

PROFIL DE L'HEMOGRAMME ET CLASSIFICATION FAB D'UN ECHANTILLON DE SYNDROMES MYELOSPLASMIQUES AU CHU LE DANTEC DE DAKAR

NDIAYE FATOU S. D.^{1.}; TOURE-FALL AWA.O.^{2.}; FALL SEYNABOU^{3.};
KA MAMADOU MMOURTALLA^{4.}; MOREIRA-DIOP THÉRÈSE^{5.}

- 1- Service de Médecine Interne, CHU LE DANTEC
- 2- Service de Médecine Interne, CHN de PIKINE
- 3- Service de Biologie, CHU LE PIKINE
- 5- Professeur titulaire, service de Médecine Interne, CHU Le DANTEC

Correspondance: Docteur Fatou SAMBA NDAIYE
Service de médecine interne CHU le DANTEC
BP 10599 dakar liberte
e-mail: kinepierre1@yahoo.fr

RESUME

Contexte : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies acquises caractérisées par l'atteinte de la cellule souche myéloïde. Au Sénégal ils ont été rarement documentés.

Objectifs: Décrire les aspects cytologiques et évaluer leur profil pronostique

Patients et Méthodes: Il s'agissait d'une étude rétrospective de type descriptif portant sur les dossiers de malades hospitalisés dans le service de Médecine Interne du CHU Aristide Le Dantec de Dakar d'Avril 2000 à Juillet 2007. Ont été inclus dans notre étude tout patient présentant une myélodysplasie documentée par un myélogramme.

Resultats: Treize dossiers de malades répondant à nos critères d'inclusion, ont été retenus. L'âge moyen de nos patients était de 48,31 ± 18,8 ans avec des extrêmes de 21 et 87 ans. une anémie était retrouvée dans huit cas soit 61,53%. Sur le plan biologique nous avons retrouvé un taux d'hémoglobine moyen de 4,9g/dl ±2,07 avec des extrêmes de 1,6 et 9,4g/dl, macrocytaire dans 76,9% des cas. Le médullogramme confirme la myélodysplasie dans tous les cas et selon la classification FAB nous avons retrouvé : le type AREB dans 38,5% des cas, les AR et ARS dans 23,1% des cas pour chacune et les AREB-T dans 7,7%. Chez un patient (7,7%), le type FAB n'était pas précisé et aucun patient ne présentait le type LMMC. La survie moyenne était de 20,33 mois ± 8,076 avec des extrêmes de 4,5 et 36,159 mois pour un intervalle de confiance de 95%. La survie médiane était de 12,8 mois

Les syndromes myélodysplasiques sont rares, cependant cette rareté doit être nuancée parce que sous diagnostiqués dans nos régions. Le tableau clinique révélateur, est celui d'une insuffisance médullaire. La survie moyenne est courte.

Mots-clés : cytopénie, syndrome myélodysplasiques, aspects cytologiques

SUMMARY

Background: Myelodysplastic syndroms are malignant hemopathies characterized by myeloid cell proliferation

Objectives: The aim of our study is to determine the cytological aspects of this affection in our areas.

Patients and methods: It was a retrospective study concerning patients hospitalized in the service of Internal medicine of the CHU Aristide Dantec of Dakar; from April 2000 at July 2007. Were included in our study only patients presenting a myelodysplastic syndrom, documented by a bone marrow aspiration.

Results: Thirteen patients answering our criteria of inclusion. The median age was 48,31 ± 18,8 years [21- 87 years old]. Anaemia was found in eight case (61,53%) with a median haemoglobin of 4,9g/dl ±2,07 [1,6 - 9,4g/dl], and was macrocytaire in 76,9% of the cases. The bone marrow aspiration confirms the myelodysplastic syndrom and in all the cases and according to classification FAB: AREB type was found in 38,5% of the cases, AR and ARS in each one 23,1% and the AREB-T in 7,7%. In one patient (7,7%), type FAB was not specified and no patient presented type LMMC. Average survival was 20,33 months ± 8,076 with [4,5 -36,159 months] for a confidence interval of 95%. The median survival were 12,8 months.

The myelodysplastic syndromes are not frequent in our aereas because they are under diagnosis. The clinical picture revelator is a central cytopénia with signs of medullary insufficiency. The average survival of the disease does not exceed a year.

key words: cytological aspects, myelodysplastic syndromes, sénégal

INTRODUCTION

Anciennement désignés sous les noms d'anémie réfractaire, de pancytopenie à moelle riche, d'anémie réfractaire avec excès de blastes, ou de syndrome pré leucémique, les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies acquises caractérisées par l'atteinte de la cellule souche myéloïde¹. Il s'agit de pathologies qui ont été peu décrites en Afrique noire francophone.

