTUALITES DE LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

Mohammed-Amine BEKADJA

INTRODUCTION :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) re présentent un certain nombre d'entités nosolo- giques pathologiques, situées au carrefour des aplasies médullaires, de l'hémoglobinurie noc- turne paroxystique (HPN), des leucémies aigües myéloïdes ainsi que des syndromes myéloprolifé- ratifs NPM [1].

La fréquence, ainsi que l'incidence des SMD sont en progression permanente, et ce, au regard du vieillissement de la population et de l'augmen- tation de l'espérance de vie à la naissance. Ainsi l'in- cidence des SMD en Europe est de 9,3/100.000 ha- bitants [2], celle aux US, de 8,6/100.000 habitants [3] et celle en Algérie de 0,38/100.000 habitants [4-5].

Le diagnostic des SMD repose essentiellement, sur la biologie cellulaire (frottis de sang et de moelle osseuse), la coloration de Perls, la cytogénétique (en particulier la FISH) et la biologie moléculaire. Il n'existe pas de spécificités cliniques particulières [6].

La physiopathologie des SMD est sans cesse remise en cause, et ce en fonction des avancées de la biotechnologie, qui a permis de mettre en évidence, de nouvelles anomalies cytogénétiques, moléculaires ainsi que des altérations des voies de signalisation au niveau des cellules souches patho- logiques [7].

Ainsi la définition des SMD est liée aux avan- cées de la physiopathologie, dont l'aboutissement est la mise en place de classifications nombreuses, témoignant de la complexité des formes patholo- giques et nosologiques (FAB, OMS 2008-2016) [8-9-10].

Par ailleurs, dans un but thérapeutique, il existe également au cours des SMD, de nombreuses clas- sifications pronostiques, sans cesse actualisées, aussi bien au diagnostic (statiques), comme l'IPSS [11], le R-IPSS [12], ou l'IPSS-Moléculaire [13], ou bien dynamiques, tenant compte du régime transfu- sionnel au cours du traitement.

ACTUALISATION DE LA DEFINITION DES SMD EN 2024 :

Les SMD sont un néoplasme myéloïde, car- actérisé par une prolifération clonale de cellules hématopoïétiques (CSH) et de progéniteurs, asso-

ciée à des anomalies génétiques récurrentes, une myélodysplasie et une hématopoïèse inefficace, associant une (ou plusieurs) cytopénie périphé- rique, et un risque élevé d'évolution vers une LAM.

Il existe deux types des SMD, primitifs et secondaires. Nous développerons dans ce travail les SMD primitifs, de loin les plus fréquents et les plus complexes. Selon leurs descriptions cytol- ogiques, cytogénétiques et moléculaires, on défi- nit actuellement quatre types de SMD, dénom- més cytopénie idiopathique de signification incertaine (ICUS), hématopoïèse clonale de poten- tiel indéterminé (CHIP), dysplasie idiopathique de signification inconnue (IDUS), et cytopénie clonale de signification incertaine (CCUS), repré- sentés au niveau du tableau ci-dessous (Table 1).

Table 1. Definition of ICUS, IDUS, CHIP and CCUS ^{1,2,3}	
Characteristics	
ICUS	<ul style="list-style-type: none"> Mild cytopaenia for at least 4 months (haemoglobin <11.0 g/dl, neutropoena <1500/µl and/or thrombo- cytopaenia <100 000/µl) No or only mild (<10%) marrow dysplasia Marrow blasts <5% No clonal cytogenetic or molecular markers Exclusion of other diseases
IDUS	<ul style="list-style-type: none"> No significant cytopaenia (i.e. haemoglobin ≥11 g/dl, neutrophils ≥1500/µl and platelets ≥100 000/µl) Marked dysplasia in >10% of neutrophilic and/or erythroid and/or megakaryocytes lineages Marrow blasts <5% No clonal cytogenetic or molecular markers
CHIP	<ul style="list-style-type: none"> No significant cytopaenia No or only mild (<10%) dysplasia Marrow blasts <5% Presence of one or more MDS-related mutation(s) Clonality defined by mutation of myeloid disorder asso- ciated genes (including particularly DNMT3A, ASXL1, TET2, JAK2 and TP53 genes), with a VAF of between 2% and 30%
CCUS	<ul style="list-style-type: none"> Cytopaenia for at least 4 months (haemoglobin <11.0 g/dl and/or neutropoena <1500/µl and/or thrombo- cytopaenia <100 000/µl) No or only mild (<10%) marrow dysplasia Marrow blasts <5% Presence of one or more MDS-related mutation(s) Clonality defined by mutation of myeloid disorder asso- ciated genes (including particularly DNMT3A, ASXL1, TET2, JAK2 and TP53 genes), with a VAF of between 2% and 30%

CCUS, clonal cytopaenias of uncertain significance; CHIP, clonal haematopoiesis of indeterminate potential; ICUS, idiopathic cytopaenias of uncertain significance; IDUS, idiopathic dysplasia of unknown significance; MDS, myelodysplastic syndromes; VAF, variant allele frequency.

Tableau 1 : Définitions des différents types de SMD (ICUS, IDUS, CHIP, CCUS).

DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES ACTUELLES DES SMD [14-15]:

Les syndromes myélodysplasiques ré- sultent de la croissance et de la propagation d'un clone de cellules hématopoïétiques, mutées so- matiquement et évoluant fréquemment vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM). Différentes

phases, correspondant à des tableaux cliniques distincts, peuvent être identifiées dans ce processus.

La première phase correspond à la croissance d'un clone somatiquement muté. Une mutation motrice initiatrice se produit dans les cellules souches hématopoïétiques, générant un clone local, composé de cellules souches mutantes et de cellules progénitrices et précurseurs hématopoïétiques anormaux.

La deuxième phase (CHIP) est caractérisée par la migration de cellules souches mutantes et la propagation de l'hématopoïèse clonale. Au fil du temps, les cellules souches mutantes migrent dans le sang périphérique et s'installent dans d'autres sites de la moelle osseuse, formant des clones locaux. Lorsque les cellules hématopoïétiques porteuses de la mutation somatique représentent au moins 4 % de toutes les cellules de la moelle osseuse (correspondant à une fréquence d'allèle variable d'au moins 2 % pour la mutation), la maladie est alors définie comme CHIP. Contrairement aux patients atteints de SMD, la plupart des patients atteints de CHIP sont porteurs d'une mutation somatique dans un gène régulateur épigénétique (*DNMT3A*, *TET2*, ou *ASXL1*) et seule une minorité présente une mutation dans un gène spliceosome (*SF3B1*, *SRSF2* ou *U2AF1*). Ceci est cohérent avec l'hypothèse selon laquelle les personnes présentant une mutation du spliceosome, ont une progression plus rapide vers les SMD ou la cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS), alors que celles présentant une mutation dans un régulateur épigénétique, peuvent rester stables dans la phase CHIP pendant des années. Les personnes atteintes de CHIP liée au traitement, présentent fréquemment une mutation dans *TP53* ou *PPM1D*.

La troisième phase (SMD ou CCUS) est caractérisée par une dominance clonale. L'hématopoïèse clonale s'étend progressivement et finit par devenir dominante dans la moelle osseuse. Ce processus est généralement associé à l'apparition de mutations somatiques supplémentaires ; au début de la maladie clinique, le nombre médian de mutations somatiques est de 2 à 3. En fonction de l'étendue de la dominance clonale, du degré de dysplasie morphologique et de l'absence ou de la présence et du type d'aberrations cytogénétiques, cette affection peut répondre aux critères diagnostiques du SMD ou du CCUS. Pour que la clonalité soit considérée comme cliniquement significative et indicative de CCUS, la fréquence de l'allèle variant de la mutation fondatrice doit être d'au moins 20%.

La quatrième phase (AML secondaire) est caractérisée par une sélection clonale et une

transformation leucémique. L'acquisition de mutations pilotes supplémentaires ou l'émergence de mutations préexistantes conduit à la sélection de sous-clones de cellules hématopoïétiques, dont la capacité de différenciation est de plus en plus altérée. Lorsque la proportion de cellules blastiques atteint 20% ou plus, un diagnostic de LAM secondaire peut être posé.

Par ailleurs, en dehors de ces quatre phases du processus de développement des SMD, il existe des entités nosologiques particulières, dont la physiopathologie est dominée par les anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires récurrentes, devenues par la suite des cibles thérapeutiques. Il s'agit de la délétion du gène *5q*, de la mutation du gène *SF3B1* et de la mutation du gène *SRSF2*.

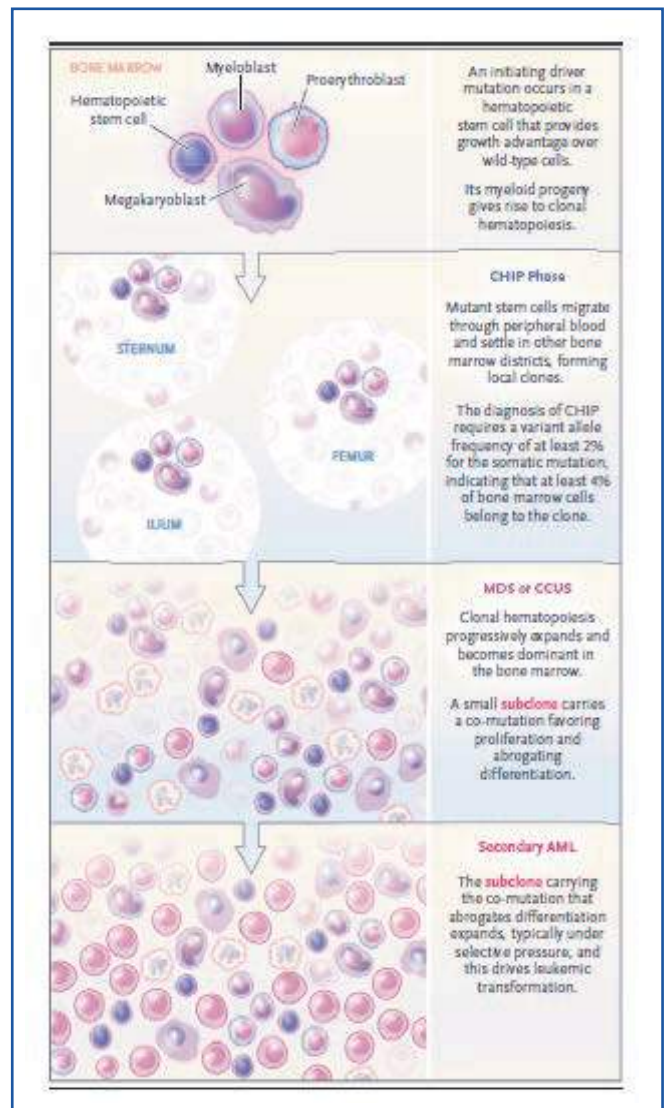


Tableau 2 : Physiopathologie des SMD (Copyright)

Physiopathologie de la del(5q32-5q33) :

Chromosome 5 : délétion hémizygote des gènes cartographiés dans la région délétée et production par haplo insuffisance de leurs transcrits et protéines.

- Gène *CSNK1A1* :
 - ▶ Pathogénèse : Avantages de la condition physique et expansion clonale des cellules souches hématopoïétiques hétérozygotes del (5q).
 - ▶ Implications thérapeutiques : Grâce à l'activation du cœreblon, le lœnalidomide induit la dœgradation de la casœine kinase 1A1. Les cellules clonales n'ont qu'une seule copie de *CSNK1A1* et sont plus sensibles au lœnalidomide que les cellules normales. Le rœsultat est une suppression sœlective du clone del (5q) et une restauration de l'hœmato-poïœse normale.
- Gène *RPS14* :
 - ▶ Activation du systœme immunitaire innœ et de la voie *p53* avec apoptose excessive des globules rouges immatures, production dœfectueuse de globules rouges et anœmie macrocytaire.
- MI R14 5 et MI R14 6A :
 - ▶ Maturation et morphologie anormales (noyau hypolobœ) des mœgacaryocytes avec une augmentation relative de la production de plaquettes.

Physiopathologie du gœne *SF3B1* :

Le spliceosome avec *SF3B1* nœomorphe reconnaît un point de branchement d'ARN aberrant et utilise prœfœrentiellement des sites d'œpissage cryptiques en 3'. Le transcript aberrant est dœgradœ par une dœsintœgration mœdiœe par des non-sens et dont les consœquences sont des gœnes rœgulœs à la baisse, exemples :

- *NF1/PTPN 11* (avantage fitness des cellules souches mutantes)
- *ABCB7/PPOX* : (formation de sidœroblastes en anneau)
- *SEPTIN2* (altœration de la maturation œrythroïde)
- *MAP3K* (hyperactivation de la signalisation *NF-kB*)
- Par ailleurs, le transcript aberrant traduit en une protœine mutante responsable du variant *ERFE* (suppression de la production d'Hœpcidine avec surcharge en fer parenchymateuse).

Physiopathologie du gœne *SRSF2* :

Le spliceosome avec *SRSF2* mutœ, a modifiœ la prœfœrence pour des motifs spœcifiques d'amœlioration d'œpissage exonique. Les transcriptions aberrantes se sont traduites par une protœine mutante et une caspase-8 tronquœe responsable d'une hyperactivation de la signalisation *NF-kB*.

Egalement le transcript aberrant dœgradœ par des exemples de gœnes entraœnant une dœsintœgration non-sens (consœquences) :

- EZH2* (prolifœration clonale de cellules souches mutantes)
- AKAP5* (altœration de la maturation œrythroïde)
- INT53* (blocage de la diffœrenciation myœloïde).
- Par ailleurs, *IDH2* mutœ (isocitrate dœshydrogœnase) entraœne une hypermœthylation de l'ADN et une perturbation de la fonction de *TET2*.

Prœdispositions gœnœtiques des SMD :

Nous avons vu qu'il existait deux types de SMD, les SMD primitifs et les SMD secondaires, par exemple, à la chimiothœrapie, aux facteurs de croissance, à la radiothœrapie, aux autogreffes de cellules souches ou bien aux allogreffes de CSH.

Mais existe-t-il des prœdispositions gœnœtiques des SMD ? L'œtude de Cazzola M, publiœe dans le *NEJM* en 2020 (383 :14) a montrœ l'existence de mutations gœnœtiques de novo uniquement germinales chez 67 (10%) patients identifiœs parmi une cohorte d'œtude de 669 patients prœsentant un SMD [16].

DIAGNOSTIC DES SMD (RECOMMANDATIONS ESMO-2021/WHO ICC 2022) [17-18]:

Le diagnostic positif de SMD repose essentiellement sur les examens biologiques. En effet, les signes cliniques spœcifiques de SMD sont nœgatifs, en dehors de ceux liœs à l'insuffisance mœdullaire gœnœrœe par les cytopœnies, tels que les signes de l'anœmie ou bien ceux d'un syndrome hœmorrhagique ou d'un syndrome infectieux.

En dehors de cette symptomatologie non spœcifique, le diagnostic positif de SMD repose sur la mise en œvidence de signes cytologiques de dysplasie et de dysmorphie des lignœes hœmatopoïœtiques sanguines et mœdullaires. Ainsi, l'analyse du frottis de sang et celui de la moelle osseuse sont indispensables au diagnostic de SMD.

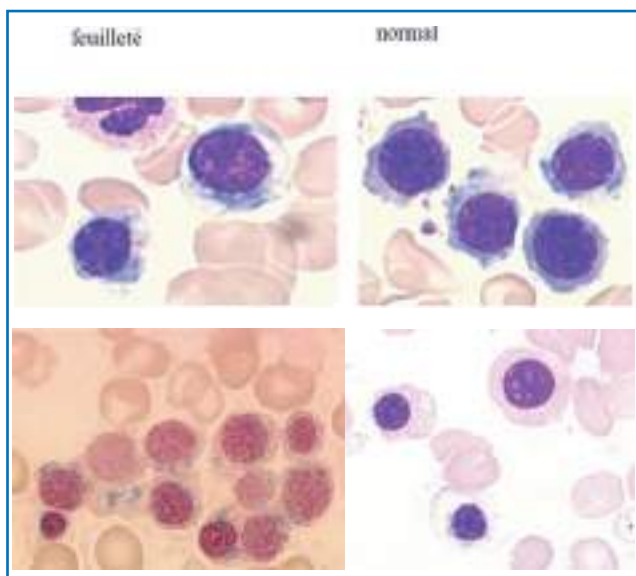
Nous allons dœcrire dans ce chapitre, les caractœristiques morphologiques de dysplasie des diffœrentes lignœes cellulaires au niveau du

frottis de sang et de la moelle osseuse. L'évaluation de la dysplasie est réalisée selon les recommandations de l'OMS qui sont les suivantes :

- ▶ ≥10% de cellules dysplasiques
- ▶ Lignée mégacaryocytaire :
 - au moins 30 mégacaryocytes examinés
- ▶ Lignée érythroblastique et granulocytaire :
 - Compter 200 cellules de la lignée
 - Tous les stades de maturation
- ▶ % de blastes :
 - Compter sur 500 cellules

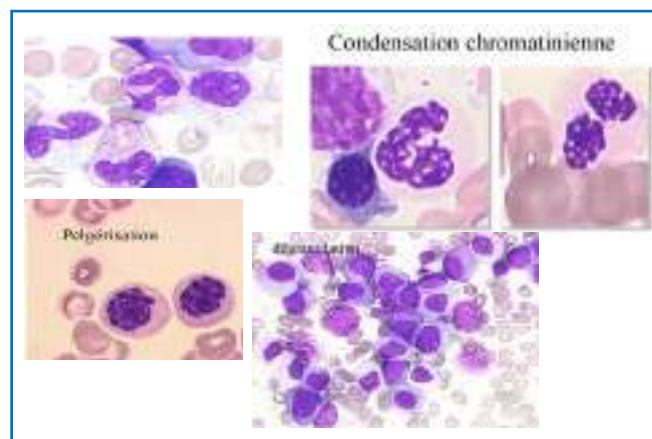
La dysplasie érythrocytaire :

- ▶ Noyau :
 - Multiples, irrégularités
- ▶ Cytoplasme :
 - Feuilleté, lacunaire
 - Inclusions
 - Absence d'anomalies spécifiques
- ▶ Perls ≥ à 15% de Ring-Sidéroblastes



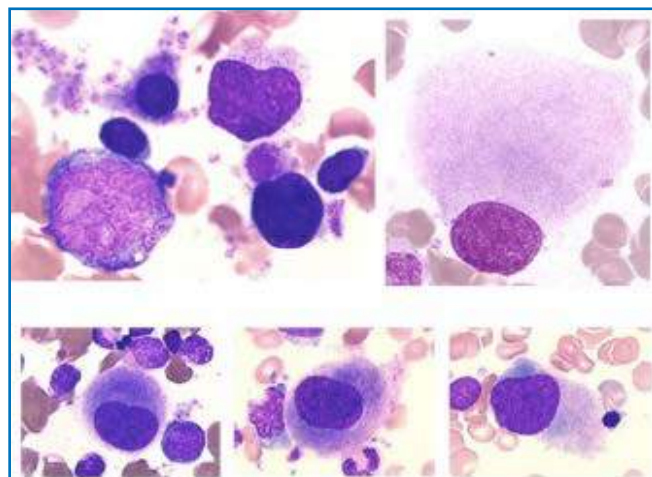
La dysplasie granulocytaire :

- ▶ Noyau :
 - Pelger, hyposégmentation
 - Hypercondensation chromatinienne
 - Lobes anormaux
- ▶ Cytoplasme :
 - Dégranulations, hypogranularité
 - Vacuoles
- ▶ Autres :
 - % de blastes
 - Présence de bâtonnets d'Auer



La dysplasie mégacaryocytaire :

- ▶ Recommandations : ≥30 mégacaryocytes
- Micro mégacaryocytes
- Mégacaryocytes monolobés : aspect 5q- ou non
- Mégacaryocytes multinucléés (bi, tri, multinucléés)
- Anomalies cytoplasmiques :



La leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) :

- ▶ SMP/SMD= Monocytose+ signes de SMD
- ▶ Problèmes :
 - Dysplasie plus ou moins marquée, parfois absente
 - Monocytose :
 - Mais si dégranulation des éléments myéloïdes= difficultés d'identification des monocytes ?
- ▶ Blastes :
 - Promonocytes, monocytes anormaux, monocytes normaux
 - Caryotype normal dans 60 à 80% des cas
 - JAK2 muté dans 2 à 13% des cas.

Cette phase de mise en évidence des anomalies cyto-morphologiques de l'hématopoïèse est suffisante pour établir le diagnostic positif de SMD. Actuellement, les recommandations consensuelles du diagnostic positif recommandent :

- Une FNS, un médullogramme et un caryotype médullaire (I, A)
- La biopsie médullaire est recommandée au diagnostic (I, A)

- La biologie moléculaire est utile au diagnostic, lorsque le sang et la moelle osseuse ne sont pas concluants (I, A)
- La cytométrie en flux sur sang et/ou moelle osseuse, peut être utile au diagnostic, entre les mains d'un médecin biologiste expérimenté (II, B)

Grace à l'introduction de l'intelligence artificielle et des modélisations mathématiques, il existe par ailleurs aujourd'hui, des logiciels qui permettent de poser un diagnostic d'orientation de SMD de façon simple et précise (Tableau3) (19).

Figure 4. The Web-based app for the noninvasive diagnostic tool. (A) The quick response (QR) code and the full Web address show entrance to the Web site. (B) Once in the site, the window occurs for entering the values of the 10 variables and calculating the probability of having MDS. The variables are: age, sex, Hb, MCV, WBC, neutrophil count, monocyte count, platelet count (PL), serum creatinine, and serum glucose. F, female; M, male.

Tableau 3-A : Modèle prédictif de SMD (les variables utilisées).

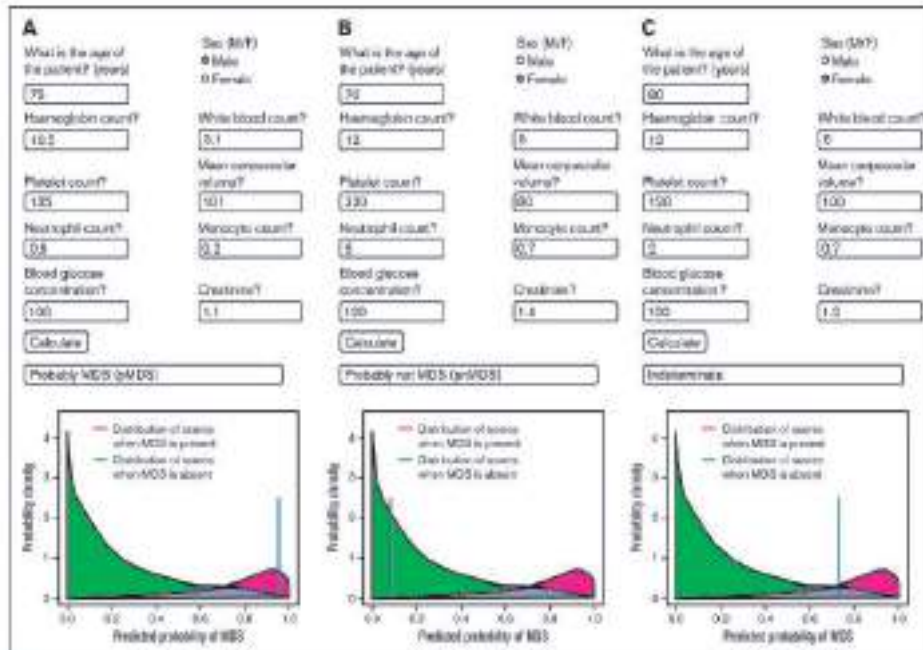


Figure 3. Example of the predictive app in practice. Values for a given patient are entered into the appropriate spaces, and the calculate button is pressed. A line indicates the probability of the patient having MDS. (A) Values are entered for a patient with pMDS. Note the position of the blue line in the red region. (B) Values for a patient who probably does not have MDS (pMDS). (C) Patient with an indeterminate diagnosis. In this figure, a base prevalence of 20% is assumed (as opposed to Figure 1 where 5% was assumed).

Tableau 3-B : Modèle prédictif de SMD (les types de résultats).

CLASSIFICATION NOSOLOGIQUE DES SMD EN 2024 :

Les progrès des biotechnologies ont permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des SMD. Aussi, le développement de la cytogénétique, voire de la FISH, et de la biologie moléculaire, ont abouti à la mise en place de classifications, sans cesse actualisées, au fur et à mesure de la découverte de nouvelles entités nosologiques répondant aux critères de diagnostic de SMD.

Depuis la classification cytomorphologique et historique, du groupe Franco-Américano-Britannique, aujourd’hui abandonnée, le groupe d’experts des SMD, ont mis au point de nouvelles classifications, basées sur les études cytogénétiques et moléculaires.

Le tableau ci-dessous montre les principales anomalies moléculaires récurrentes découvertes dans les SMD (Tableau 4).

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires ont permis d’identifier de véritables entités nosologiques bien distinctes, qui font l’objet actuellement de thérapie ciblée.

- Le syndrome 5q- : Il se caractérise par une anémie isolée, très macrocytaire, une prédominance féminine, un taux de plaquettes normal ou élevé (>450G/L) 30-50% des cas et <1% blastes dans le

sang. Des mégacaryocytes anormaux: mono-lobés, en “Barbe à Papa”, faible risque d’évolution en LAM et une sensibilité aux immunomodulateurs comme le Lénalidomide.

- L’anémie réfractaire sidéroblastique avec mutation de SF3B1, et dont la fréquence est la plus élevée (30%). Cette anémie est sensible au Luspatercept ou anti- SF3B1.
- Le SMD avec mutation de SRSF2 (15%)
- Le SMD avec mutation épigénétique de TET2 (25%)
- Le syndrome 17p- (3,5%) ; il est caractérisé par :
 - Une délétion 17p par translocation déséquilibrée t(5;17)
 - Une dysgranulopoïèse typique (hypolobulation type pseudo Pelger, vacuoles cytoplasmiques)
 - Une mutation de p53

Les classifications nosologiques, ont plusieurs intérêts, dont l’homogénéité du langage, l’éligibilité pour les protocoles et les essais thérapeutiques, ainsi que l’évaluation plus exacte des résultats des protocoles. Ces classifications ont fait l’objet de nombreuses publications par l’OMS et l’ICC en 2002, 2008, 2016 et 2022.

Gènes	Fonction	Fréquence des mutations (%)
TET2 ASXL1 DNMT3A IDH1/2	Régulateurs épigénétique et facteurs de remodelage de la chromatine	15-25 10-20 10 5-10
SF3B1 SRSF2 U2AF1	Facteurs de splinding pré-mRNA	15-30 10-15 5-10
RUNX1 TP53	Facteurs de transcriptions	10-15 5-10
NRAS/KRAS	Molécules de signalisation	10
STAG2	Complexe Cohésine	5-7

Tableau 4 : Les mutations moléculaires somatiques les plus fréquentes au cours des SMD.

Classification OMS	Sang		Moelle	
Anémie réfractaire (AR)	Blastes : absents ou <1%	Anémie	Blastes : <5%	Dysérythropoïèse (<15% de sidéroblastes en couronne)
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSI)	Blastes absents	Anémie	Blastes : <5%	Dysérythropoïèse pure >15% de sidéroblastes en couronne)
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilineaire (CRDM)	Blastes : absents ou <1% Pas de corps d'Auer Monocytes < 1%	Bi ou pancytopénie	Blastes : <5%	Dysplasie > 10% des cellules d'au moins 2 lignées <15% de sidéroblastes en couronne
CRDM et sidéroblastes en couronne (CRDM-SC)	Blastes : absents ou <1% Pas de corps d'Auer Monocytes < 1%	Bi ou pancytopénie	Blastes : <5%	Dysplasie > 10% des cellules d'au moins 2 lignées <15% de sidéroblastes en couronne
AR avec excès de blastes de type 1	Blastes < 5% Pas de corps d'Auer Monocytes < 1%	Cytopénies	Blastes : 5-10% Pas de corps d'Auer	Dysplasie d'une ou plusieurs lignées
AR avec excès de blastes de type 2	Blastes : 5-19% Corps d'Auer possible Monocytes < 1%	Cytopénies	Blastes : 10-19% Corps d'Auer possible	Dysplasie d'une ou plusieurs lignées
Syndrôme myélodysplasique inclassable (SMD-U)	Blastes : absents ou <1%	Cytopénies	Blastes : 5-10% Pas de corps d'Auer	Dysplasie sur une seule lignée (granulocytaire ou mégacaryocytaire)
Syndrôme myélodysplasique avec anomalie 5q- isolée	Blastes : absents ou <1%	Anémie Plaquettes N ou ↓	Blastes : <5% Pas de corps d'Auer	Nombre de mégacaryocyte N ou ↓, (noyau non lobé) del(5q11,q32)

Tableau 5 : Classification OMS des SMD de 2002.

Table 5. WHO-2008 classification of MDS.⁶

Name	Abbreviation	Peripheral blood	Bone marrow	Proportion of MDS patients
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	RCUD	<1% blasts	<5% blasts Dysplasia in ≥10% cells	10%-20%
Refractory anemia	RA	Anemia	Unilineage erythroid dysplasia	
Refractory neutropenia	RN	Neutropenia	Unilineage granulocytic dysplasia	
Refractory thrombocytopenia	RT	Thrombocytopenia	Unilineage megakaryocytic dysplasia	
Refractory anemia with ring sideroblasts	RA-RS	Anemia No blasts	<5% blasts Unilineage erythroid dysplasia ≥15% of erythroid precursors are ring sideroblasts	3%-11%
Refractory cytopenias with multilineage dysplasia	RCMD	<1% blasts Cytopenia(s) No Auer rods	<5% blasts Multilineage dysplasia ± ring sideroblasts No Auer rods	30%
MDS, unclassifiable	MDS-U	Cytopenias ≥1% blasts	Dysplasia and <5% blasts If no dysplasia, MDS-associated karyotype	?
MDS-associated with isolated del(5q)	Del(5q)	Anemia Normal or high platelet count <1% blasts	Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei Isolated del(5q) <5% blasts No Auer rods	Uncommon
Refractory anemia with excess blasts, type 1	RAEB-1	Cytopenia(s) <5% blasts No Auer rods	Uni- or multilineage dysplasia 5-9% blasts No Auer rods	40%
Refractory anemia with excess blasts, type 2	RAEB-2	Cytopenia(s) 5-19% blasts ± Auer rods	Uni- or multilineage dysplasia 10-19% blasts ± Auer rods	

Tableau 6 : Classification OMS des SMD de 2008.

Name	Dysplastic lineages	Cytopaenias ^a	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS-SLD	1	1 or 2	<15%/<5% ^b	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-MLD	2 or 3	1-3	<15%/<5% ^b	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS-SLD	1	1 or 2	≥15%/≥5% ^b	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS-MLD	2 or 3	1-3	≥15%/≥5% ^b	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Del(5q) alone or with one additional abnormality, except -7 or del(7q)
MDS-IB-1	0-3	1-3	None or any	BM 5%-9% or PB 2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-IB-2	0-3	1-3	None or any	BM 10%-19% or PB 5%-19% or Auer rods	Any
MDS-U with ≥1% blasts	1-3	1-3	None or any	BM <5%, PB = 1% ^c , no Auer rods	Any
MDS-U with single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any
MDS-U based on defining cytogenetic abnormality	0	1-3	<15% ^d	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopaenia of childhood	1-3	1-3	None	BM <5%, PB <2%	Any

Tableau 7 : Classification OMS des SMD de 2016.

Type	Median survival	progression to AML %
A) Genetically defined:		
1) MDS del(5q):	76	12
2) MDS SF3B1/RS:		
Type 1: multilineage dysplasia		
a) with SF3B1 mutation	114	2
b) without SF3B1 mutation	40	8
Type 2: unilineage dysplasia		
a) with SF3B1 mutation	223	2
b) without SF3B1 mutation	65	6
3) MDS with biallelic TP53 alteration:	12	39
4) MDS-IB1, MDS-IB-2, MDS-F with monoallelic TP53 alteration	14	36
B) Morphologically defined:		
1) MDS-LB-SLD	69	4
2) MDS-LB-MLD	41	11
3) MDS, hypoplastic	45	13
4) MDS-IB1	24	19
5) MDS-IB2	15	32
6) MDS-F	9	37

Tableau 8-B : Classification OMS et ICC des SMD de 2022 (Survies globales).

MDS, genetically defined, no AML-defining cytogenetic or molecular finding (NPM1, bZIP CEBPA)

1) MDS del(5q)

PB blasts <2%, BM blasts <5%, uni or multilineage dysplasia, del(5q) either isolated or with one other non-chromosome-7 aberration, no biTP53 alteration

- Provisional subtype: with SF3B1/RS
- Provisional subtype: with TP53 monoallelic

2) MDS with SF3B1/RS

PB blasts <2%, BM blasts <5%, SF3B1 mutation VAF >2%, uni or multilineage dysplasia, no del(5q) no chromosome 7 aberration, no complex karyotype, no biTP53 alteration, no RUNX1 mutation,

- Type 1: multilineage dysplasia
 - a) with SF3B1 mutation
 - b) without SF3B1 mutation or unknown mutational status
- Type 2: unilineage dysplasia
 - a) with SF3B1 mutation
 - b) without SF3B1 mutation or unknown mutational status

3) MDS with biallelic TP53 alteration

PB blasts <20%, BM blasts <20%, presence of biTP53 alteration

4) MDS-IB1, MDS-IB-2, MDS-F, with monoallelic TP53 alteration (VAF >10%)

MDS, morphologically defined, no AML-defining cytogenetic or molecular finding (NPM1, bZIP CEBPA)

1) MDS-LB-SLD

PB blasts <2%, BM blasts <5%, unilineage dysplasia, no del(5q), no SF3B1 mutation, ring sideroblasts <15%, no biTP53 alteration, no hypocellularity

2) MDS-LB-MLD

PB blasts <2%, BM blasts <5%, multilineage dysplasia, no del(5q), no SF3B1 mutation, ring sideroblasts <15%, no biTP53 alteration, no hypocellularity

3) Hypoplastic MDS

PB blasts <2%, BM blasts <5%, uni- or multilineage dysplasia, no del(5q), no SF3B1 mutation, ring sideroblasts <15%, no biTP53 alteration, histologically proven hypocellularity

4) MDS-IB1

PB blasts <5%, BM blasts 5-9%, no biTP53 alteration, no TP53 alteration (or VAF <10%)

5) MDS-IB2

PB blasts <19%, BM blasts 10-19%, no biTP53 alteration, no TP53 alteration (or VAF <10%)

6) MDS-F

PB blasts <19%, BM blasts 5-19%, fibrosis Grade 2-3, no biTP53 alteration

Tableau -8B : Classification OMS et ICC des SMD de 2022.

CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES DES SMD EN 2024 :

L'intérêt des classifications pronostiques au cours des SMD, est de permettre d'adapter les stratégies thérapeutiques chez le patient, qu'il soit de haut ou de bas risque ou de risque intermédiaire. Ces classifications pronostiques sont basées sur les données des analyses cytogénétiques et moléculaires.

Il existe actuellement, comme pour les classifications nosologiques, plusieurs classifications pronostiques, qui ont été actualisées dans le temps. Ainsi, pour ne citer que les plus anciennes, comme l'IPSS, le WIPSS, et actuellement le R-IPSS et l'IPSS-Moléculaire. Nous allons nous focaliser sur les plus récents, le R-IPSS, le plus utilisé actuellement et l'IPSS moléculaire qui est en plein développement aujourd'hui.

- La classification pronostique R-IPSS [12]:

Elle est représentée au niveau des tableaux ci-dessous. Les variables utilisées sont au nombre de 5 et sont corrélées à une valeur chiffrée, allant de 0 à 4, ce qui permet d'établir un score allant de <1,5 à plus de 6. D'une façon générale, les SMD ayant un R-IPSS de risque faible ont une médiane de survie globale de 5,9 ans alors que ceux ayant un R-IPSS de haut risque ont une médiane de survie globale de 1,5 ans, plus faible.

IPSS-R

Blood, 27/06/2012

Table 3. IPSS-R Prognostic Score Values

Prognostic variable	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogenetics	Very Good		Good		Intermediate	Poor	Very Poor
BM Blast %	<2		>2-<5%		5-10%	>10%	
Hemoglobin	≥10		8-<10	<8			
Platelets	≥100	50-<100	<50				
ANC	≥0.8	<0.8					

Table 4. IPSS-R Prognostic Risk Categories/Scores

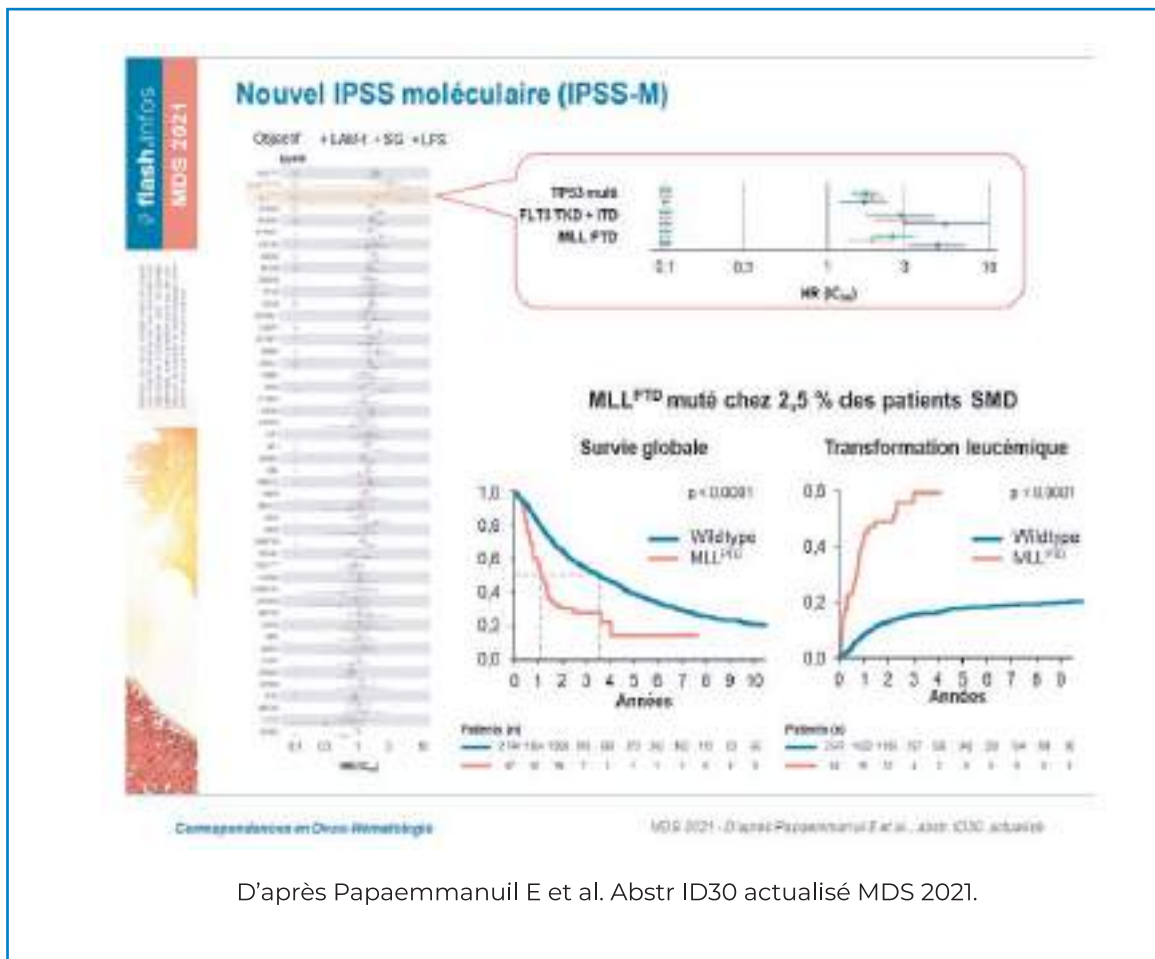
RISK CATEGORY	RISK SCORE
Very Low	≤1.5
Low	>1.5-3
Intermediate	>3-4.5
High	>4.5-6
Very High	>6

Tableau 9 : Classification pronostique R-IPSS des SMD.

- La classification pronostique IPSS-Moléculaire [13]:

Il s'agit d'un nouveau modèle de calcul de pronostic des SMD, basé sur l'introduction de l'IA et des modélisations mathématiques, en utilisant comme base principale de données, de nombreux gènes impliqués dans la physiopathologie des SMD et dont les principaux, sont les gènes MLL PTD, le gène TP53 et les gènes FLT3 TKD et ITD (Figure ci-dessous).

L'étude effectuée sur une cohorte de 2957 patients, a permis de re-stratifier 45% des patients du R-IPSS. Ainsi, 34% ont été reclassés vers le plus haut risque, 12% vers le plus bas risque et 50% des R-IPSS intermédiaires ont été re-stratifiés, en 11% reclassés en IPSS-M de très haut risque et 7% reclassés dans plus de 2 niveaux de risque.