Nous nous sommes fixés comme objectif d'analyser les aspects cytologiques de ces SMD afin d'évaluer leur impact pronostique.

PATIENT ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptif portant sur les dossiers de malades hospitalisés dans le service de Médecine Interne du CHU Aristide Le Dantec de Dakar d'Avril 2000 à Juillet 2007 soit une durée de sept ans. Ont été inclus dans notre étude tout patient suivi dans le service de Médecine Interne du CHU Le Dantec et présentant une myélodysplasie documentée par (hémogramme, médullogramme et métrasolisme biologiquement du fer).

la classification FAB (FRENCH AMERICAN BRITISH) a permis d'individualiser cinq les types cytologiques classiques qui sont :

l'anémie réfractaire (AR),

l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARS ou ARSI),

l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB),

l'AREB en transformation (AREB-T) et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

Après avoir classé chaque cas de myélodysplasie selon la classification FAB nous nous sommes intéressés aux paramètres de l'hémogramme et à la survie.

RESULTATS

RESULTATS DESCRIPTIFS

Treize dossiers de malades répondant à nos critères d'inclusion, ont été retenus. L'âge moyen de nos patients était de $48,31 \pm 18,8$ ans avec des extrêmes de 21 et 87 ans. Chez les hommes, l'âge moyen était de $51,56 \pm 21,6$ ans et chez les femmes, il était de $41 \pm 8,2$ ans. Les circonstances de découverte étaient dominées par une anémie dans 61,53%.

Sur le plan biologique l'hémogramme montrait :

un taux d'hémoglobine moyen de $4,9 \text{g/dl} \pm 2,07$ avec des extrêmes de 1,6 et $9,4 \text{g/dl}$. Tous nos

patients présentaient une anémie.

Le taux moyen de plaquettes chez nos patients était de $94770/\text{mm}^3 \pm 7664$ et 76,9% avait une thrombopénie.

Le VGM moyen était de $91,538 \pm 9,4898 \text{fl}$ avec des extrêmes de 75,5 et 109,4fl. Chez 76,9% de nos patients (9 cas), l'anémie était de type macrocytaire. Elle était de type normocytaire dans 2 cas (15,4%) et microcytaire dans 1 cas (7,7%).

La CCMH moyenne était de $32,4\% \pm 1,715$ avec des extrêmes allant de 28 et 35%. L'anémie était normochrome dans 12 cas sur 13 (92,3%) et Hypochrome dans 1 cas (7,7%).

La leucocytose moyenne était de $5809/\text{mm}^3 \pm 4677$ et 46,15% de nos patients avaient un taux de leucocytes inférieur à 4000.

Le médullogramme a confirmé la myelodysplasie et permis la classification FAB.

Ainsi le type AREB a été retrouvé dans 38,5% des cas, les AR et ARS dans des cas pour chacun 23,1% et les AREB-T dans 7,7%. Chez un patient (7,7%), le type FAB n'était pas précisé et aucun patient ne présentait le type LMMC. Le tableau n°I illustre la répartition de nos patients selon les signes biologiques et cytologiques (FAB).

Tableau n°I : données de la classification FAB et de l'hémogramme.

Numéro du patient	Hb (g/dl)	GB/ mm^3	Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	VGM (fl)	CCM (%)	Myélogramme (FAB)
1	1,6	11300	74	109,4	35	ARS
2	1,6	2500	19	92	32	AREB
3	4,1	3700	122	85	33	AREB
4	4,0	5700	146	99,5	32	AREB
5	7,1	2420	169	80,7	33	AREB
6	9,4	6100	261	86,6	32	ARS
7	5,9	7700	159	91,6	33	AR
8	5,5	18400	69	75,5	28	AREB
9	4,4	6800	128	90,0	31	AR
10	4,6	2100	34	84,0	31	AR
11	5,3	4500	23	94,6	32	ND
12	6,1	1900	18	104,1	33	AREB-T
13	4,9	2400	10	97,0	33	ARS

devenir des patients : 46,2% de nos patients étaient vivants, 38,5% étaient décédés et 15,4% perdus de vue