A/ Les perspectives thérapeutiques dans les SMD de risque intermédiaire ou de haut risque :

Aujourd'hui, la prise en charge des SMD de haut risque est basée sur les facteurs de pronostiques des classifications pronostiques cytogénétiques et moléculaires.

Lorsque les patients sont éligibles à un traitement intensif, l'allogreffe de CSH est une indication recommandée, capable d'entraîner une guérison définitive.

Lorsque les patients ne sont pas éligibles à un traitement intensif, les indications des agents hypométhylants (**Azacitidine : 75 mg/m² J1-J7** [24]. **ou Décitabine** [25] : **20 mg/m² J1-J5**) seuls ou associés à des médicaments *anti-BCL2* (**Vénétoclax : 400 mg/j**) [26], sont une recommandation indispensable.

De même, les formes de SMD de mauvais pronostiques associées à des anomalies moléculaires de type Isocitrate dehydrogénase mutation, *IDH1/IDH2* ou bien de type *TET2*, sont traitées aujourd'hui selon le principe des thérapies ciblées, à l'aide de molécules *anti-IDH1* (**Ivosidenib : 500 mg qd**) ou *IDH2* (**Enasidenib : 100 mg qd**) ou *TET2*.

Enfin, lors des transformations aiguës des SMD en LAM, le traitement est identique à celui des LAM mais avec un pronostic péjoratif par rapport aux LAM *de novo*.

Conclusion :

Les SMD sont un groupe très hétérogène de pathologies secondaires à des anomalies cytogénétiques et moléculaires complexes. Le diagnostic repose habituellement sur des arguments essentiellement biologiques, cytogénétiques et moléculaires. Les progrès effectués en biotechnologie ont permis de reformuler les classifications nosologiques et pronostiques. Le traitement est basé aujourd'hui sur des critères purement biologiques, reposant sur les classifications pronostiques. Les formes de bon pronostic peuvent ne pas nécessiter de traitement (abstention), alors que les formes de faible risque et de haut risque font appel aux facteurs de croissance cellulaires (EPO, G-CSF), aux modulateurs des réponses biologiques comme les IMiDs (Lenalidomide), aux molécules des thérapies ciblées et enfin à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Références :

1. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1872-1885.
2. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res.* 2011; 35 (12):1591-1596.
3. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST (2007) Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 109:1536-1542
4. MA Bekadja, R Ahmed Nacer, RM Hamladji, N Boudjerra, M Belhani, Fz Ardjoun, et al. Epidemiology and Clinical Features of Adults Myelodysplastic Syndromes in Algeria: A Population-Based Study. Review of the Algerian Myelodysplastic Syndromes Study Group. *Blood* 2015 126:5253; published ahead of print December 4, 2015.
5. MA Bekadja , P Fenaux , S Akrouf , R Ahmed-Nacer , RM Hamladji , A Bouchakour, et al. Adults Myelodysplastic Syndromes in Algeria: A Study by the Algerian MDS Group. *Asian Pac J Cancer Biol*, 2023, 8(1) : 21-29.
6. Sekeres MA (2011) Epidemiology, Natural History, and Practice Patterns of Patients with Myelodysplastic Syndromes in 2010. *J Natl Compr Canc Netw* 9: 57-63.
7. Fenaux P. Myelodysplastic syndromes: from pathogenesis and prognosis to treatment. *Semin Hematol* 2004; 41:6-12.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flannrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1982; 51: 189-199.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, et al. World health organization classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues, IARC Press, (2008) Lyon.
10. Zhang y, Wu j, Xu z, Qin t, Qu s, Pan l, et al. impact of the international consensus classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2023 May; 201(3):443-448.
11. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system (IPSS) for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89: 2079-2088.
12. Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, et al. Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter

13. Sabile JMG, Kaempf A, Tomic K, Manu GP, Swords R, Migdady Y. [A retrospective validation of the IPSS-M molecular score in primary and therapy-related myelodysplastic syndromes \(MDS\)](#). *Leuk Lymphoma*. 2023 Oct; 64(10):1689-1694.
14. Stahl M, Bewersdorf JP, Xie Z, Porta MGD, Komrokji R, Xu ML, et al. [Classification, risk stratification and response assessment in myelodysplastic syndromes/neoplasms \(MDS\): A state-of-the-art report on behalf of the International Consortium for MDS \(ic-MDS\)](#). *Blood Rev*. 2023 Nov; 62:101128.
15. Patnaik MM, Santini V. [Targeting ineffective hematopoiesis in myelodysplastic syndromes](#). *Am J Hematol*. 2022 Feb 1; 97(2):171-173.
16. Homan CC, Drazer MW, Yu K, Lawrence DM, Feng J, Arriola-Martinez L, et al. NISC Comparative Sequencing Program. [Somatic mutational landscape of hereditary hematopoietic malignancies caused by germline variants in RUNX1, GATA2, and DDX41](#). *Blood Adv*. 2023 Oct 24;7(20):6092-6107.
17. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz G.F, Platzbecker U, & Mey U. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2024.
18. K. Nachtkamp, C. Strupp, M. Vukelja, A. Kasprzak, D. Haase, C. Ganster, et al. The new WHO 2022 and ICC proposals for the classification of myelodysplastic neoplasms. Validation based on the Düsseldorf MDS Registry and proposals for a merged classification. *Leukemia* (2024) 38:442–445.
19. Oster HS, Crouch S, Smith A, Hu G, Abushrkihe B, Buruch S et al. A predictive algorithm using clinical and parameters may assist in ruling out and in diagnosis MDS. *Blood Advances*, 2021, vol 5 :16.
20. Fenaux P, Platzbecker U and Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *British Journal of Hematology*, 2019.
21. Santini V, Fenaux P, Giagounidis A, Platzbecker U, Alan F List AF, Haferlach T et al. Impact of somatic mutations on response to lenalidomide in lower-risk non-del (5q) myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia* (2021) 35:897–900.
22. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2020; 382 (2): 140-150.
23. *Majidi F, Gattermann N. Imetelstat: Finally a disease-modifying treatment for lower-risk myelodysplastic syndromes? Med*. 2024 Mar 8; 5(3):184-186.
24. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3): 223-232.
25. Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, et al. Update of the decitabine experience in higher risk myelodysplastic syndrome and analysis of prognostic factors associated with outcome. *Cancer*. 2007;109(2):265-273.
26. Bazinet A, Desikan SP, Li Z, Rodriguez-Sevilla JJ, Venugopal S, Urrutia S, ET AL. [Cytogenetic and Molecular Associations with Outcomes in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated with Hypomethylating Agents plus Venetoclax](#). *Clin Cancer Res*. 2024 Apr 1; 30(7):1319-1326.

Etude descriptive des lymphomes T en Algérie sur une période de 10 ans (2009 – 2018) : étude multicentrique

Boudjerra.N¹, Louanchi.L¹,Ahmidatou.H¹,Belhani.M, Kechichi.A², Bentahar.I², Hamdi.S², Oukid.S³, Abad.MT³, Bradaï.M³, Charef.L⁴,Amrani.K⁴, Bekadja.MA⁴, Allouda.M⁵, Laga.H⁵, Ait Ali.H⁵, Ait Amer.N⁶, Tensaout.F⁶, Hamladji.RM⁶, Ahmed Nacer.R⁶, Boughrira.Z.S, Zaidi.I⁷, Grifi.F⁷, Sfaoui.W⁸,Touhami.H⁸, Saidi.Dj⁸, Refis.S⁹, Saidi.M⁹, Benmoussa.N¹⁰, Mesli.N¹⁰, Si Ali.N¹¹, Zouaoui.Z¹¹, Mezhoud.F¹², Sidi Mansour.N¹², Sahraoui.L¹³, Djouadi.K¹³, Arbaoui.F¹⁴, Mehalhal.M¹⁴, Belkacemaoui.N¹⁵, Bachiri.A¹⁵.Cherif Louezani.C¹⁶, Ramaoun.M¹⁶, Salhi.H¹⁷, Ouahrhent.Y¹⁷, Brahim.Z¹⁸, Lakhdari.N¹⁸, Membres GEAL¹⁹

1-CHU Beni-Messous, 2-CHU Setif, 3-CAC Blida, 4-EHU Oran, 5- CHU Tizi-Ouzou, 6-CPMC, 7-CHU Annaba, 8-CHU Oran, 9-CAC Batna, 10-CHU Tlemcen, 11-CHU SBA, 12- CHU Constantine, 13-HCA -14-Hôpital Mascara, 15-HMRO, 16-CHU Blida, 17-CHU Batna, 18-CHU Bejaia. 19-Comité d'Etude Algérien des Lymphomes (Boudjerra N Coordinatrice Nationale)

Résumé :

Introduction :

Les lymphomes T (LT) regroupent un ensemble d'hémopathies lymphoïdes, dérivées des cellules T ou NK. Ils constituent un groupe hétérogène, de part leur classification complexe en éternel remaniement. En Algérie beaucoup d'efforts ont été réalisés pour le diagnostic et la prise en charge des lymphomes, grâce à la mise en place du groupe d'étude Algérien des lymphomes (GEAL).

L'objectif de cette étude a été de calculer l'incidence des LT en Algérie et de préciser leurs caractéristiques.

Patients et Méthodes: Nous avons inclus dans cette étude, 599 patients adultes, provenant de 18 services d'hématologie sur une période de 10 ans (2009 - 2018) . La collecte des données s'est faite sur dossier médical

Résultats :

L'incidence annuelle des LT est passée de 0.13 en 2009 à 0.36 en 2018 .

Sex ratio H/F : 1.9 , âge médian au diagnostic : 49 ans (15-100) , tranche d'âge la plus fréquemment atteinte , comprise entre 41 et 60 ans , les professions les plus incriminées sont ouvriers en

bâtiment et agriculteurs , une néoplasie familiale est retrouvée dans 11.3% . Sur le plan clinique les localisations extra- ganglionnaires représentent 49.7% (298cas), l'atteinte cutanée est notée dans 21%(125pts) , stades cliniques avancés (III et IV) : 59 % (354pts) . Sur le plan du diagnostic le sous type histologique a été précisé sur 424 fiches (71%) : LLB T : 62 cas (14.6%) , LT anaplasique : 95 cas (22.3%) dont le tiers représenté par les ALK+, NK/T type nasal : 61 (14.4%) , LAI :47 cas (11.1%) , LT NOS : 114 cas (26.9%) , cutanés primitifs type MF 15 cas (3.5%). Les traitements les plus utilisés ont été CHOP 45.6% (253 pts), CHOEP : 24% (135pts). Le nombre de décès est estimé à 320 soit 54.2%. La survie globale à 3 ans tous traitements confondus est de 37 % , elle a été calculée sur 590 fiches exploitables pour cette donnée. La SG à 5 ans selon les protocoles CHOP et CHOEP est successivement de 28.8% et 32.9%.

Conclusion :

Cette étude nationale vient compléter les données sur les lymphomes, elle a permis d'établir l'incidence des LT et de préciser le diagnostic des sous types histologiques selon la classification OMS 2008 , sur un nombre plus important de cas.

Abstract :

Background: T-cell lymphomas (LT) are hemopathies develop from T or NK cells. They constitute a heterogeneous group, the classification is complex , they are uncommon types of LT that develop from more mature forms of T-cells . In Algeria, many efforts have been made for the diagnosis and management of lymphomas with the Algerian Lymphoma Study Group (GEAL).

Objective: this study was designed to evaluate the incidence of LT in Algeria and to specify their characteristics

Patients and Methods We included in this study, 599 adult patients, from 18 hematology departments over a period of 10 years (2009 - 2018). Data collection was based on medical records.

Results :

The annual incidence of LT increased from 0.13 in 2009 to 0.36 in 2018. Sex ratio M/F: 1.9, median age at diagnosis: 49 years (15-100), age group most frequently affected, between 41 and 60 years, the most incriminated occupations are construction workers and farmers, a family neoplasia is found in 11.3%. Clinically extra-ganglion localizations represent 49.7% (298 cases), skin involvement is noted in 21% (125pts), advanced clinical stages (III and IV): 59% (354pts). In terms of diagnosis, the histological subtype was specified on 424 sheets (71%): LLB T: 62 cases (14.6%) , Anaplastic LT: 95 cases (22.3%) of which the third repre-

Répartition des patients selon les tranches d'âge

Sur les 571 fiches exploitables concernant l'âge, on note un âge médian de 49 ans (15-100) ; il est de 48 ans (15-100) chez l'homme et de 50 ans chez la femme (16- 94). Un pic de fréquence est observé pour la tranche d'âge de 41 à 60 ans. (Tableau 1)

Tranches d'âge	Effectif	Pourcentage
15-20	12	2.1
21-30	63	11.5
21-40	85	14.9
41-50	108	19
51-60	97	17
61-70	90	15.8
71-80	69	12.1
81-90	43	7.6
>90 ans	4	0.01

Tableau 1 : Répartition des patients atteints de LT en Algérie selon les tranches d'âge

Répartition des patients selon le caractère jeune ou âgé

	Effectif	Pourcentage
≤ 60 ans	365	63.9
> 60 ans	206	36.1
Total	571	100

Tableau 2 : Répartition des pts selon le caractère jeune ou âgé

Répartition des patients atteints de LT selon le sexe (figure 4)

N = 599 H: 393 F: 206 Sex ratio H/F: 1.9

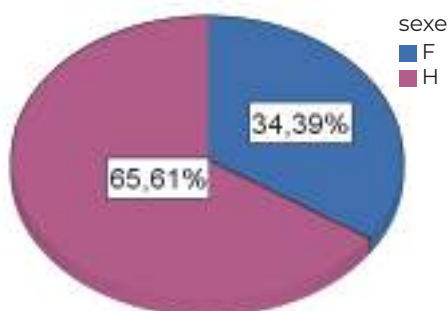


Figure 4 : répartition des patients atteints de LT de l'adulte selon le sexe

Répartition des patients atteints de LT selon la profession

Sur les 234 fiches exploitables concernant cette donnée, l'activité professionnelle la plus fréquemment notée est celle d'agriculteur (11%) et ouvrier en bâtiment (11%) ; elles sont suivies par la profession d'enseignant (6.4%) puis celle de coiffeur (3%).

Répartition des patients adultes atteints de LT selon l'atteinte ganglionnaire

On note l'absence d'atteinte ganglionnaire chez environ la moitié des patients adultes présentant un LT en Algérie. L'atteinte ganglionnaire lorsqu'elle est présente, est souvent localisée à 1 ou 2 aires ganglionnaires (38.73%) .

Répartition selon les stades cliniques

stade Ann Arbor	Effectif	%
I+II	187	31
III+IV	354	59
NP	58	10
Total	599	100

Tableau 3 : répartition des patients adultes atteints de LT selon le stade clinique

Répartition des patients adultes atteints de LT selon l'atteinte cutanée

L'atteinte cutanée est notée chez 125 patients soit 21 % des patients adultes atteints de LT. Parmi les atteintes cutanées, les nodules sont le plus fréquemment retrouvés 76pts (61%), le rash cutané est noté chez 45 pts (36%) , l'association nodules et rash est notée chez 4 pts (3%). (fig 5)

N = 125

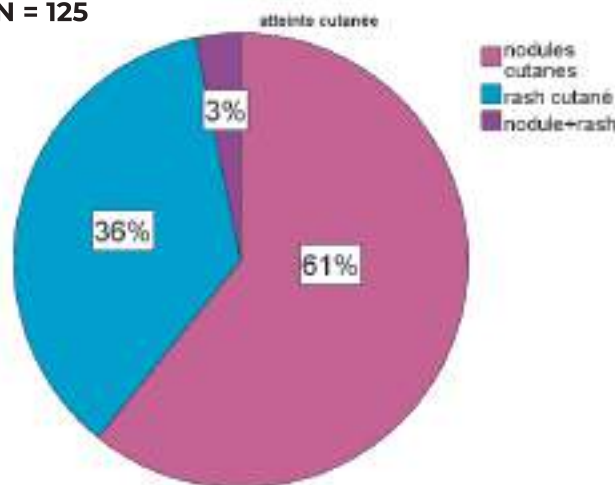


Fig 5 : Répartition des patients adultes atteints de LT selon l'atteinte cutanée

Etude de l'atteinte extra ganglionnaire en dehors de l'atteinte cutanée

Une atteinte extra ganglionnaire en dehors de l'atteinte cutanée est retrouvée dans 298 cas (49.7%). Parmi ces atteintes extra ganglionnaires, l'atteinte médullaire reste la plus fréquente, 92 cas (31%) (tableau 4)

Sites d'atteintes EG	Effectif	Pourcentage
Moelle	92	31
poumon	35	11.7
OS	22	7.4
AUTRES	149	50

Tableau 4 : atteintes extra ganglionnaires en dehors de l'atteinte cutanée chez les patients adultes atteints de LT

Etude des entités anatomo-cliniques selon la classification OMS

L'entité anatomo-clinique a été précisée sur 424 fiches (71%), les différentes entités sont notées sur le tableau 5.

Entités anatomo-cliniques	Effectif	Pourcentage
Lymphomes lymphoblastiques T LLT	62	14.6
LTP à présentation leucémique : LGL SEZARY	20 (9+11)	4.7
Lymphomes angio immunoblastiques LAI	47	11.1
Lymphomes à Grandes cellules Anaplasiques Alk +	32	7.5
Lymphomes à Grandes cellules Anaplasiques Alk -	63	14.8
LT Périphériques sans autres précision LT NOS	114	26.9
Lymphomes NK/T de type nasal	61	14.4
Lymphomes cutanés primitifs type Mycosis Fongoide MF	15	3.5
Lymphomes T Hépatosplénique	10	2.4
Total	424	100

Tableau 5 : Répartition des LT de l'adulte selon les différents sous types

Protocoles thérapeutiques utilisés

La majorité des patients (253), soit 46% ont été traités par le protocole de chimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide ,Adriamycine, Vincristine, Prednisone) , Cent trente cinq pts (24.3%) ont reçu un protocole à base d'étoposide (CHOEP), 2 patients sont décédés avant la mise en route d'un traitement .le reste des patients ont reçu des protocoles divers . (tableau 6).

Protocole de 1 ^{ère} ligne utilisé	Effectif	Pourcentage
CHOP	253	45,6
CHOEP	135	24,3
COP	32	5,8
Autres	135	24.3
Total	555	100

Tableau 6 : traitements utilisés pour les patients présentant un LT de l'adulte

Etude des Survies Globales tous les traitements confondus

Etude de la SG à 3 ans de l'ensemble des patients N + 599 (fig 7)

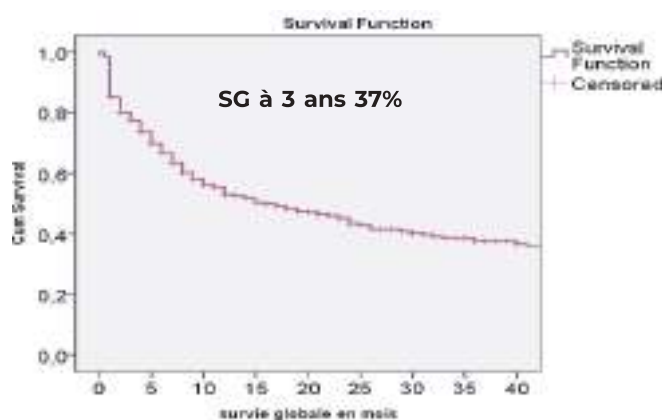


Figure 6 : Etude de la SG des LT e l'adulte tous les stades confondus

Moyenne et médiane de survie des LT en fonction des protocoles utilisés, (tableau 7).