La survie moyenne était de 20,33 mois $\pm 8,076$ avec des extrêmes de 4,5 et 36,159 mois pour un intervalle de confiance de 95%. La sur-

vie médiane était de 12,8 mois (voir figure n°1)

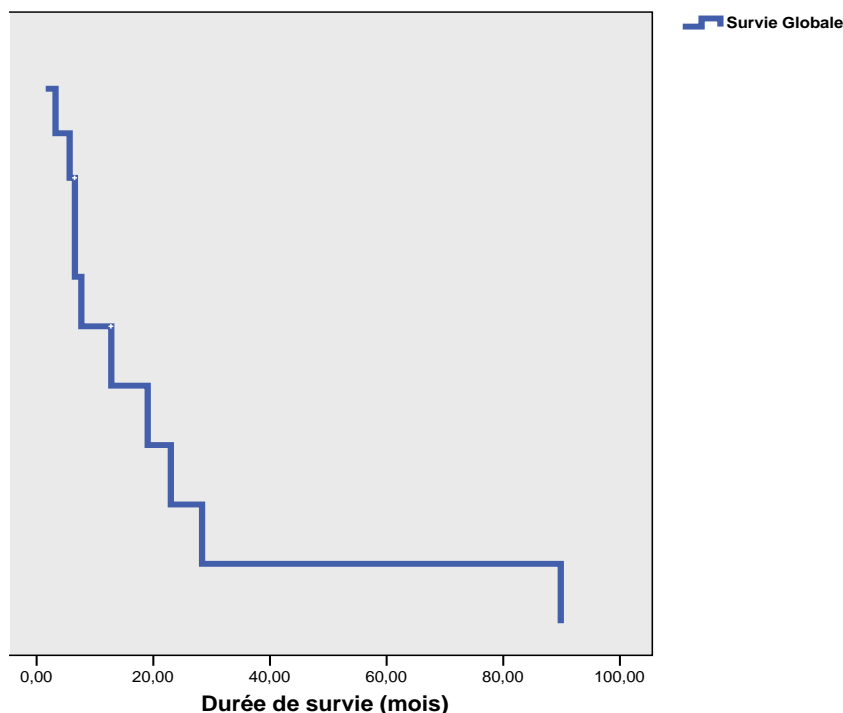


Figure n°1: courbe de suivie globale

RESULTATS ANALYTIQUES

Le type AREB est prédominant avant l'âge de 40 ans avec 40%, suivi des types AR, AREB-T et ARS avec chacun 20%. Il prédomine aussi après la quarantaine avec 37,5% suivi des autres types avec chacun 25%. Les taux d'hémoglobine moyens des AR, AREB, AREB-T, ARS sont respectivement de 5,56 ; 4,46 ; 6,1 et 7,15g/dl exprimant tous une anémie inférieure à 8g/dl

Le taux moyen d'hémoglobine des AREB et AREB-T était de 5,28g/dl, plus faible que celui des AR et ARS (tableau n°II).

Tableau n°II : Type FAB selon le taux moyen d'Hb

Type FAB		AR	AREB	AREB-T	ARS	NP
Taux de l'hémoglobine (g/dl)	Moyenne	5,56	4,46	6,1	7,15	5,3
	Déviati on Standard	1,04	2,03		3,18	

Khi2=13 DDL=3 P = 0,005

La différence entre les taux moyens d'hémoglobine des AREB et AREBT et ceux des autres types FAB (AR, ARS) est statistiquement signifi-

catives (p=0,005)

Les taux moyens de leucocytes des AR, AREB, AREB-T et ARS étaient respectivement de 5533,33 ; 6544 ; 1900 ; et 6600/mm³.

Seules les AREB-T étaient associées à une leucopénie. Pour les autres types FAB, la leucocytose moyenne étaient normale (tableau n°III)

Tableau n°III: leucocytose moyenne selon le type FAB

Type FAB	AR	AREB	AREB-T	ARS	NP
Taux de Leucocytes/mm ³	5533,33	6544	1900	6600	4500
Déviati on Standard	3007,214	6758,822	-	4471,018	-

Khi2=13 DDL=4 P = 0,011

La différences entre la leucocytose moyenne des AREB-T et celle d'avec les autres types FAB était statistiquement significative (p=0,011)

Les taux moyens de plaquettes des AR, AREB, AREB-T et ARS étaient respectivement de 107000 ; 105000 ; 18000 ; et 115000/mm³. Ils expriment tous une thrombopénie avec cependant un taux plus faible chez les AREB-T (tableau n°IV).