Trt de 1 ^{ère} ligne	Moyenne			Médiane Estimation de la médiane de survie (mois)	IC à 95 %		Borne sup
	Estimation de la moyenne de survie (mois)	IC à 95 %			limite inf	limite sup	
		limite inf	limite sup				
CHOP	48,732	41,804	55,660	22	15,822	28,178	28,178
CHOEP	41,517	31,490	51,544	25	12,742	37,258	37,258

Tableau 7 : étude des moyennes et médianes de survie selon le traitement CHOP versus CHOEP

SG à 5 ans en fonction du traitement utilisé (CHOP versus CHOEP) (figure 8)

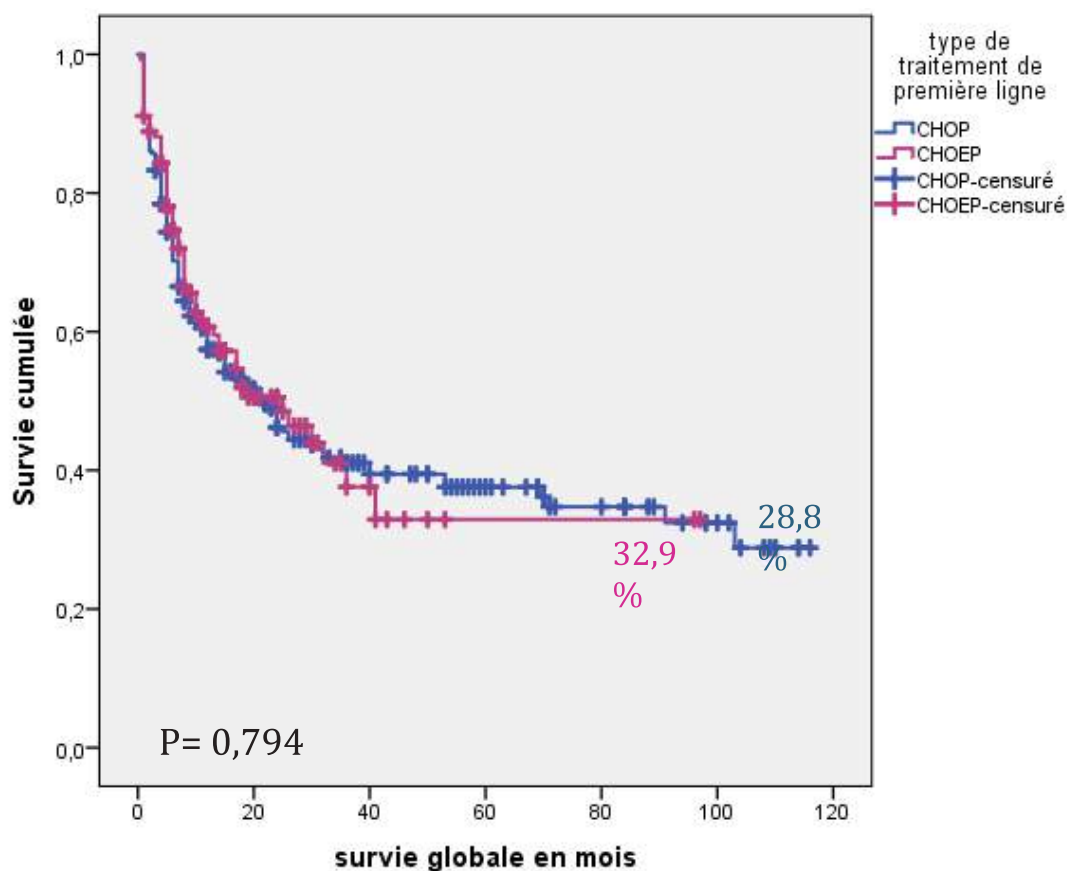


Fig 7 : SG à 5 ans selon le traitement utilisé CHOP vs CHOEP

Discussion :

L'incidence des LT est en augmentation mais elle reste faible 0.36/100 000 hbts en 2018, plus faible que celle observée en France 1%.(3).

L'âge médian est de 49 ans, un âge médian plus élevé est retrouvé en Europe et aux USA (1). Les hommes sont plus fréquemment atteints dans notre pays avec un sex ratio de 1.9, il est plus élevé qu'en Europe et aux USA où les taux sont respectivement de 0.99 et 1.12 (1(2)). Le risque professionnel a été incriminé dans plusieurs études, ce risque semble plus élevé chez les patients qui ont été en contact avec les pesticides. En Algérie la profession qui a été la plus incriminée est celle d'agriculteur et ouvrier en bâtiment. Les LT ont des présentations plus étendues (stades III et IV) au diagnostic (8) Dans notre série, les stades étendus représentent 59% versus 31% pour les stades localisés (I –II) ; le stade n'a pas été précisé dans 10% des cas (tableau 3). Les localisations extra ganglionnaires sont plus fréquentes notamment cutanées 125 pts (21%), parmi celles-ci les nodules sont plus fréquemment retrouvés, 76 pts (61%). Les atteintes extra- ganglionnaires autres que cutanées sont notés dans plus de la moitié des cas (54.7%), des résultats similaires sont rapportés par l'International Peripheral T Cell Lymphoma Project (3). IL a été rapporté dans plusieurs études, une hétérogénéité de répartition des différents sous types de LT en fonction des régions dans le monde (3) (4). Le sous type PTCL NOS est retrouvé dans notre série chez 114 pts (26.9%), on relève un taux plus élevé en Europe (34.3%) et plus faible en Asie (22.4%), les lymphomes anaplasiques Alk négatif ont été répertoriés chez 63pts (14.8%). dans notre Etude, ces taux sont plus élevés que ceux retrouvés en Europe et en Asie. Les lymphomes de type NK/T type nasal représentent 14.4% (61pts), des chiffres plus élevés sont rapportés en Asie (50%) et beaucoup plus faibles en occident (5%) (4). Le Pronostic des LT traités une poly-chimiothérapie conventionnelle reste médiocre et ce, contrairement aux LDGCB où un contrôle prolongé de la maladie et probablement une guérison peuvent être obtenus, dans plus de 60% des cas (5).

La survie globale à 3 ans, tous les traitements confondus est de 37%. Elle est de 30% à 5ans selon Guisselbrecht et coll (7) et de 20% selon Elli et coll (6). Le protocole CHOP reste l'un des traitements de référence suivi du protocole CHOEP. La médiane de SG a été estimée à 22 mois pour les patients traités avec le protocole CHOP et de 25 mois avec le protocole CHOEP (tableau 7). La SG, estimée à 5 ans, est de 28.8% pour le CHOP et de 32.9% pour le CHOEP. Une étude suédoise donne des résultats moins bons avec le CHOP (23%) et meilleurs avec le CHOEP (40%)(6).

Conclusion :

Cette étude vient compléter les données nationales existantes sur les lymphomes, elle nous a permis:

- d'établir l'incidence des LT et de la comparer aux données internationales.
- de préciser le sous type sur un nombre plus élevé de cas et de confirmer les résultats thérapeutiques médiocres dans cette pathologie.

Nous relevons cependant, les difficultés d'établir un diagnostic de sous type histologique, en raison souvent d'un plateau technique insuffisant. D'où l'intérêt d'une étroite collaboration entre cliniciens et anatomo-pathologistes.

Références :

1. Boudjerra N, Anamarija M, Audoui J and all Classification of non-Hodgkin lymphoma in Algeria according to the world Health Organization classification .Leukemia Lymphoma, April 2015 ;56(4) : 965-970
2. Boudjerra N, members GEAL Etude descriptive de 2915 cas de LNH ganglionnaires de l'adulte , période 2007-2012 ; Fascicule de la Santé , 2014 N° 17
3. Vose J, Armitage. J, Weisenburger. D International T-cell Lymphoma Project ,Peripheral T-cell and Natural Killer T-cell lymphoma Study .Pathology Findings and clinical outcomes J Clin Onc 2008 ; 26 : 4124- 30
4. Galtier J, Parrens M, Milpied N LTP Diagnostic et prise en charge. Manuscrit publié par Elsevier 2020
5. Cunningham D and all Rituximab plus cyclophosphamide, Donorubicin, Vincristine and prednisolone in pts with newly diagnosed diffuse large B Cell non Hodgkin Lymphoma . Lancet 2013; 381: 1817-26
6. Ellin F and all Real –World data on prognostic factors and treatment in peripheral T-Cell Lymphomas .A study from the Swedish lymphomas registry . Blood.2014; 124(10):1570-7
7. Guisselbrecht. C, Gaulard. P GELA Blood 1998; 92: 76-82
8. Galtier J, Parrens M, Milpied N les LTP . Revue de médecine 2020

Approche épidémiologique de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne : étude nationale à propos de 168 cas sur 14 ans (2009-2022)

S. Yadi¹, L. Kazi¹, Y. Sari¹, I. Chekkaf¹, L. Aici¹, M. Flitti¹, N. Houti¹, N. Mesli¹, N. Rekkab², S. Oukid², M. Bradai², Z. Ouchenane³, S. Kebaili³, L. Mettidji⁴, Z. Kaci⁴, N. Zatout⁵, S. Hamdi⁵, H. Hammouda⁵, R. Benoutta⁶, F. Mehdid⁶, M. Benakli⁶, Rm. Hamladji⁶, R. Ahmed Nacer⁶, M. Temlali⁷, M. Saidi⁷, S. Bentorki⁸, Grififi⁸, Mehannaoui⁸, N. Dali⁹, M. Allouda⁹, Kehal¹⁰, D. Saidi¹⁰, A. Nihab¹¹, A. Bachiri¹¹, S. Benichou¹², Belezar¹², M. Aberkane¹³, S. Baghdad¹³, Lakhdari¹⁴, Nait Amer, Y.bouchakour, L. Louanchi, M. Bensadok.

1-SERVICE HEMATOLOGIE CHU/CLCC TLEM-CEN, 2- SERVICE HEMATOLOGIE CAC BLIDA, 3-SERVICE HEMATOLOGIE CHU CONSTANTINE, 4-SERVICE HEMATOLOGIE CHU BENI-MESSOUS, 5-SERVICE HEMATOLOGIE CHU SETIF, 6- SERVICE HEMATOLOGIE EHU CPMC, 7- SERVICE HEMATOLOGIE CAC BATNA, 8- SERVICE HEMATOLOGIE CHU ANNABA, 9- SERVICE HEMATOLOGIE CHU TIZI-OUZOU, 10- SERVICE HEMATOLOGIE CHU ORAN, 11- SERVICE HEMATOLOGIE HOPITAL CENTRAL DE L'ARMEE, 12- SERVICE HEMATOLOGIE CHU SIDI BELABESS, 13- SERVICE HEMATOLOGIE HOPITAL MILITAIR REGIONAL D'ORAN 14-SERVICE HEMATOLOGIE CHU BEJAIA.

Résumé :

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une pathologie connue pour être rare, un registre international a été établie afin de pouvoir récolter toutes les données la concernant, à savoir sa prévalence mondiale qui est de à 15,9/ 1 000 000 et qui diffère d'un pays à l'autre, et ce en dépit des variations ethniques ainsi que géographiques. Dans ce sens, une étude a été établie en Algérie sur 14 années de janvier 2009 à décembre 2022 au niveau de 14 centres ayant permis de colliger 168 cas. Son but principal étant de mettre à jour les données épidémiologiques, et de confirmer que la pathologie est considérablement sous-estimée avec une prévalence de 3.8/1000000, ainsi que de déterminer les facteurs influant sa répartition au sein du territoire à savoir l'accès à l'outils diagnostique, puis secondairement de faire ressortir ses caractéristiques cliniques, ainsi que biologiques. Le diagnostic de l'HPN est confirmé de

manière conventionnelle par cyrtométrie en flux, posé dans des délais relativement longs ,et principalement dans le cadre du bilan étiologique voir du suivie d'une aplasie médullaire, ce qui expliquerait que le type d'HPN le plus répandue est le type III, notre étude nous a aussi permis de révéler deux indicateurs au caractère hautement actif de la maladie, et sont en étroite corrélation avec le risque d'apparition d'épisode thromboembolique à savoir un taux de LDH supérieur à 1.5 la normale, et une taille du clone supérieur à 30% à la surface des granulocytes, ce qui rejoint la littérature. Pour finir notre étude a révélé que moins de la moitié des patients ayant une indication thérapeutique reçoivent de l'ECULIZUMAB, dont certains avec des arrêts thérapeutiques et ce vu la difficulté d'accès au traitement.

Summary

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a pathologic known to be rare; an international registry has been established in order to be able to collect all the data concerning it.

Namely its global prevalence which is 15.9/1,000,000 and which differs from one country to another, despite ethnic and geographical variations. In this sense, a study was established in Algeria over 14 years from January 2009 to December 2022 on 14 centers which made it possible to collect 168 cases, its main goal being to update epidemiological data and to confirm that the pathology is considerably underestimated with a prevalence of 3.8/1000000.

As well as to determine the factors influencing its distribution within the territory, namely access to diagnostic tools, and secondarily to highlight its clinical and biological characteristics.

The diagnosis of PNH is made conventionally by flow cytometry, made over relatively long periods of time, and mainly in the context of the etiological assessment or even followed by aplastic anemia which would explain that the type of PNH is the most common, most answered is type III.

Our study also allowed us to reveal two indicators of the highly active nature of the disease, and are in close correlation with the risk of occurrence of a thromboembolic episode, namely an LDH level greater than 1.5 normal, and a size of the clone greater than 30% on the surface of granulocytes, which is consistent with the literature. Finally, our study revealed that less than 50% of patients with a therapeutic indication receive ECULIZUMAB, some with therapeutic interruptions given the difficulty of access to treatment.

Introduction :

L'hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN), est une pathologie acquise étant connue pour être rare, elle a un impact significatif sur la qualité de vie d'un patient. Un registre international a été établi afin de pouvoir recueillir toutes les données concernant les patients atteints d'HPN, de ce fait sa prévalence mondiale s'élève à 15,9 individus par 1 000 000 d'habitants, et son incidence mondiale annuelle est d'environ 5 à 6 individus par 1 000 000 d'habitants ^[1].

L'HPN n'ayant aucune répartition ethnique ou géographique apparente, son incidence varie d'un pays à l'autre ^[1], estimée aux USA à 5,7 / 1 000 000 d'habitants, avec une prévalence de 12 à 13 pour 1000000 d'habitants ^[2]. En France sa prévalence est de 1/80 000 habitants alors qu'au Royaume-Uni son incidence annuelle est estimée à environ 1/770 000 et sa prévalence à environ 1/62 500 ^[2].

L'Algérie est un pays dont l'incidence reste faible, estimée à 0.31 /1 000 000 en 2021, sa prévalence étant de 3.38 /1 000 000.

Le but principal de cette étude est de pouvoir mettre à jour les données épidémiologiques, déterminer l'incidence ainsi que la prévalence de l'HPN en Algérie, les objectifs secondaires sont d'évaluer les délais diagnostics, identifier les différents aspects cliniques et biologiques, et mettre le point sur les prises en charges thérapeutiques.

Matériel et méthodes :

Etude épidémiologique descriptive rétrospective de l'HPN a été réalisée au sein du centre de référence de l'HPN le CHU de Tlemcen s'étalant sur 14 années (2009-2022) concernant 14 centres d'Algérie.

Une fiche technique a été établie, diffusée aux différents centres, ayant permis le recueil des données suivantes : âge, sexe, circonstances et délai diagnostique, manifestations cliniques et biologiques, ainsi que les attitudes thérapeutiques.

Tests biostatistiques L'analyse descriptive des variables quantitatives était faite par le calcul des moyennes et médianes.

Résultats

168 fiches étaient colligées provenant de 14 services d'hématologie d'Algérie et ce de 2009 à 2022.

L'incidence : en 2022 l'incidence de l'HPN en Algérie était de 0.28/1 000 000 d'habitants, elle varie de manière aléatoire au fil des années, durant lesquelles notre étude s'étend, avec un petit pic observé en 2017 où l'incidence est de 0.63/1 000 000. (Tableau 1)

La prévalence : la prévalence des cas en Algérie en 2022 est de 168, le taux de prévalence étant de 3.8/1 000 000 d'habitants

Ces patients étaient repartis sur les différents centres d'Algérie de la manière suivante (Tableau2)

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nouveau cas en %	7.23	3.94	3.94	3.28	6.57	3.94	7.23	9.22	15.78	5.92	6.57	7.98	10.52	7.98
Incidence	0.34	0.19	0.19	0.13	0.28	0.15	0.3	0.44	0.63	0.23	0.25	0.29	0.31	0.28

Tableau 1 variation de l'incidence de l'HPN en Algérie de 2009 à 2022

CENTRE	CAC BLIDA	CHU CONSTANTINE	CHU BENI MESSOUS	CHU SETIF	EHU CPMC	CAC BATNA	CHU TLEMEN	CHU ANNABA	CHU TIZI OUZOU	CHU ORAN	HCA	CHU SBA	HMRUO	CHU BEJAIA
NOMBRE	54	29	13	13	12	09	07	07	07	06	05	04	01	01
POURCENTAGE	32.14	17.26	7.73	7.73	6.06	5.35	4.16	4.16	4.16	3.57	2.97	2.38	0.59	0.59

Tableau 2 : répartition des patients en nombre et pourcentage en fonction des différents centres d'Algérie

Sur le nombre total des patients colligés, il y avait 85 hommes et 83 femmes avec un sexe-ratio à 1.02

L'âge médian de ces patients au moment du diagnostic était de 37.27 ans avec des extrêmes de [17-72] ans. 54.76% des patients avaient moins de 40 ans.

Le délai moyen entre le début des manifestations cliniques et la confirmation du diagnostic était de 15.29 mois avec des extrêmes de 15 jours à 20 ans.

Le diagnostic de l'HPN était posé chez tous nos patients selon les recommandations internationales, ainsi que les recommandations nationales établis par le groupe algérien de cytologie et cytométrie en flux (GACC) durant le 4 -ème workshop sur l'HPN, par le biais de la réalisation d'une cytométrie en flux (CMF) sur sang péri-

phérique, chez les patients répondants aux indications déterminées durant ce workshop [3,4].

Notre étude nous a permis de mettre le point sur la répartition des patients, en fonction des différentes circonstances ayant posé l'indication d'une éventuelle CMF à la recherche du clone HPN, de ce fait les patients étaient repartis comme suite (figure 1).

Ainsi que de déterminer les différentes manifestations qui dominent le tableau clinique à savoir l'asthénie suivi de l'hémoglobinurie (figure 2)

L'HPN étant connu pour être à l'origine de complications, dont la plus redoutables étant les épisodes thrombo-embolique (ETE) retrouvées chez 17.26% des patients, 29.16% présentaient un syndrome hémorragique, 19.04% un syndrome infectieux et 7.4% une insuffisance rénale [1].

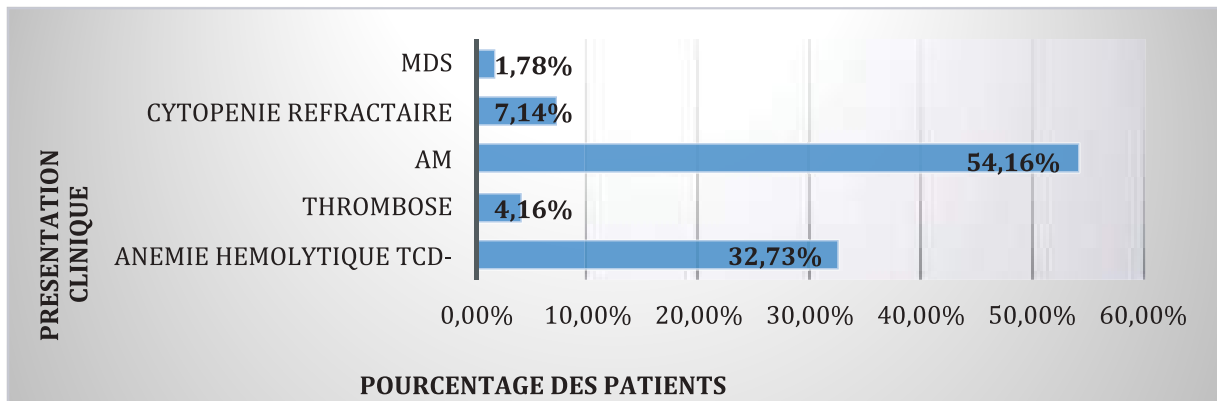


Figure 1 : répartition des patients en % en fonction des circonstances de découvertes

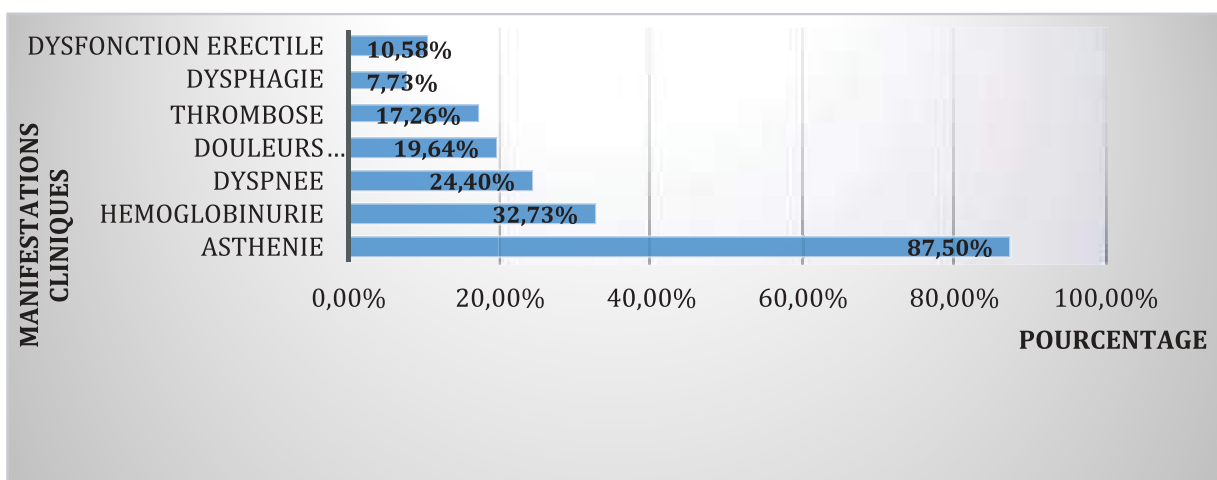


Figure 2 : répartition des patients en % en fonction des manifestations cliniques

Les caractéristiques biologiques étaient comme suit : un taux moyen de globules rouges 2.18M/mm³, de globules blancs 3.49G/L, d'hémoglobine 6.68g/dl, de plaquettes 98.2G/L, un taux moyen de LDH à 3111.42 U/L, de Bilirubine libre à 17.32 mg/L, un taux moyen d'haptoglobine à 0.37g/l.