Tableau n°IV: Le nombre moyen de plaquettes selon le type FAB

Type FAB		AR	AREB	AREB-T	ARS	NP
Taux de plaquettes /mm ³	Moyenne	107000	105000	18000	115000	23000
	Déviatiion Standard	65092	60741	-	130426	-

Khi2=13 DDL=4 P = 0,011

La différences entre le nombre moyen de plaquettes des AREB-T et celle des autres types FAB était statistiquement significative (p=0,011). Les AREB et les AREB-T représentaient 60% du taux de décès, suivis des AR avec 20%. La classification n'a pas été précisée dans un cas de décès (20%).

Nous n'avions pas enregistré de cas de décès dans les ARS. La médiane de survie des AREB-T était de 5,66 mois et celle d'AREB 6,56. Les ARS et les AR avaient des survies médianes respectives de 19,04 et 28,36 mois.

Chez un patient dont le type FAB n'a pas été précisé, la survie médiane était évaluée à 3,23 mois.

La figure 2 montre les différentes courbes de survie selon le type FAB.

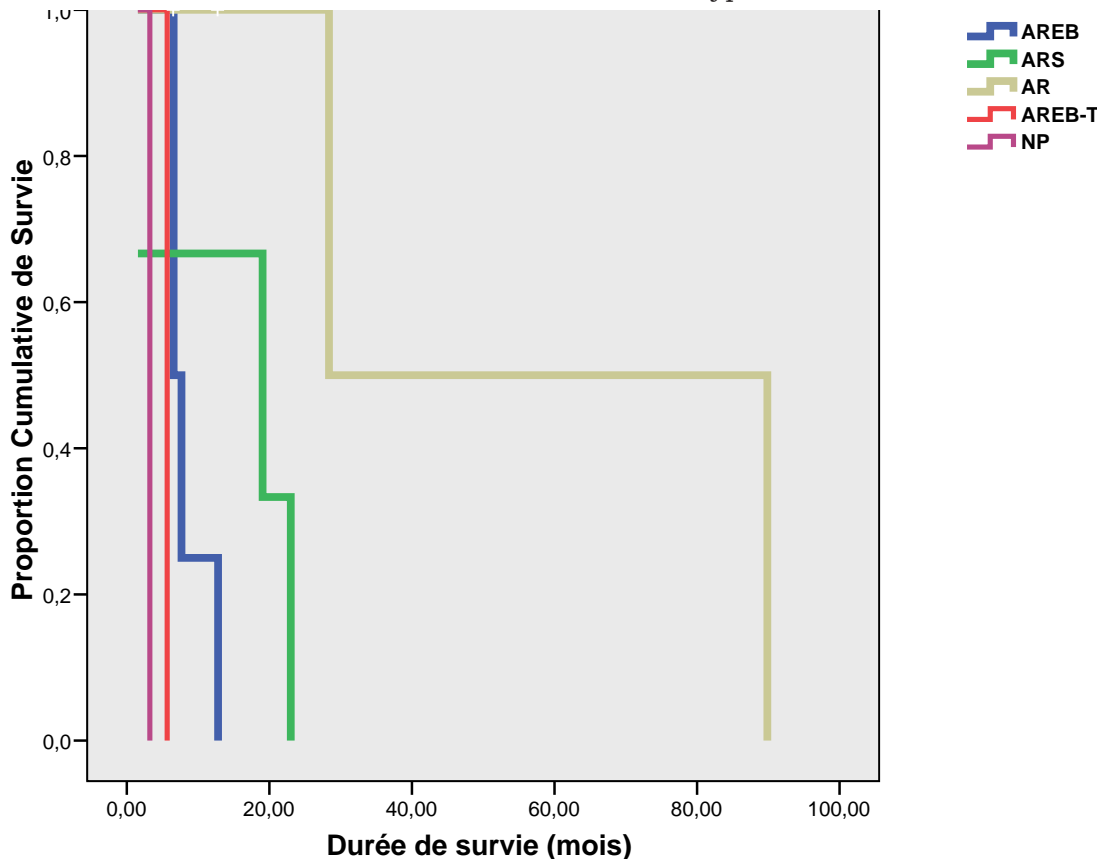


Figure n° 2 : Courbes de survie selon le type FAB

DISCUSSION

Les SMD semblent rares en Afrique. Sur une période de sept ans, nous n'avons pu colliger que 13 dossiers. Cette rareté a été notée par Bedoui et coll.² qui n'ont colligé que 74 patients en huit