La taille moyenne du clone sur les GRAN II+III était à 43.57%, sur les MONO II+III 36.55%, et sur les GR II+III 20.27%.

22.61% des patients avaient une HPN de type I classique, 10.71% de type II avec anomalie médullaire, 66.66% de type III subclinique. [1,4].

Chez Les patients ayant développés un ETE, il y avait autant d'homme (15) que de femme (14), 13 d'entre eux avaient une HPN de type classique et les 16 autres une HPN de type II.

86.20% des patient ayant développé un ETE avaient un taux de LDH > 1.5 UL la normale et chez 76% d'entre eux la taille de leur clone HPN sur les granulocytes été >30%.

Sur les 72 patients ayant l'indication au traitement par ECULIZUMAB, seulement 31 d'entre eux en ont bénéficié soit 43.05%, chez 20 d'entre eux nous avons obtenu la rémission complète (RC), chez 8 une rémission partielle (RP) et 3 étaient en échec. [5,6]

Le traitement était interrompu chez 23 patients, 2 d'entre eux suite à une greffe de moelle allogénique, pour le reste des patients par faute de disponibilité.

Cette interruption thérapeutique était à l'origine d'une crise hémolytique chez 9 des patients, 2 ont développés des thromboses, et 3 une insuffisance rénale.

Sur les 69 patients de moins de 40 ans ayant une HPN de type II ou de type III, 75 % d'entre eux ont bénéficiés d'une allogreffe de moelle osseuse, les 25% restants n'avait pas de donneur HLA compatible ou avait une AM modérée non greffable [5,6].

61.3 % de l'ensemble de la population étudiée sont toujours vivants et suivis, 24.4% sont perdus de vue, et 14.28% sont décédés

Discussion

En Algérie L'HPN est l'apanage du sujet jeune, sans aucune influence liée au sexe, ce qui ressort durant notre étude et rejoint la littérature [2].

L'Incidence de l'HPN en Algérie est considérablement basse par rapport aux différents pays d'Europe ou d'Amérique, avec un délais diagnostic relativement long d'une moyenne de 15.29 mois. On arrive à expliquer ça aussi bien par la méconnaissance de la pathologie qui peut empruntée parfois différents tableaux cliniques, que par la difficulté d'accès à l'outils diagnostic.

Ces patients diagnostiqués étaient repartis sur les différents centres d'Algérie, avec une nette prédominance de 32.14% au niveau du CAC de Blida, suivie du CHU de Constantine à 17.26%.

L'avantage qui en découle de la possession de la CMF, est l'aptitude au diagnostic, ce qui expliquerait la proportion de patients relativement augmentée au sein des structures dotées de l'outil diagnostic.

Selon les recommandations l'indication la plus répondu ayant révélé le diagnostic de l'HPN, est l'aplasie médullaire (AM), et cela est probablement en rapport avec le réflexe de réaliser une CMF devant toute AM dans le cadre d'un bilan étiologique ainsi que dans le cadre du suivi évolutif de cette dernière. Suivi de l'hémolyse a test de Coombs direct négatif.

Des cytopénies étaient retrouvées chez nos patients expliquées par l'hémolyse, les carences, l'AM ainsi que les syndromes myélodysplasiques.

La complication la plus redoutable et potentiellement mortelle en matière d'HPN, étant les ETE qui avoisinent selon la littérature les 40%. Durant notre étude seulement 17.26% des patients en ont développés, et les données reçues par les différents centres étaient insuffisantes pour pouvoir déterminer la nature veineuse ou artérielle ainsi que le siège des thromboses.

Par contre une étroite corrélation a été constatée aussi bien avec un taux de LDH > 1.5 UI N, que la taille du clone HPN > 30% sur les granulocytes, témoignant du caractère hautement actif de la maladie conduisant aux thromboses, ce qui rejoint l'étude qui a été faite dans ce sens à partir du registre international de l'HPN [7].

Les patients sont traités selon les recommandations établis par le groupe d'étude national de l'HPN. Selon notre étude moins de la moitié des patients candidats à l'ECULIZUMAB en ont bénéficié, et cela par faute de disponibilité du produit au seins de tous les services voir des interruptions thérapeutiques par rupture à l'origine d'apparition de complications.

Conclusion

L'HPN reste en Algérie une pathologie rare, touchant l'adulte jeune avec prédilection.

Le délai moyen entre le début de la maladie est le diagnostic reste relativement long

La méconnaissance de cette pathologie explique probablement ce retard diagnostic.

En pratique clinique seule une minorité de patients reçoivent un traitement par ECULIZUMAB.

Références

1. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Algorithme clinique de dépistage et de diagnostic de l'hémoglobininurie paroxystique nocturne : consensus d'experts. *Eur J Hématol.* juillet 2018 ; 101 (1):3-11. [[PubMed](#)]
2. Jessica J Jalbert, PhD, Umesh Chaudhari, MD, Haixin Zhang, MSc, Jonathan Weyne, MD, Jamile M. Shammo, MD et al Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US, 901. HEALTH SERVICES RESEARCH-NON-MALIGNANT CONDITIONS | NOVEMBER 13, 2019, *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 3407.
3. Timothy Devos^{1,2}, Stef Meers³, Nancy Boeckx^{4,5}, Andre Gothot⁶, Dries Deeren⁷, Bernard Chatelain⁸, Christian Chatelain⁹, Béran-gère Devalet⁹ Et al . **Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel** Review *Eur J Haematol.* 2018 Dec;101(6):737-749. doi: 10.1111/ejh.13166. Epub 2018 Oct 23.
4. SE Belakehall, D Saidi, MC Brahim, S Oukid, H Hammouda, F Harieche, A Oularbi, M Malika, S Benichou, S Mehla, O Djidjik, FZ Ardjoun, H Touhami, A Bekadja, MT Abad, S Hamdi, RM Hamladji, H Ait Ali, Z Zouaoui, M Belhani HARMONISATION DU PROTOCOLE DE DIAGNOSTIC DE L'HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE 26 jan 2013 Brodsky R. Hémoglobininurie paroxystique nocturne. *Sang.* 2014 ; 124 (18):2804-2811. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. ustin G. Kulasekararaj 1,2,3 | Ioanna Lazana 1,4 | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : where are we going, received 3 january 2023, revised 06 february 2023 ,accepted 08 february 2023, DOL : 10.1002/ajh.26882
6. [Monika Oliver](#)¹ and [Christopher J Patriquin](#) paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations *Blood Med.* 2023; 14: 613–628. PMID: PMC10710797
7. [David Dingli](#)¹, [Jaroslaw P Maciejewski](#)², [Loree Larratt](#)³, [Ronald S Go](#)⁴, [Britta Höchsmann](#)⁵, [Ke Zu](#)⁶, [Philippe Gustovic](#)⁷, [Alexander D Kulagin](#)⁸ Relationship of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) granulocyte clone size to disease burden and risk of major vascular events in untreated patients: results from the International PNH Registry, national library of medicine, pub med 2023 Jul;102(7):1637-1644. doi: 10.1007/s00277-023-05269-4. Epub 2023 May 18.

La circoncision chez l'hémophile

N. Guerd, H. Belhadef, N. Mesli, H. Bezzou, I. Chek-kaf, A. F Bendahmane, R. Bouchenak, A. Boukhiar, L. Moualek, N. Seddik, Y. Sari, L. Aici, S. Yadi, L. M. Fliti, L. Kazi Tani.

Centre hospitalo-universitaire TLEMCEM.

Résumé :

Introduction : En Algérie, la circoncision est une obligation sociale. Chez les patients hémophiles, elle constitue un défi médico-chirurgical qui nécessite une coordination multidisciplinaire. Méthodes : Une étude monocentrique rétrospective descriptive menée au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen concernant les patients hémophiles ayant subi une circoncision au cours de ces trois dernières décennies. La thérapie de substitution adoptée pour la circoncision est le schéma classique à dose diminuée (CDD). Des agents by passants ont été utilisés chez les patients hémophiles présentant des inhibiteurs. Résultats : Sur les 107 patients hémophiles suivis au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, 80% présentaient une hémophilie A, (86 patients). 75 patients avaient une forme sévère, dont 10 patients avec inhibiteurs. Dans notre cohorte, tous les hémophiles mineurs (6 patients) ont été circoncis avant l'âge de 2 ans. Les 26 patients hémophiles modérés ont été circoncis avant l'âge de 5 ans. Les 2/3 des patients hémophiles sévères ont été circoncis avant l'âge de 5 ans, dont 3% à la naissance. Seulement 5 % ont bénéficié de la circoncision après l'âge de 20 ans [25 – 36 ans]. Le poids médian était de 24 kg (5 à 85 kg), soit une consommation de concentrés de Factor < 3 000 U/jour chez plus de 90 % des patients. La durée d'hospitalisation était de 3 jours (1 jour-17 jours). Des complications hémorragiques post-circoncision ont été observées chez 18 % des patients de nature post-traumatique et 2 cas de lâchage de points de sutures. Discussion/Conclusion : Dans notre étude, l'âge optimal pour la circoncision se situe entre 2 et 5 ans ; conformément aux textes légaux. L'incidence des complications hémorragiques est de 18 %, dominée par des causes post-traumatiques probablement liées au jeune âge des patients. Les patients circoncis ont bénéficié du régime CDD, réduisant ainsi la durée du séjour à l'hôpital, sans augmenter les complications.

Mots clés : hémophilie, circoncision, Facteur anti hémophilique.

Abstract

Introduction: In Algeria, circumcision is a social obligation. In patients with hemophilia, it constitutes a medical and surgical challenge which requires multidisciplinary coordination. Methods: A retrospective single-center descriptive study of patients with hémophilia who have undergone circumcision was conducted this last three decades at the university hospital center of Tlemcen. The replacement therapy adopted for circumcision is the classic reduced dose (CRD) regimen. By passants agents were used in hemophilia patients with inhibitors. Results: Of the 107 patients with hemophilia followed at the university hospital center of Tlemcen, 80% had hemophilia A, (86 patients). 75 patients had a severe form, including 10 patients with inhibitors. In our cohort, patients with mild hemophilia (6 patients) were circumcised before the age of 2. The 26 patients with moderate hemophilia were circumcised before the age of 5. 2/3 of patients with severe hemophilia were circumcised before the age of 5, including 3% at birth. Only 5% benefited from circumcision after the age of 20, [25 – 36 years old]. The median weight is 24 kg (weight range, 5 to 85 kg), accordingly, the amount of Factor concentrates used is <3000U/day in more than 90% of patients. The length of hospital stay was 3 days (1 day-17 days). Post-circumcision hemorrhagic complications were observed in 18% of patients of a post-traumatic nature and 2 cases of wound dehiscence. Discussion/Conclusion: In our study the optimal age for circumcision is between 2-5 years; in accordance with the legal texts. The incidence of hemorrhagic complications is 18%, dominated by post-traumatic causes probably linked to the young age of the patients. Circumcised patients benefited from the CRD regimen, thereby reducing the length of hospital stay, without increasing complications.

Key words: hemophilia, circumcision, Antihemophilic factor.

INTRODUCTION

La circoncision est un acte rituel dans la religion musulmane et un signe d'alliance religieuse juïdaïque. C'est une obligation sociale et la pierre angulaire signant l'intégration de la personne dans sa communauté d'appartenance. La posthectomie est le terme médical de la circoncision, c'est une petite chirurgie sans gravité pour un enfant

normal (**Figure1**). Chez le patient hémophile, bien qu'elle ne constitue pas une contre-indication absolue ; la circoncision est un défi médicochirurgical qui doit être pratiquée dans des conditions appropriées impliquant une coordination multidisciplinaire entre les différentes équipes médicales et paramédicales. Mal préparée, son potentiel mortel est bien décrit, et les conséquences peuvent être dramatiques pour cette catégorie de patients.

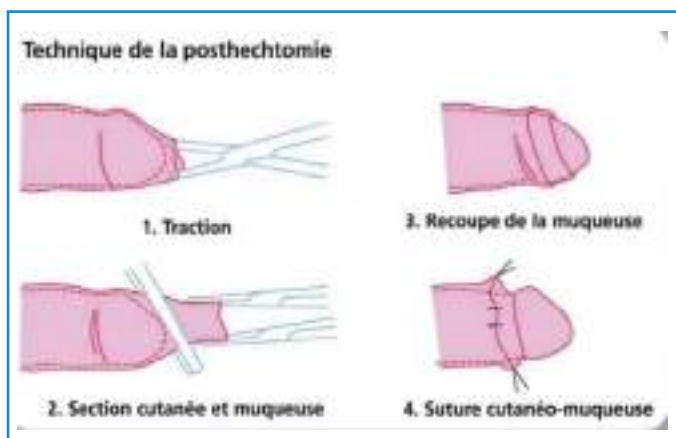


Figure 1 : les étapes de la posthémectomie.

OBJECTIF

À travers ce travail, nous rapportons notre expérience dans la gestion de la circoncision chez le patient hémophile au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen en décrivant les modalités de la prise en charge. Nous évaluons le schéma classique à dose réduite de concentrés de facteurs anti hémophiliques et nous déterminons l'étendue du risque hémorragique et les complications observées en vue d'harmoniser les schémas de substitution.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons inclus 107 patients hémophiles tout âge confondu, recensés et suivi en hématologie clinique du CHU Tlemcen au cours de ces trois dernières décennies. La collecte des données s'est faite à partir des dossiers cliniques des patients, reportées sur une base de données précisant le type d'hémophilie, la sévérité, l'âge à la circoncision, le bilan préopératoire, la recherche des anticoagulants circulants (ACC), le schéma de substitution, la durée d'hospitalisation post acte, et les complications. Un bilan clinique et biolo-

gique était réalisé au cours du mois précédant l'acte chirurgical. Ce bilan biologique comprenait une numération sanguine, les tests standards de coagulation TP et TCA, le dosage du FVIII/IX déficitaire et la recherche d'inhibiteur anti FVIII/IX. Une hospitalisation la veille de l'acte pour les formes modérées à sévères. Le schéma de substitution utilisé :

- ▶ Avant l'an 2015, le schéma classique à dose diminuée (CDD) d'une durée d'hospitalisation allant de 5 à 7 jours. J0: 30mn précédant le geste, une dose est injectée à raison 50U/kg → taux de facteur 80-100%. Renouvelée toutes les 8H le J1. De J2 à J5-J7: la dose était réduite de ½ (20 à 30U/Kg)/ → taux de facteur 40- 60%. Renouvelée toutes les 8 à 12H selon le facteur à substituer.
- ▶ Depuis 2015, la durée du schéma classique à dose diminuée a été réduite à 3 jours avec une dose unique 30U/Kg le J3 précédant la sortie du patient. En cas de saignement des doses additionnelles de facteur étaient administrées. Le risque hémorragique à la chute d'escarres, le plus souvent entre le 5^{ème} et le 8^{ème} jour était prévenu par un traitement substitutif à dose unique le J7.

Les patients avec ACC+ ont bénéficié d'une substitution par les agents by passants type FEIBA utilisé à la dose de 80 UI/kg toutes les 12h pour les trois premiers jours ou le rFVIIa à la dose de 90 µg/kg toutes les 3 heures renouvelée en cas de saignements. La circoncision était réalisée à vif ou sous AG en centre de chirurgie infantile (CCI) pour les moins de 16ans et en chirurgie générale pour les hémophiles adultes. Les points de sutures, notamment au niveau du frein étaient fait par du fil résorbable non couvert par un pansement adhésif. Les patients étaient transférés par la suite au service d'hématologie pour contrôler le saignement. Tous les patients avaient bénéficié d'une antibiothérapie préventive à base de cephadar peros et fucidine en pommade locale. Un traitement préventif de l'érection par des doses adaptées de valium a été instauré chez les patients plus âgés.

RESULTATS :

Cent sept patients atteints d'hémophilie ayant subi une circoncision ont été inclus dans cette étude. Les données collectées sont représentées dans le **tableau 1**.

Avec un ratio hémophilie A / B égal à 4. 70% des patients hémophiles sont de formes sévères alors que les formes modérées et mineures ne représentent que 24,4% et 5,6% respectivement. 85% des hémophiles ont été circoncis avant l'âge de 5 ans ; 12 % ont été circoncis entre (5 et 20 ans) et seulement 4% après l'âge de 20ans. Dans notre série, tous les hémophiles mineurs ont été circoncis avant l'âge de 2ans ; pareillement tous les hémophiles modérés ont été circoncis avant l'âge de 5 ans. Concernant les patients hémophiles sévères 78% ont été circoncis avant l'âge de 5ans dont deux nourrissons de moins d'un mois. Le reste des patients après l'âge de 5ans dont 5% ont bénéficié d'une circoncision après l'âge de 20ans [25 –36ans] (**Figure 2**). Soixante-sept patients (63 %) étaient traités avec des concentrés de facteurs anti hémophilique à la demande, seuls treize (12%) étaient sous prophylaxie primaire et vingt-sept (25%) sous prophylaxie secondaire, dont dix seront par la suite sous prophylaxie personnalisée. Quatre patients (3,73%) avaient des inhibiteurs

anti FVIII avant la circoncision substituée par FEI-BA et six patients ont développés des ACC bien après la circoncision.

Le poids moyen des patients étaient de 24Kg (5 à 85 kg), soit une consommation de facteurs anti hémophilique <3000U/jr chez plus de 90%des hémophiles circoncis (**figure 3**).

La durée moyenne d'hospitalisation était de 4 jours [3j-17j]. Les complications hémorragiques post circoncision ont été observées chez 18% des patients de nature post traumatique avec 2 cas de lâchage de points de sutures. Il s'agissait de dix-neuf patients hémophiles sévères dont un hémophile avec ACC. Les saignements étaient minimales à modérés, survenus entre J2 et J7 postopératoires nécessitant une prolongation de la durée de substitution. Pas de saignement à la chute de l'escarre prévenue par une injection systématique du facteur à j7. Pas d'épisode infectieux rapporté. L'évolution était favorable, aucun patient n'a nécessité une reprise chirurgicale.

Paramètres	Nombre (%)
Type d'hémophilie	Hémophilie A 86 (80,3%) Hémophilie B 21 (19,7%)
Sévérité de l'hémophilie	
Mineure	6 (5,6%)
Modérée	26 (24,4%)
Sévère	75 (70%)
Âge des patients hémophiles à la circoncision	
Moyenne d'âge	4,5ans [0,1 à 36 ans]
< 5ans	91 (85%)
[5-20 ans]	12 (11,3%)
> 20ans	4 (3,7%)
Traitement par concentrés de facteur anti hémophilique	
Traitement à la demande	67(63 %)
Prophylaxie primaire	13 (12%)
Prophylaxie secondaire	27 (25%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

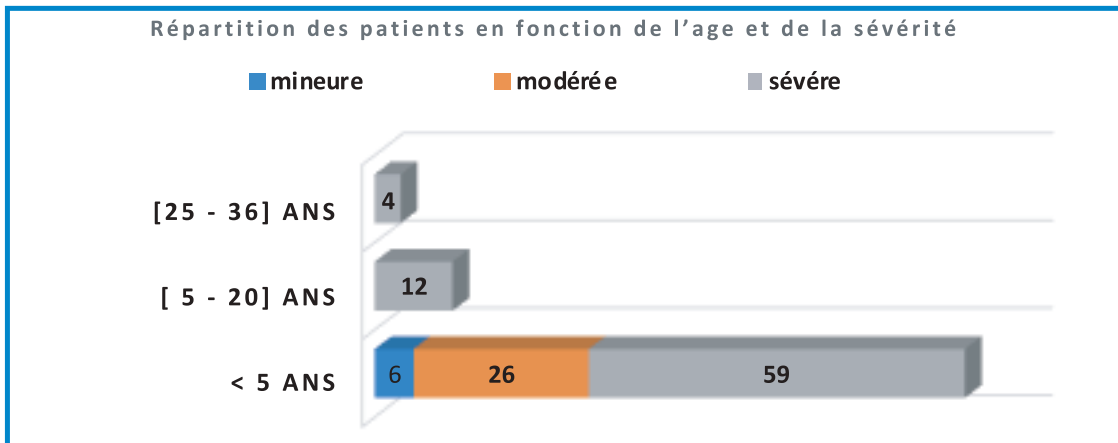


Figure 2 : Répartition des patients hémophiles selon l'âge de la circoncision et la sévérité de la maladie.

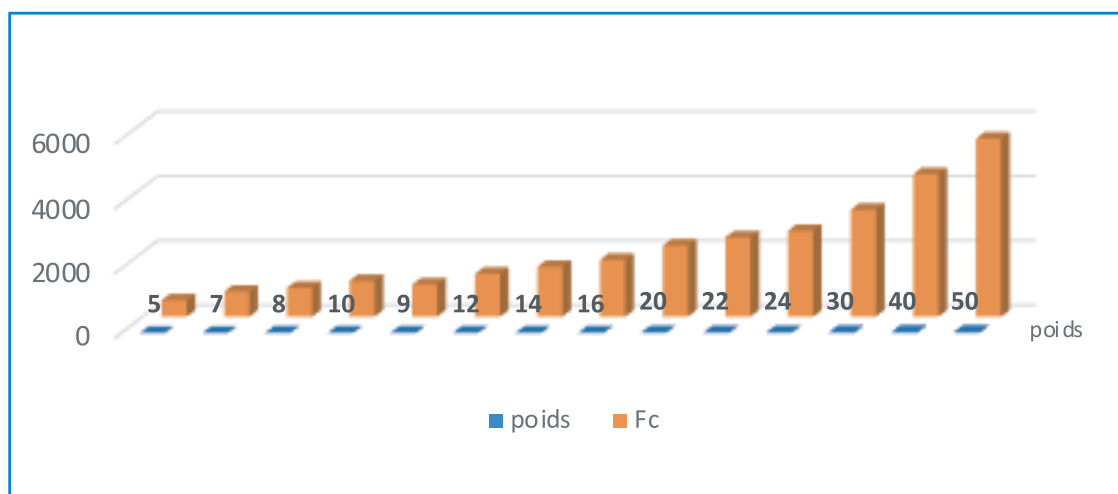


Figure 3 : Consommation du facteur anti hémophilique en fonction du poids du patient hémophile

Discussion :

Dans notre étude l'âge optimal de la circoncision se situe entre (2-5ans) conformément aux recommandations du consensus national qui définissent l'âge moyen d'accès à la circoncision (3 à 5 ans) [1]. La réalisation de la circoncision en période néonatale est faisable. Dans la population juive selon le rituel ancestral, la circoncision est pratiquée au huitième jour de vie [2]. Kearney dans son enquête auprès d'hématologues pédiatres dans les centres de traitement de l'hémophilie aux États-Unis, 38% des praticiens ont déclaré autoriser cette procédure pendant la période néonatale [3]. Pratiquée plus tôt, chez les nouveaux nés et les enfants en bas age serait plus facile moins grave et moins coûteuse avec moins de complications par apport à la circoncision à l'âge adulte [4]. Les protocoles utilisés varient considérablement et de nombreux centres traitent les patients avec des facteurs de substitution jusqu'à deux semaines après la circoncision. Des protocoles alternatifs ont été élaborés et validés par diverses études [5-7]. Tous ont pour objectif de prévenir ou

réduire les saignements liés à la circoncision, tout en diminuant la durée de consommation. Ces études ont démontré que l'absence ou la diminution du risque hémorragique n'était pas liée à l'utilisation de fortes doses de concentrés de facteurs anti hémophilique mais au nombre de jours d'exposition au traitement. Dans notre série la majorité de nos patients circoncis ont bénéficié du schéma classique à dose diminuée avec réduction de la durée de substitution à 3 jours sans pour autant majorer les complications ; rejoignant l'expérience turque dite protocole d'Izmir, où une première dose de concentré de facteur a été administrée une heure avant la circoncision. Des injections intermittentes de concentré de facteur ont été administrées toutes les 12 heures pendant 48 heures. Alors que les deux premières doses ont été administrées en quantité plus élevée afin d'atteindre un taux de facteur plasmatique d'environ 90 à 100 %, l'objectif des trois dernières doses était de maintenir le taux de facteur plasmatique entre 50à60 % [5]. L'incidence

globale des complications hémorragiques dans notre étude était de 18%, ce qui nous rapproche des données rapportées par Dr Berkouk-Redjimi lors de l'enquête nationale sur la circoncision chez l'hémophile (2014) estimée à 23.8% [1] également de celle rapportée par Rodriguez de la Mayo Clinic Comprehensive Hemophilia Center de l'ordre de 23% [6]. Alors que seulement 6 % des patients ont présenté une complication hémorragique résolus facilement rapporté par l'équipe turque dans le protocole d'Izmir [5] et aucun patient dans la série de l'hôpital de chirurgie pédiatrique rapporté par Avanoglu [7]. Ceci s'explique probablement par l'utilisation de colles de fibrine mais pas que, d'autres facteurs ont été impliqués notamment une bonne hémostase locale par électrocautère et la pratique de la circoncision par un chirurgien expérimenté [5]. En 2020 Swaminathan et al ont mené une enquête au prêt de vingt-deux nouveau-né hémophiles circoncis entre janvier 2000 et juin 2019 au niveau du centre d'hémophilie et de thrombose de l'Iowa aux USA. Les auteurs ont démontré que les hémophilies sévères prétraités avec une dose unique de facteur anti hémophilique présentaient des complications hémorragiques considérablement réduites, une durée d'hospitalisation plus courte et nécessitaient moins d'intervention thérapeutique que les patients non traités [8]. Kearney confirme dans son enquête que tous les chirurgiens recommandent au moins une dose de facteur de substitution avant l'intervention [3]. Dans notre série la principale étiologie de saignement était dominée par les causes post traumatiques liée probablement au jeune âge des patients. Pas de complications infectieuses rapportées en post circoncision probablement prévenu par l'antibiothérapie prophylactique instaurée systématiquement.

Conclusion :

La question de la circoncision chez les personnes hémophiles suscite des débats complexes et nécessite une approche individualisée en raison des risques accrus de saignement. Les résultats de cette enquête soulignent l'intérêt de l'harmonisation des schémas de substitution qui semble avoir contribué à réduire les complications associées à cette procédure délicate. Cependant, il est impératif de maintenir une surveillance étroite et une éducation continue pour guetter les complications post opératoires et garantir une pratique médicale répondant aux besoins spécifiques des patients hémophiles.

Références :

1. Berkouk-Redjimi Y. La gestion de la circoncision chez l'hémophile en Algérie. Etude multicentrique. 9 sept. 2014.
2. Kavakli K, Aledort LM. Circumcision and haemophilia: a perspective. *Haemophilia* 1998; 4: 1-3.
3. S Kearney, Un Sharathkumar, V Rodriguez, and al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric hematologists' at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*;2015;21(1):52-7
4. Weiss HA, Larke N, Halperin D, Schenker I. Complications of circumcision in male neonates, infants and children: a systematic review. *BMC Urol.* 2010 ;10(1) :2-3
5. Yilmaz D, Akin M, Ay Y, Balcan C, Celik A, Erqun O et al. A single centre experience in circumcision of haemophilia patients: Izmir protocol. *Haemophilia.* 2010;16(6):888-891
6. Rodriguez V, Titapiwatanakun R, Moir C, Schmidt KA, Pruthi RK. To circumcise or not to circumcise? Circumcision in patients with bleeding disorders. *Haemophilia.* 2010; 16:272-276.
7. Avanoglu A, Celik A, Ulman I, Ozcan C, Kavakli K, Nişli G et al. Safer circumcision in patients with haemophilia: the use of fibrin glue for local haemostasis. *BJU Int.* 1999 ;83(1) :91-94
8. Neeraja Swaminathan, Collin Thatcher, Janice M. Staber. Haemostatic efficacy of single-dose factor administration in neonates with severe haemophilia undergoing circumcision. *WFH.* 03 August 2020.

CRYOPRESERVATION DES CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

M. Benakli, R. Ahmed-Nacer, R-M Hamladji

Service d'hématologie-Greffe de moelle osseuse, CPMC, Alger

INTRODUCTION

La cryopréservation est un processus qui consiste à congeler des cellules à ultra-basse température (-196°C dans de l'azote liquide) afin de préserver leur intégrité durant de longues phases de stockage. Elle fait appel à des cryoprotecteurs qui vont permettre d'éviter la création de dommages entre les cellules durant toutes les phases de congélation.

Les premiers écrits traitant de la cryopréservation à des fins médicales remontent au 18e siècle, mais l'année 1949 a marqué un tournant avec l'identification des propriétés cryoprotectrices du glycérol par un biologiste anglais John Christopher Polge, c'est la naissance de la cryobiologie.

Dix ans plus tard, Lovelock et Bishop découvraient l'efficacité d'un nouveau cryoprotecteur, lequel est encore le plus couramment utilisé aujourd'hui : le DMSO (DiMethyl-Sulfo-Oxyde).

Le but de la cryoconservation est de maintenir la viabilité cellulaire tout en induisant un arrêt total des processus métaboliques (1).

La cryopréservation des cellules souches hématopoïétiques périphériques (CSP) obtenues par cytophérèse après mobilisation, permet la génération de banques de cellules à durée de vie quasi-indéfinie, garantissant ainsi un approvisionnement, un accès et une disponibilité à tout instant dans de nombreuses applications de thérapie cellulaire à des doses maîtrisées.

Elle permet également d'effectuer tous les examens nécessaires au contrôle de la qualité du produit (viabilité et propriétés fonctionnelles) avant injection au patient (2,3).

PREPARATION ET CONGELATION

Contrôle qualité

Le produit d'aphérèse est stocké temporairement avant cryopréservation dans une enceinte thermostatée régulée entre 4 et +8°C.

A la réception du produit, il est recommandé de mesurer son volume, de réaliser une numération complète pour évaluer la concentration en cellules nucléées totales, la quantification des cellules CD34+ par cytométrie en flux ainsi que leur viabilité, et l'évaluation de la non-contamination microbiologique.

Préparation à la congélation

La préparation des poches à cryopréserver est fonction du nombre de greffes prévues (en général 2 poches par greffe). Le délai avant congélation doit être le plus court possible, avec un maximum de 24 heures après le prélèvement.

Le produit final obtenu par cytophérèse subit une étape de centrifugation préalable permettant un greffon deplasmatisé.

La solution de congélation comprend typiquement une solution macromoléculaire avec un cryoprotecteur, essentiellement le DMSO dilué à 10-20% de manière à obtenir une concentration finale à 5%-10% de DMSO après un mélange volume à volume avec le produit du recueil (4).

- **Les solutions macromoléculaires** : peuvent être du sérum albumine (4-5%), de l'hydroxyéthyl-amidon ou du plasma autologue.

- **Le cryoprotecteur** : permet d'éviter la création des dommages intracellulaires durant les processus de congélation et décongélation. Le DMSO est le plus largement utilisé car il permet une meilleure préservation des cellules. Les autres agents cryoprotecteurs sont : le glycérol, l'éthylène glycol ou l'hydroxyethyl starch.

- Principe de la cryopréservation :

Dans le langage courant, on parle de congélation, terme inexact, car on ne cherche pas à congeler (la gélification de l'eau est même un problème) mais des basses températures pour conserver et permettre aux cellules de survivre à la zone de température intermédiaire (entre -15°C et -60°C) pendant le processus de refroidissement. Pour cela, la cristallisation de l'eau intracellulaire doit être limitée au maximum afin d'éviter les lésions mécaniques.

En absence de DMSO, l'eau cristallise aux basses températures et les cristaux de glace peuvent endommager de façon létale les cellules par hyperosmolarité. Il va donc falloir obtenir les basses températures en évitant l'apparition des cristaux de glace létaux.

Le DMSO est un liquide inodore, soluble dans l'eau, perméable et peu toxique. Au cours du refroidissement :

- il forme des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau, permettant de les maintenir à l'état liquide à des températures inférieures à leur point de congélation.
- il agit en augmentant la taille finale de la cellule après la déshydratation.
- il diminue l'agrégation désordonnée des cristaux par sa grande viscosité et protège l'intégrité de la membrane cellulaire par le biais d'interactions électrostatiques.

Dans les cellules congelées, les cinétiques des réactions chimiques à -30°C sont très lentes. A -80°C , l'évolution chimique est très très lente (mois à années). A -196°C , plus rien ne bouge.

Equipement et dispositifs :

Hotte à flux laminaire ;
Congélateur programmable à -196°C ou Congélateur à -80°C ;
Cuves de stockage de poches en azote liquide ;
Récipients ravitailleurs en azote liquide ;
Agitateur de poche ;
Centrifugeuse de poches ;
Soudeuses de poches ;
Bain marie.
Poches de congélation avec surpoches ;
Poches de transfert ;

Protocole de congélation

Le protocole de congélation est bien codifié en termes de vitesse d'addition du DMSO à la suspension cellulaire et de vitesse de descente en température (2,3,4). Toutes les manipulations doivent se faire sous hotte à flux laminaire dans le respect des règles d'asepsie.

- Obtention d'une solution de congélation par ajout du DMSO à une solution d'albumine humaine 4-5% préalablement maintenue à une température de $+4^{\circ}\text{C}$. Le mélange DMSO/albumine provoquant une réaction exothermique, il est important de limiter cette réaction par l'utilisation d'albumine froide.

- Ajouter goutte à goutte un volume de la solution de congélation équivalent au volume de la suspension cellulaire afin que la concentration de DMSO augmente progressivement, en présence des cellules, à la concentration finale de 5%. Le mélange doit se faire de façon progressive, sous agitation constante et maintien d'une température contrôlée ($+4^{\circ}\text{C}$) afin de limiter le choc osmotique et d'homogénéiser au mieux le produit.

- Répartir les cellules en poches de congélation, maintenues à $+4^{\circ}\text{C}$ sur de la glace pendant une durée n'excédant pas 30 minutes avant le début de la congélation. Il est important de répartir un volume identique dans chaque poche. L'utilisation d'un suremballage doit être respectée afin de sécuriser les poches stockées. La soudure est effectuée après vidange de l'air du suremballage.

- La cryoconservation se fait dans un congélateur à descente en température programmée, ou CRF (Controlled-Rate Freezer) permet l'ajustement de la vitesse de diminution de température compensant ainsi la chaleur de fusion et minimisant les effets de surfusion. Elle se fait selon le protocole suivant :

L'apport de vapeur d'azote liquide dans la chambre de congélation de l'appareil est insufflée en fonction de la consigne de température et des températures relevées par deux sondes situées dans la chambre de congélation du CRF : une sonde externe libre et une sonde témoin à l'intérieur d'une poche contenant uniquement du milieu de conservation. La cinétique de descente en température doit être adaptée (classiquement $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ jusqu'à -45°C puis $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$).

L'appareil doit permettre de visualiser la courbe propre à la poche témoin et la courbe propre à l'enceinte de refroidissement en vue de validation (figure 1).

- Lorsque la température du produit atteint -120°C , les poches sont transférées et stockées dans des cuves contenant de l'azote liquide à -196°C .

STOCKAGE

Après descente en température, les poches doivent être conservées à une température inférieure à -150°C (phase gazeuse) ou -196°C (phase liquide) dans des cuves de stockage adaptées avec surveillance et enregistrement continu de la température.

De nombreuses études suggèrent que les CSP peuvent récupérer et maintenir leur potentiel d'auto-renouvellement des années après la cryoconservation et le stockage à long terme.

Une étude clinique de Lisenko et al. a constaté que la durée de stockage des CSP n'avait pas d'impact sur la récupération hématopoïétique des patients pour des durées de stockage allant de plusieurs mois à plusieurs années (5).

Les cellules cryopréservées dans du DMSO à 5 et 10 % pendant < 1 an, 1 à 9 ans et > 9 ans n'ont montré aucune différence de viabilité. Aucune différence de temps jusqu'à la prise de greffe entre les trois groupes de stockage (< 1 an, 1 à 9 ans et > 9 ans) n'a été observée (6).

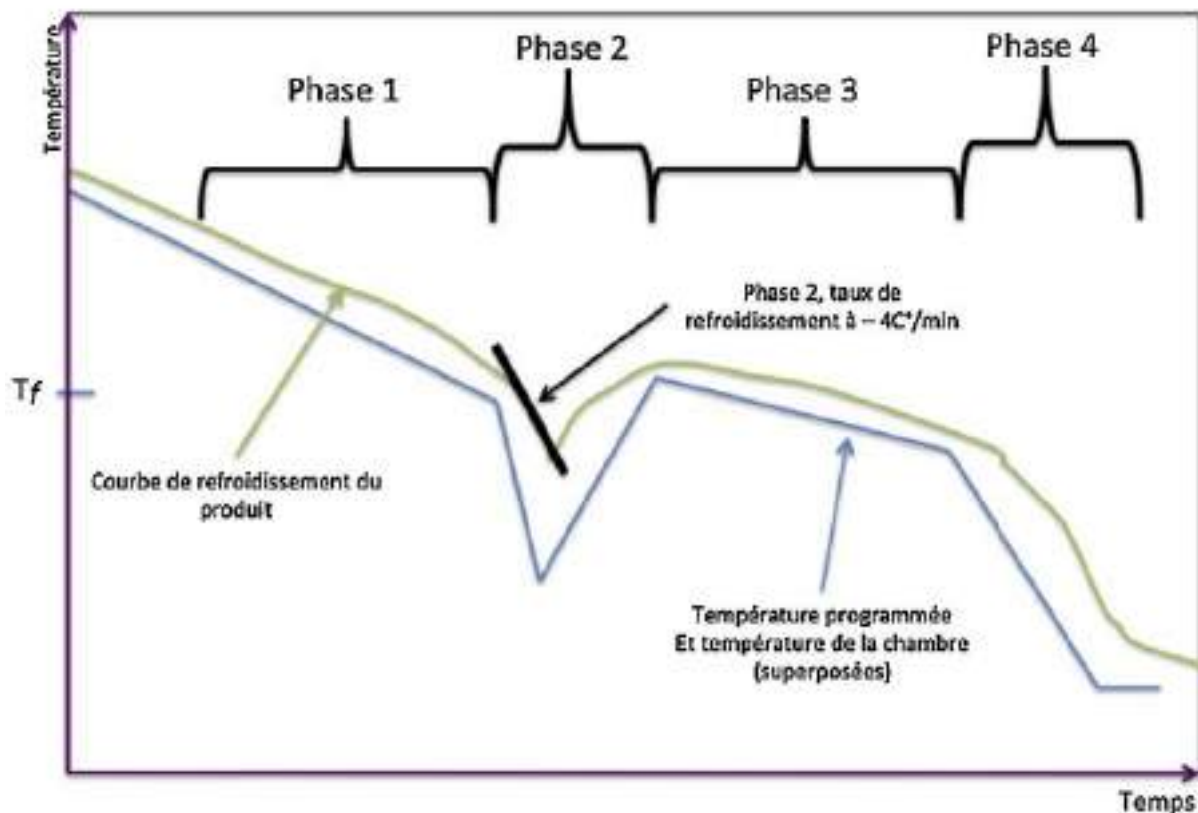


Fig 1. Courbe d'abaissement programmé de la température (Practical handbook of cellular Therapy cryopreservation, 2015)

Stockage à -80°C :

En l'absence d'équipement de cryogénie utilisant de l'azote, la congélation et le stockage peuvent être réalisés dans une enceinte à -80°C, pour une durée de stockage limitée, inférieure à 6 mois. Calvet et al. ont trouvé que la reconstitution hématopoïétique et immunologique avec des CSP cryoconservées à -80°C pendant moins de 6 mois est satisfaisante (7). Les résultats encourageants d'une étude ont révélé que la récupération hématopoïétique n'était pas affectée par un stockage prolongé (> 1 an) à -80°C, ce qui a été démontré dans deux centres indépendants utilisant des techniques de congélation et de stockage similaires (8,9).

Sputtek et al. ont comparé les cellules congelées à -80°C versus -170°C pendant 3 et 6 mois et ont constaté que le stockage à -80°C entraînait une perte significative de l'intégrité de la membrane cellulaire et du potentiel clonogénique (10).

Le taux de récupération et la viabilité des cellules CD34 + ont été significativement diminués pour les cellules cryoconservées pendant 10 ans avec cette méthode, bien que le potentiel d'auto-re-

nouvellement des cellules CD34 et de différenciation myéloïde aient été maintenus (11).

Ces études suggèrent que cette méthode plus facile et moins chère pourrait être utile dans les zones où l'accès à l'azote liquide et à la congélation à vitesse contrôlée n'est pas possible.

Toutefois, ces équipements utilisent des réfrigérants naturels à haute efficacité de refroidissement. Ils sont fabriqués en acier inoxydable de haute qualité et sont équipés d'un mécanisme de verrouillage de porte protégé, des joints scellés et de cadres renforcés pour assurer une perte d'air froid minimale ou le début du gel. Ils sont également équipés de modules complémentaires tels que des alimentations électriques de secours, un système d'alarme audiovisuel et un système de surveillance à distance avec notifications de changements de température par SMS et par e-mail.

DECONGELATION

A l'inverse de la congélation des cellules lente et maîtrisée, la décongélation doit au contraire être la plus rapide possible afin de limiter des altérations dues à la déshydratation ainsi qu'à la toxicité du DMSO.

Avant la décongélation pour greffe, il est important de vérifier la cohérence de l'identité du receveur entre la prescription et le produit, le contrôle qualité du greffon et l'intégrité des poches en stock (soudures, connexion des tubulures, suremballage...) notamment si elles sont anciennes.

La décongélation rapide se fait à l'aide d'un bain-marie classique avec eau stérile. La température est programmée entre +37°C et +40°C, afin d'assurer une remontée rapide de la température du produit, en 2 à 5 minutes pour préserver la viabilité et la fonctionnalité cellulaire. Afin d'éviter un choc osmotique, il est déconseillé d'ajouter brusquement un grand volume de milieu à la suspension cellulaire.

Une fois le produit décongelé, il est rapidement injecté après une prémédication de type antihistaminique, voire des corticoïdes.

Précautions à prendre :

- Le volume maximal à réinjecter est de 10 mL/kg/j, avec un débit maximal de 10 mL/min (4 mL/kg/j pour les enfants de moins de 10 kg).

- La dose de DMSO à réinjecter ne doit pas excéder 1g/kg/j. Si la dose est supérieure, il est recommandé de fractionner la réinjection des poches afin de limiter les effets indésirables liés à l'injection du DMSO et à l'hypothermie.

- Eviter l'administration simultanée de produits sanguins avec les produits cellulaires.

- Réserver exclusivement la voie veineuse d'administration des produits cellulaires à cet usage.

Techniques de lavage :

Il est possible de procéder au lavage des produits cellulaires décongelés à l'aide de techniques semi-automatisées (Sepax, Cobe 2991), ou par technique manuelle avec centrifugeuse à poches. L'utilisation d'une solution macromoléculaire est recommandée; celle-ci est ajoutée aux cellules le plus rapidement possible dès la décongélation.

Evénements indésirables:

Ils sont observés après perfusion des CSP avec DMSO : nausées, vomissements, crises d'épilepsies, arythmie cardiaque. La réduction de la concentration de DMSO n'a pas d'impact sur la prise de greffe et à moins d'effets adverses. Depuis quelques années, la réduction de la concentration de DMSO à 5% est devenue le standard de cryopréservation des CSP (12).

REGLES DE BONNES PRATIQUES DANS UN LOCAL DE CONGELATION

- Formation adéquate du personnel.

- Utilisation de sondes de températures dans les réfrigérateurs, les congélateurs, les CRF et les cuves d'azote, avec rapports d'alarmes et procédures d'intervention en cas d'incident.

- Détecteur du taux d'oxygène.

- Alarmes sonores et visuelles en cas de chute du taux d'oxygène.

- Renouvellement de l'air en cas de chute du taux d'oxygène.

- Accès visuel à l'ensemble de la zone depuis l'extérieur du local.

- Présence d'équipements de protection individuels adaptés.

CONCLUSION

La cryoconservation optimale des CSP nécessite la prise en compte de plusieurs facteurs, en particulier la descente de température programmée et les températures de stockage.

À ce jour, le DMSO demeure indispensable pour la cryoconservation des CSP, malgré quelques effets secondaires néfastes subis par les patients.

Plusieurs études cliniques ont réussi à réduire la quantité de DMSO utilisée dans les solutions cryoprotectrices de 10% à 5% voire 3,5%. D'autres études ont montré que le lavage des cellules avant la perfusion peut réduire les effets secondaires liés au DMSO.

Des études de contrôle de la qualité ont montré que les CSP restent stables jusqu'à plusieurs années dans l'azote liquide, avec un succès clinique après décongélation.

Le stockage à -80°C, permettant une durée de préservation de plusieurs mois, représente est une alternative efficace dans les zones où l'accès à l'azote liquide est impossible à condition d'acquérir le type d'équipement spécifique de cryopréservation des cellules à -80°C muni d'un système de surveillance et d'alarme à distance.

REFERENCES

1. Lovelock JE, Bishop MW. Prevention of freezing damage to living cells by dimethyl sulphoxide. *Nature* 1959; 183:1394 - 1395
2. Hornberger K, Yu G, McKenna D, et al. Cryopreservation of Hematopoietic Stem Cells: Emerging Assays, Cryoprotectant Agents, and Technology to Improve Outcomes. *Transfus Med Hemother* 2019;46:188–196
3. Boulanger F, Decot V, Bulliard G, et al. Modalités de préparation, cryopréservation, décongélation des cellules souches hématopoïétiques et précautions pour infusion au patient : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2016; 103: S267–S272
4. Akkök CA, Knut Liseth K, Ingerid Nesthus I, et al. Autologous peripheral blood progenitor cells cryopreserved with 5 and 10 percent dimethyl sulfoxide alone give comparable hematopoietic reconstitution after transplantation. *Transfusion* 49(2):354-61
5. Lisenko K, Pavel P, Kriegsmann M, et al. Storage Duration of Autologous Stem Cell Preparations Has No Impact on Hematopoietic Recovery after Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 23 (2017) 684–690
6. Veeraputhiran M, Theus JW, Pesek G, et al. Viability and engraftment of hematopoietic progenitor cells after long-term cryopreservation: effect of diagnosis and percentage dimethyl sulfoxide concentration. *Cytotherapy*. 2010; 12(6): 764–6.
7. Calvet L, Cabrespine A, Boiret-Dupré N, et al. Hematologic, immunologic reconstitution, and outcome of 342 autologous peripheral blood stem cell transplantations after cryopreservation in a -80°C mechanical freezer and preserved less than 6 months. *Transfusion*. 2013 Mar; 53(3): 570–8.
8. Detry G, Calvet L, Straetmans N, et al. Impact of uncontrolled freezing and long-term storage of peripheral blood stem cells at -80°C on haematopoietic recovery after autologous transplantation. Report from two centres. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jun; 49(6): 780–5.
9. Yuan Y, Yang Y, Tian Y, et al. Efficient long-term cryopreservation of pluripotent stem cells at -80°C . *Sci Rep*. 2016 Oct; 6(1): 34476.
10. Sputtek A, Rowe AW, Kuhn P. Long-term storage of peripheral blood progenitor cells at -80°C leads to a pronounced decrease of the clonogenic potential compared to -170°C storage in the vapor phase over liquid nitrogen. *Cryobiology*. 2005; 51: 355.
11. Shima T, Iwasaki H, Yamauchi T, et al. Preserved in vivo reconstitution ability of PBSCs cryopreserved for a decade at -80°C . *Bone Marrow Transplant*. 2015 Sep; 50(9): 1195–200.
12. Mitrus I, Smagur A, Fidyk W, et al. Reduction of DMSO concentration in cryopreservation mixture from 10% to 7.5% and 5% has no impact on engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation: results of a prospective, randomized study. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Mar; 53(3):274–80.

Les progrès actuels des biotechnologies dans les développements diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques, au cours des hémopathies malignes.

Mohammed-Amine BEKADJA

Résumé :

L'hématologie est une discipline médicale, qui étudie, entre autres, les cancers du sang, de la moelle osseuse et des ganglions. Ces dernières décennies, elle a bénéficié des grandes avancées, aussi bien dans le domaine des connaissances physiopathologiques des maladies malignes du sang, que dans le domaine thérapeutique, et ce, grâce au développement des biotechnologies.

Ces biotechnologies, ont permis le développement de la cytogénétique, avec l'utilisation de la fluorescence in situ, celui de la cytométrie en flux, avec des cytomètres de flux à 8 et 10 couleurs, permettant un immunophénotypage des cellules malignes de plus en plus précis, celui de la biologie moléculaire, avec la découverte de nombreux oncogènes et marqueurs moléculaires tumoraux par « Polymerase Chain reaction » (PCR) et plus récemment avec l'utilisation du séquençage (Next Generation Sequencing NGS).

Ces différentes méthodes de diagnostic, ont permis de mettre au point également, des stratégies thérapeutiques, telles la thérapie ciblée, l'immunothérapie avec les anticorps monoclonaux et bispécifiques, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que les CAR-T cells.

Enfin l'évaluation post thérapeutique des hémopathies malignes est passée du stade de la rémission complète clinique, à celui de la rémission complète moléculaire indétectable. Ce travail de revue générale, a pour but de faire la synthèse des progrès réalisés en hématologie maligne durant ce siècle.

Mots clés : Biotechnologies, hémopathies malignes, diagnostic, traitement, pronostic.

Abstract:

CURRENT PROGRESS IN BIOTECHNOLOGIES IN DIAGNOSTIC, THERAPEUTIC AND PROGNOSIS DEVELOPMENTS DURING HEMATOLOGIC MALIGNANCIES.

Hematology is a medical discipline which studies, among other things, cancers of the blood, bone marrow and lymph nodes. In recent decades, it has made great advances, both in the field of physiopathological knowledge of malignant blood diseases and in the therapeutic field, thanks to the development of biotechnologies. These biotechnologies have allowed the development of cytogenetics, with the use of in situ fluorescence, that of flow cytometry, with 8 and 10 color flow cytometers, allowing increasingly precise immunophenotyping of malignant cells, that of molecular biology, with the discovery of numerous oncogenes and molecular tumor markers by "Polymerase Chain reaction" (PCR) and more recently with the use of sequencing (Next Generation Sequencing NGS).

These different diagnostic methods have also made it possible to develop therapeutic strategies, such as targeted therapy, immunotherapy with monoclonal and bispecific antibodies, hematopoietic stem cell transplantation, as well as CAR-T cells.

Finally, the post-therapeutic evaluation of hematologic malignancies has moved from the stage of clinical complete remission to that of undetectable molecular complete remission. This general review work aims to summarize the progress made in malignant hematology during this century.

Keywords: Biotechnologies, hematologic malignancies, diagnosis, treatment, prognosis.

Introduction :

L'hématologie est une discipline médicale, qui étudie, en dehors de l'hématologie générale, les cancers du sang, de la moelle osseuse et des ganglions, sous la rubrique « hématologie maligne ». Ces dernières décennies, cette spécialité a bénéficié des grandes avancées, aussi bien dans le domaine des connaissances physiopathologiques des maladies malignes du sang, que dans le domaine thérapeutique, et ce, grâce au développement des biotechnologies.

Ces progrès réalisés, ont permis d'une part, des mises au point et actualisations des classifications des hémopathies malignes, sans cesse renouvelées [1-3], ainsi que l'éclosion de nouvelles entités nosologiques [4-5], et d'autre part, une amélioration très significative des taux de réponse, ainsi que des durées de survies de ces pathologies [6-7].

Ce travail, à type de revue générale, a pour but, de faire la synthèse et de colliger les dernières connaissances dans le domaine des biotechnologies, en termes de prises en charges, tant du point de vue diagnostic, que du point de vue thérapeutique et évolutif, des hémopathies malignes, au cours de ce XXI^{ème} siècle.

Apport des biotechnologies dans le domaine du diagnostic:

La cytométrie en flux :

L'immunophénotypage se pratique sur les cellules sanguines ou de la moelle osseuse. Il repose sur le fait que chaque cellule de l'hématopoïèse possède une signature immunophénotypique liée à la présence à sa surface d'antigènes spécifiques d'une lignée cellulaire et du niveau de maturité ou de différenciation dans cette lignée. Ces antigènes sont classés au sein de classes de différenciation (CD numéroté de 1 à 363). La mise en évidence des antigènes CD d'une cellule anormale par cytométrie en flux grâce à des anticorps fluorescents, permet ainsi de détecter avec précision sa signature et révéler ainsi, certains types de leucémies ou de syndromes lymphoprolifératifs [8].

Actuellement, le diagnostic des leucémies aiguës ou chroniques, ainsi que celui de l'ensemble des lymphomes, est posé aisément, grâce à un immunophénotypage, de plus en plus précis des cellules tumorales [9-10]. Cet examen, de plus en plus amélioré sur le plan technique (cytomètre à 8 et 10 couleurs, voire plus...), permet actuellement, d'identifier avec certitude l'origine des cellules circulantes du sang et permet également de suivre l'évolution des populations cellulaires, dans le temps, en réponse à des traitements ou à des maladies.

La cytogénétique et la technique de la FISH :

La cytogénétique, consiste à étudier les chromosomes et leurs anomalies liés à des remaniements, qui sont de deux types essentiellement : translocations (échange de 2 chromosomes aboutissant à la fusion de deux gènes, souvent à l'origine d'un nouveau gène) ou délétions (pertes d'une séquence de gènes par un chromosome). L'étude des cellules du sang, par la cytogénétique a permis d'établir un caryotype hématologique et rechercher les anomalies cytogénétiques spécifiques et/ou récurrentes, comme les translocations, les délétions, ainsi que les anomalies de nombre des chromosomes.

La technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH) est plus fine et utilise des sondes uniques sur les régions d'intérêts. Ces méthodes ont permis de définir ainsi, de nouvelles entités nosologiques distinctes, ce qui a rendu nécessaire l'établissement de nouvelles classifications des hémopathies malignes sur le plan cytogénétique [11-12].

La biologie moléculaire:

Les techniques de biotechnologie, ont également permis aujourd'hui, de mettre au point des méthodes très fines d'analyses du génome des cellules pathologiques, à la recherche des oncogènes, au cours des hémopathies malignes.

Il s'agit de la biologie moléculaire, qui permet, soit de préciser les gènes impliqués dans les translocations chromosomiques, soit de rechercher certaines mutations de gènes, fréquemment impliqués dans les hémopathies malignes. Elle permet également de déterminer une signature spécifique de certaines cellules malignes, ce qui permet de quantifier précisément le nombre de cellules anormales résiduelles à différents stades du traitement (MRD ou maladie résiduelle).

Les techniques les plus employées, sont la « Polymerase Chain reaction » (PCR) ou RT-PCR [13-14], qualitative et quantitative et plus récemment, les techniques de séquençage des gènes ou Next Generation Sequencing (NGS), qui ont permis d'évaluer le séquençage génétique des cellules pathologiques, permettant ainsi la découverte de nombreux oncogènes et marqueurs moléculaires tumoraux, et de préparer un futur ciblage thérapeutique des gènes défectueux isolés (tableau 1) [15].

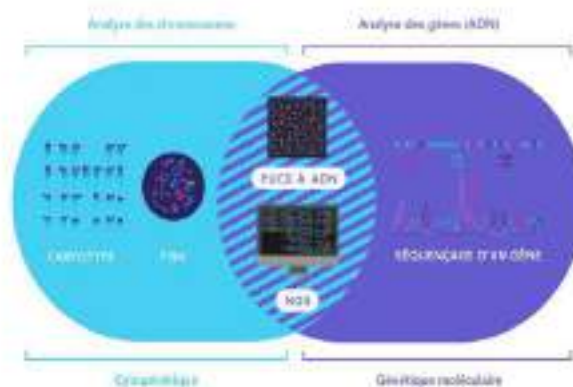


Tableau 1 : La cytogénétique et la génétique moléculaire
(Copyright: <https://www.genetique-medicale.fr>)

Il existe par ailleurs, certaines techniques plus récentes, qui mixent l'approche de la cytogénétique (analyses des chromosomes) et de la génétique moléculaire (analyses des gènes). Il s'agit de l'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) (aussi appelée **CGH array**). Cette technique permet de repérer des anomalies chromosomiques ou l'existence de grands morceaux d'ADN (ou de gènes) en plus ou en moins.

Le principe de la puce est la comparaison de l'ADN du patient à de l'ADN standard. Cela permet de voir s'il y a une augmentation ou une diminution anormale du matériel génétique qui pourrait expliquer la maladie recherchée.

Apport des biotechnologies dans le domaine des classifications et du staging :

Les différentes techniques de biotechnologie, en particulier, la cytométrie en flux, la biologie moléculaire (PCR et NGS), ainsi que la cytogénétique (FISH), ont été à l'origine des classifications de plus en plus fines, et de plus en plus adaptées à la physiopathologie des hémopathies malignes. Ainsi, nombreuses sont les classifications nosologiques, portant sur les lymphomes [16-17], les leucémies aiguës myéloïdes ou lymphoïdes [18-19], les syndromes myéloprolifératifs [20], les syndromes myélodysplasiques [21], ou les syndromes lymphoprolifératifs [22]. Certaines de ces

classifications portent, sur le « staging » des hémopathies malignes, d'autres, sur des indications thérapeutiques et/ou pronostiques, dont voici quelques exemples dans le tableau ci-dessous.

Apport des biotechnologies dans le domaine du pronostic (les scores de pronostic) :

Une fois le diagnostic de maladie hématologique maligne établi, il est important de préjuger sur l'évolution de celle-ci. Ainsi, le pronostic peut être aujourd'hui, évalué par le calcul de la masse ou du volume tumoral (par l'imagerie par tomodesitométrie, Pet-Scanner) [23-24], mais également, par la présence d'anomalies cytogénétiques [del 17p, t (9 ;22), t (4 ;14), etc...] et/ou moléculaires (mutation de FLT3, transcrit BCR-ABL, statut de IgVH, mutation de TP53 ou de JAK2, NPM1, ect.....), péjoratives de la réponse thérapeutique [25-26-27-28].

De même, l'évaluation de la maladie résiduelle, par CMF, ou bien par biologie moléculaire et/ou cytogénétique [29-30], est actuellement utilisée comme un facteur prédictif de la survie sans progression ou globale. L'ensemble des scores pronostiques qui en découlent [31-34], sont actuellement calculés grâce à des modélisations mathématiques, basées sur l'intelligence artificielle [35-36].

<i>Classifications</i>	<i>Diagnostic</i>	<i>Pronostic</i>	<i>Thérapeutique</i>
OMS	+++	+	+
ELN 2022 : LAM/LAL	+++	+++	+++
IPSS/R-IPSS	+++	+++	+++
IPI/R-IPI/IPIaa/MIPI		+++	+++
ISS/R-ISS/Cytog		+++	+++
FLIPI/FLIPI2/PRIMA PI		+++	+++
MALT IPI		+++	+++
Score de Matutes	+++	-	-
LLC-IPI		+++	+++
IMWG	+++	-	-
SMD IPSS	+++	+++	+++

Tableau 2 : Classifications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des hémopathies malignes. (Copyright : Bekadja Mohammed-Amine)

OMS= organisation mondiale de la santé ; ELN= European Leukemia Net ; LAM= Leucémie Aigue Myéloïde ; LAL= Leucémie Aigue Lymphoblastique ; IPSS=International Pronostic Scoring System ; R-IPSS= Revised-IPSS; IPI=International Pronostic Index ; R-IPI=Revised-IPI; IPIaa=IPI ajusté à l'âge ; MIPI=Mantel-IPI ; ISS=International Scoring System ; R-ISS= Revised-ISS; MALT IPI=MALT-IPI; LLC IPI= Leucémie Lymphoïde Chronique-IPI ; IMWG= International Myeloma Working Group; SMD IPSS= Syndrome Myélodysplasique Index Pronostic Scoring System.

Apport des biotechnologies dans le domaine du traitement:

S'il y a un domaine, où les biotechnologies ont été d'un apport indéniable, c'est bien la thérapeutique !

La thérapie ciblée ou l'immunothérapie ciblée :

Les biotechnologies ont grandement participé dans l'évolution et les progrès thérapeutiques au cours des hémopathies malignes, durant le XX^{ème} et le XXI^{ème} siècle. L'exemple le plus frappant, est celui de la leucémie myéloïde chronique (LMC), qui a ouvert la voie des thérapies ciblées en onco-hématologie, par l'utilisation des inhibiteurs (agents chimiques) des tyrosines kinases (ITK) [35-36].

La démarche a été rendue « facile », par la découverte de la translocation chromosomique t(9;22) en **cytogénétique**, puis la découverte du gène chimérique BCR-ABL par **biologie moléculaire**, à l'origine d'une protéine de prolifération chimérique, à activité tyrosine kinase « like ». Par la suite, l'industrie pharmaceutique, a mis au point un inhibiteur de la fonction de prolifération cellulaire, **anti-tyrosine kinase (ITK)**. Cette découverte révolutionnaire, a permis au concept de la thérapie ciblée, de s'étendre, à presque tous l'ensemble des hémopathies malignes, avec les inhibiteurs « immunologiques » (anticorps monoclonaux), exemple de FLT3 dans les LAM [37], de l'anti-CD30 dans le lymphome de Hodgkin et les lymphomes T [38], de l'anti-CD38 dans le myélome, de l'anti-BRAF dans les LA à Tricholeucocytes [39], ou les inhibiteurs de Checkpoint [40], etc....

De même, l'apparition des anticorps conjugués dits « bispécifiques », comme le Blinatumumab dans les LAL B [41], associé aux ITK (LAL Ph+) ou les anti-BCMA dans le myélome multiple [42].

La greffe de cellules souches hématopoïétiques:

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques ont également évolué dans de larges proportions. Près de 50 000 greffes sont réalisées chaque année dans le monde (60% autogreffes, 40% allogreffes) [43]. Les cellules souches sont aujourd'hui, en majorité (80%) prélevées par cytophérèses dans le sang périphérique, alors que la moelle osseuse était la source privilégiée dans les années dix-neuf cent.

Les progrès de la réanimation hématologique, ainsi que ceux réalisés dans les conditionnements pré-greffe, qui sont dans la majorité des cas, des conditionnements atténués, ont permis de faire diminuer considérablement la mortalité liée à la greffe. Par ailleurs, il est devenu possible aujourd'hui, de trouver un donneur, pour pratiquement, chaque indication de greffe, grâce au fichier international de donneurs volontaires non apparentés et surtout

grâce à la possibilité récente (depuis 2005), de réaliser les greffes à partir de donneurs intrafamiliaux haplo identiques, ce qui rend les greffes de plus en plus à être intrafamiliales [45].

Cependant, aujourd'hui, l'avenir des greffes est en constante discussion face au développement des thérapies ciblées, comme l'essor des CAR-T cells, de plus en plus efficaces et de grande innocuité, et nul ne peut prédire avec clarté, la place qu'elles auront conservée à l'avenir.

Les CAR-T cells:

Les CAR-T cells, dont l'acronyme CAR est **C**himeric **A**ntigen **R**eceptor, est une procédure thérapeutique immunologique, utilisant une protéine anti-CD19, très efficace dans les proliférations cellulaires malignes de type B [46-47]. Il existe deux types de préparations des CAR-T cells, autologues ou allogéniques et dont voici ci-dessous le processus de préparation.

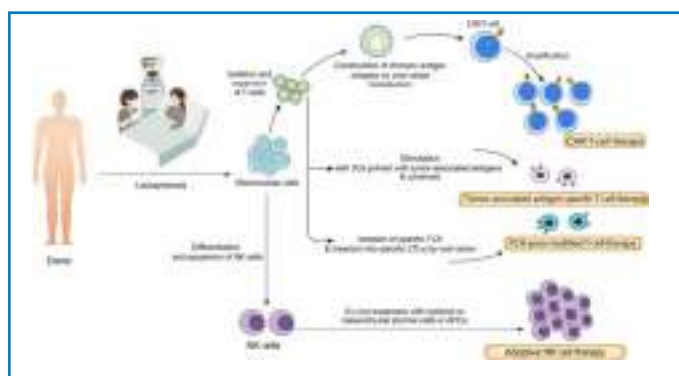


Tableau 3 : Processus de préparation et d'utilisation des CAR-T cells.

(Copyright : <https://www.hug.ch.hematologie.therapie-par-cellules>)

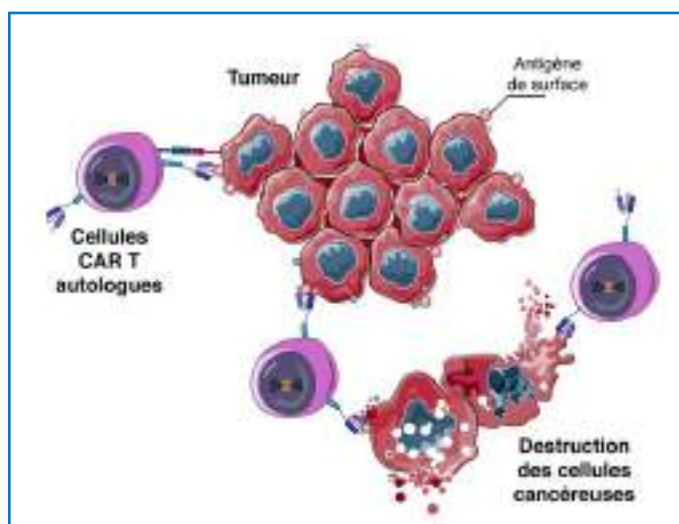


Tableau 4 : Mode d'action des CAR-T cells.

(Copyright : <https://www.hug.ch.hematologie.therapie-par-cellules>)

C'est donc une technique de traitement immunologique, dérivée des allogreffes ou des autogreffes, et qui consiste à cibler le CD19. Cette méthode thérapeutique est moins toxique, que l'allogreffe des cellules allogéniques, avec peu ou pas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et une morbidité post-perfusion nulle, en dehors du syndrome de lyse toxémique ou CRS.

Les CAR-T cells sont en passe de devenir aujourd'hui, une thérapeutique incontournable dans la prise en charge des hémopathies malignes, dans un premier temps, en deuxième, voire troisième ligne thérapeutique, et actuellement, en première intention, dans des essais thérapeutiques chez des patients de haut risque pronostique. Les CAR-T cells, devraient remplacer les greffes de cellules à plus ou moins brève échéance.

Apport des biotechnologies dans le domaine de l'évaluation:

Aujourd'hui, les évaluations post-thérapeutiques sont principalement réalisées en biologie, par cytogénétique, biologie moléculaire ou cytométrie en flux et secondairement par l'imagerie (Pet-Scanner) au cours des hémopathies malignes.

Le paramètre le plus discriminant est actuellement la mesure de la maladie résiduelle ou MRD [48-49], aussi bien dans les hémopathies malignes de type leucémie aigüe ou chronique, qu'au cours des lymphomes, par mesure du volume tumoral résiduel. Ainsi, les patients sont surveillés en continu en fonction de la détection ou non de la maladie résiduelle (MRD) et l'objectif qui était hier d'obtenir des remissions complètes (RC) cytologiques est aujourd'hui remplacé par la nécessité d'obtenir des RC moléculaires, sans maladie résiduelle détectable, dites RC « MRD négatives ».

Cette nouvelle approche dans l'évaluation des hémopathies malignes, a permis de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques, telles que les désescalades thérapeutiques au cours des lymphomes [50] ou plus encore, les traitements discontinus [51] ou arrêts des traitements, au cours de la LMC par exemple [52-53].

Synthèse des biotechnologies :

Cette revue générale, certes non exhaustive des avancées réalisées dans le domaine des biotechnologies au cours de ce XXI^{ème} siècle, a permis de mettre en évidence les principales méthodes et techniques utilisées au cours des hémopathies malignes, et qui sont résumées au niveau des tableaux 5 et 6.

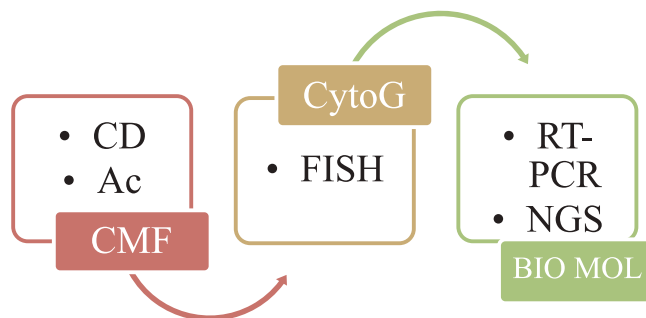


Tableau 5 : Les méthodes de biotechnologie utilisées au cours des hémopathies malignes. (Copyright: Bekadja Mohammed-Amine)

CD= Cluster de différentiation; Ac=anticorps; CMF=Cytométrie en flux; CytoG=Cytogénétique; FISH= hybridation in situ fluorescente; RT-PCR= Real Time *Polymerase Chain reaction*; NGS= *Next Generation Sequencing*; BIO MOL=Biologie Moléculaire.

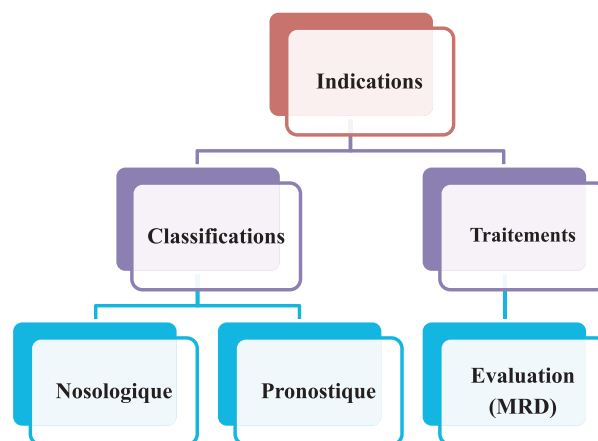


Tableau 6 : Apports des biotechnologies au cours des hémopathies malignes. (Copyright: Bekadja Mohammed-Amine) MRD=maladie résiduelle détectable

Conclusion:

Jadis, redoutables de par leurs évolutions constamment fatales, les hémopathies malignes sont devenues aujourd'hui pour certaines d'entre elles des affections chroniques (LMC, Myélome, Lymphomes), alors que d'autres sont actuellement totalement guérissables avec les nouvelles procédures et les thérapeutiques innovantes.

Conflit d'intérêt :

L'auteur ne présente aucun conflit d'intérêt.

Professeur Mohamed-Amine BEKADJA
 Université Ahmed BENBELLA-1, Oran-Algérie
 Tel : 0773844988
 E-mail : mabekadja@yahoo.fr

Référence :

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):120028.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):122953.
3. Cazzola M, Sehn LH. Developing a classification of hematologic neoplasms in the era of precision medicine. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):11939.
4. Niparuck P, Sirapat Rungwittayatiwat, Paisarn Boonsakan, Pichika Chantrathammachart, Teeraya Puavilai, Sulada Pukiat, Sithakom Phusanti, et al. Treatment outcomes and clinical relevance in patients with double expressor DLBCL: Mediterr J Hematol Infect Dis. 29 oct 2021;13(1):e2021063.
5. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open*. févr 2023;8(1):100750.
6. Konuma T, Itonaga H, Ishiyama K, Hamamura A, Uchida N, Ozawa Y, et al. Progress in survival following three decades of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: A real-world registry study in Japan. *American J Hematol*. 24 janv 2023;ajh.26839.
7. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 1 mars 2008;111(5):251620.
8. Mannelli F, Bencini S, Coltro G, Loscocco CG, Peruzzi B, Rotunno G, et al. Integration of multiparameter flow cytometry score improves prognostic stratification provided by standard models in primary myelofibrosis. *American J Hematol*. juill 2022;97(7):84655.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):120028.
10. Runge HFP, Lacy S, Barrans S, Beer PA, Painter D, Smith A, et al. Application of the LymphGen classification tool to 928 clinically and genetically-characterised cases of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). *Br J Haematol*. janv 2021;192(1):21620.
11. Wang J nuo, Gu T, Hu Y, Huang H. Novel cellular immunotherapies for hematological malignancies: recent updates from the 2021 ASH annual meeting. *Exp Hematol Oncol*. 24 sept 2022;11(1):61.
12. Cree IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1701-2.
13. Horwitz SM, Ansell S, Ai WZ, Barnes J, Barta SK, Brammer J, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. mars 2022;20(3):285308.
14. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
15. Hebraud, Benjamin, Florence Magrangeas, Alice Cleynen, Valerie Lauwers-Cances, Marie-Lorraine Chretien, Cyrille Hulin, Xavier Leleu, et al. « Role of Additional Chromosomal Changes in the Prognostic Value of t(4;14) and Del(17p) in Multiple Myeloma: The IFM Experience ». *Blood* 125, n° 13 (26 mars 2015): 20952100. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587964>.
16. Campo, Elias, Elaine S. Jaffe, James R. Cook, Leticia Quintanilla-Martinez, Steven H. Swerdlow, Kenneth C. Anderson, Pierre Brousset, et al. « The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A Report from the Clinical Advisory Committee ». *Blood* 140, n° 11 (15 septembre 2022): 122953. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.
17. Cazzola, Mario, et Laurie H. Sehn. « Developing a Classification of Hematologic Neoplasms in the Era of Precision Medicine ». *Blood* 140, n° 11 (15 septembre 2022): 119399. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015849>.
18. Lachowiez CA, Long N, Saultz JN, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Advances*. 28 nov 2022;bloodadvances.2022009010.

- 19.** Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American J Hematol.* 6 févr 2023;ajh.26857.
- 20.** Zeidan AM, Platzbecker U, Bewersdorf JP, Stahl M, Adès L, Borate U, et al. Consensus proposal for revised International Working Group response criteria for higher risk myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1 févr 2023;blood.2022018604.
- 21.** Hampel PJ, Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2022. *Blood Cancer J.* 29 nov 2022;12(11):161.
- 22.** Santoni A, Simoncelli M, Franceschini M, Ciofini S, Fredducci S, Caroni F, et al. Functional Imaging in the Evaluation of Treatment Response in Multiple Myeloma: The Role of PET-CT and MRI. *JPM.* 10 nov 2022;12(11):1885.
- 23.** Özkan E, Cengiz Seval G, Araz M, Küçük NÖ, Beksaç M. First Experience of 11C-Methionine PET in Multiple Myeloma in Turkey. *Tjh.* 24 févr 2022;39(1):66 - 7.
- 24.** Blackmon A, Aldoss I, Ball BJ. FLT3 Inhibitors as Maintenance Therapy after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *BLCTT.* sept 2022;Volume 12:137 - 47.
- 25.** Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Wulf G, Salih H, et al. Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and *FLT3* internal tandem duplications. *Blood Advances.* 27 sept 2022;6(18):5345-55.
- 26.** Alu A, Lei H, Han X, Wei Y, Wei X. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol.* 1 oct 2022;15(1):138.
- 27.** White HE, Salmon M, Albano F, Andersen CSA, Balabanov S, Balatzenko G, et al. Standardization of molecular monitoring of CML: results and recommendations from the European treatment and outcome study. *Leukemia.* juill 2022;36(7):1834 -42.
- 28.** Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Maccari C, Mora B, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Advances.* 25 janv 2022;6(2):373-5.
- 29.** Jentzsch M, Bischof L, Backhaus D, Brauer D, Schulz J, Franke GN, et al. Impact of MRD status in patients with AML undergoing allogeneic stem cell transplantation in the first vs the second remission. *Blood Advances.* 9 août 2022;6(15):4570 - 80.
- 30.** Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 30 déc 2021;138(26):2753 -67.
- 31.** Ziogas, Dimitrios C., Meletios A. Dimopoulos, et Efsthios Kastritis. « Prognostic Factors for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies ». *Expert Review of Hematology* 11, n° 11 (2018): 86379. <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1537776>.
- 32.** Zeidan, Amer M., Uwe Platzbecker, Jan Philipp Bewersdorf, Maximilian Stahl, Lionel Adès, Uma Borate, David T Bowen, et al. « Consensus Proposal for Revised International Working Group Response Criteria for Higher Risk Myelodysplastic Syndromes ». *Blood*, 1 février 2023, blood.2022018604. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018604>.
- 33.** Moreau, Philippe, Michele Cavo, Pieter Sonneveld, Laura Rosinol, Michel Attal, Annalisa Pezzi, Hartmut Goldschmidt, et al. « Combination of International Scoring System 3, High Lactate Dehydrogenase, and t(4;14) and/or Del(17p) Identifies Patients with Multiple Myeloma (MM) Treated with Front-Line Autologous Stem-Cell Transplantation at High Risk of Early MM Progression-Related Death ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32, n° 20 (10 juillet 2014): 217380. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.0329>.
- 34.** Mikhaeel, N. George, Martijn W. Heymans, Jakoba J. Eertink, Henrica C.W. de Vet, Ronald Boellaard, Ulrich Dührsen, Luca Ceriani, et al. « Proposed New Dynamic Prognostic Index for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: International Metabolic Prognostic Index ». *Journal of Clinical Oncology* 40, n° 21 (20 juillet 2022): 235260. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02063>.
- 35.** Duchmann M, Wagner-Ballon O, Boyer T, Cheok M, Fournier E, Guerin E, et al. Machine learning identifies the independent role of dysplasia in the prediction of response to chemotherapy in AML. *Leukemia.* mars 2022;36(3):656 -63.
- 36.** Bachar N, Benbassat D, Brailovsky D, Eshel Y, Glück D, Levner D, et al. An artificial intelli-

gence-assisted diagnostic platform for rapid near-patient hematology. *American J Hematol*. oct 2021;96(10):1264 -74.

37. Miao, Yudi. « Clinical Effect of Imatinib, Nilotinib, and Dasatinib on Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase ». *Journal of Clinical and Nursing Research* 6, n° 4 (27 juillet 2022): 1721. <https://doi.org/10.26689/jcnr.v6i4.4044>.

38. Wang, Ji-nuo, Tianning Gu, Yongxian Hu, et He Huang. « Novel Cellular Immunotherapies for Hematological Malignancies: Recent Updates from the 2021 ASH Annual Meeting ». *Experimental Hematology & Oncology* 11, n° 1 (24 septembre 2022): 61. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00316-8>.

39. Smith, Catherine C. « Use of FLT3 Inhibitors in AML ». *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 19 (septembre 2019): S9294. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.07.432>.

40. Prince HM, Hutchings M, Domingo-Domech E, Eichenauer DA, Advani R. Anti-CD30 antibody–drug conjugate therapy in lymphoma: current knowledge, remaining controversies, and future perspectives. *Ann Hematol*. janv 2023;102(1):13 -29.

41. Falini B, De Carolis L, Tiacci E. How I treat refractory/relapsed hairy cell leukemia with BRAF inhibitors. *Blood*. 14 avr 2022;139(15):2294-305.

42. Samara, Yazeed, et Matthew Mei. « Autologous Stem Cell Transplantation in Hodgkin Lymphoma—Latest Advances in the Era of Novel Therapies ». *Cancers* 14, n° 7 (29 mars 2022): 1738. <https://doi.org/10.3390/cancers14071738>.

43. Wieduwilt MJ. Ph+ ALL in 2022: is there an optimal approach? *Hematology*. 9 déc 2022;2022(1):206 -12.

44. Kumar, Shaji K. « Targeted Management Strategies in Multiple Myeloma ». *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* 25, n° 1 (février 2019): 5964. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000353>.

45. Gale RP, Barosi G. Transplant indications, guidelines and recommendations: Caveat Emptor. *Bone Marrow Transplant*. févr 2022;57(2):149 -51.

46. Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Kastiris E, Terpos E, Dimopoulos MA. Multiple myeloma: Role of autologous transplantation. *Cancer Treat Rev*. janv 2020;82:101929.

47. Nagler A, Labopin M, Houhou M, Aljurf M, Mousavi A, Hamladji RM, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematol Oncol*. déc 2021;14(1):53.

48. Zhao, Juanjuan, Meirong Wu, Zhifeng Li, Sheng Su, Yin Wen, Litian Zhang, et Yuhua Li. « Chimeric Antigen Receptor Therapy in Hematological Malignancies: Antigenic Targets and Their Clinical Research Progress ». *Annals of Hematology* 99, n° 8 (août 2020): 168199. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04020-7>.

49. Gu J, Liu J, Chen M, Huang B, Li J. Longitudinal Flow Cytometry Identified « Minimal Residual Disease » (MRD) Evolution Patterns for Predicting the Prognosis of Patients with Transplant-Eligible Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(12):2568 -74

50. Thieblemont C, Chartier L, Dührsen U, Vito U, Barrington SF, Zaucha JM, et al. A tumor volume and performance status model to predict outcome before treatment in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 13 déc 2022;6(23):59956004.

51. Hutchings M. PET-adapted treatment of Hodgkin lymphoma. *Blood*. 10 oct 2019;134(15):1200 -1.

52. Inzoli E, Aroldi A, Piazza R, Gambacorti-Passerini C. Tyrosine Kinase Inhibitor discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia: eligibility criteria and predictors of success. *American J Hematol*. août 2022;97(8):1075 -85.

53. Sharf G, Marin C, Bradley JA, Pemberton-Whitely Z, Bombaci F, Christensen RIO, et al. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: the patient perspective and areas of unmet needs. *Leukemia*. août 2020;34(8):2102 -12.

Dépôt légal : 2345-2009
N° ISSN : 2170-0729