ans dans leur étude faite en Tunisie. Ces données contrastent avec celles de la série européenne, de Luca et coll.¹² qui dans leur étude faite en Italie ont pu colliger 467 patients atteints de SMD en 11 ans. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'en Afrique les SMD sont souvent

sous diagnostiqués car l'hémogramme n'est pas toujours pratiqué systématiquement et le plateau technique ne permet pas toujours de faire un myélogramme. L'âge moyen de nos patients était de 48,31 ans avec des extrêmes de 21 ans et 87 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de [50 –59 ans] avec 30,7% suivie de celle des 30-39 ans avec 23,7% des cas. Seulement 7,69% de nos patients avaient un âge compris entre 60 et 69 ans. Ces résultats contrastent avec les données européennes et américaines où plus de 80% des patients sont diagnostiqués au-delà de la soixantaine et moins de 10% des adultes atteints, ont un âge inférieur à 50 ans². En effet Ma X et coll¹³ dans leur étude faite aux Etats-Unis, ont montré que 86% des patients avaient un âge supérieur ou égal à 60 ans au moment du diagnostic.

Sur le plan biologique, dans notre étude l'anémie était présente dans 100% des cas avec un taux moyen d'Hémoglobine de 4,9 g/dl, la leucopénie quant à elle était présente dans 46,15% des cas, et la thrombopénie dans 76,9% des cas. Ces résultats montrent que l'anémie est associée à une leucopénie et/ou une thrombopénie. Ils corroborent ceux de Merlat¹⁴, Heaney⁹ et Mielot¹⁵. Ce dernier dans son étude retrouve une anémie dans 100%, une leucopénie dans 16,21% des cas et une thrombopénie dans 62,16% des cas. Cette anémie était normocytaire dans 76,9% des cas, macrocytaire dans 15,4% et microcytaire dans 7,7% des cas. Elle était normochrome dans 92,3% et hypochrome dans 7,7%. Cette prédominance des types normocytaire et normochrome a été déjà notée par Bernard et coll⁵ qui remarquèrent que dans la grande majorité des cas, l'anémie est normocytaire ou macrocytaire normochrome. Merlat¹⁴ et Lowenthal¹¹, quant à eux, ont retrouvé une macrocytose prédominante qui est plus fréquente dans la littérature. Cette macrocytose pourrait s'expliquer par le phénomène de «vieillesse» des cellules souches hématopoïétiques, marqué par la perte de télomères chromosomiques occasionnant des accidents de réplication de l'ADN avec réduction du nombre de mitoses des précurseurs médullaires qui donnent ainsi naissance à des cellules matures de grande taille.

Sur le plan cytologique : le myélogramme qui nous a permis de faire la classification FAB, avait noté une prédominance du type AREB avec 38,5% des cas, suivi des types AR et ARS avec 23,1% des cas chacun, ensuite du type AREB-T avec 7,7% des cas. Le type LMMC n'était pas retrouvé chez nos patients. Nous n'avons pas utilisé la classification OMS dans notre étude car

l'étude cytogénétique et les cultures de moelle n'ont pas été réalisées. Bedoui M et coll² en Tunisie, retrouvent une prédominance du type LMMC avec 34 % des cas, suivi du type AREB avec 33 % des cas, du type AR avec 19 %, du type AREB-T avec 12 % des cas et du type ARS avec 2 % des cas, pour 74 patients recrutés sur une période de huit ans. En Europe, Germing et coll⁸ en Allemagne, retrouvent une prédominance du type AR avec 39% des cas, des types AREB avec 25 % des cas, ARS avec 16 % et des types AREB-T et LMMC avec chacun 10 % des cas, pour 1095 patients recrutés sur une période de cinq ans. Ces différences observées sont probablement dues à la diversité des conditions de recrutement.

Sur le plan analytique : le taux moyen d'hémoglobine des AREB et AREB-T était de 5,28g/dl, plus faible que celui des AR et ARS. La différence de moyennes pour le taux d'hémoglobine des AREB et des AREB-T d'avec les autres types FAB (AR, ARS et LMMC) était statistiquement significative, (p= 0,005). Dans notre série, seules les AREB-T étaient associées à une leucopénie. Pour les autres types FAB, la leucocytose moyenne était normale. La différence des moyennes pour la leucocytose des AREB-T d'avec les autres types FAB était statistiquement significatives (p=0,011). Une thrombopénie était notée dans tous les types FAB avec cependant un taux plus faible pour les AREB-T. La différence des moyennes pour le nombre de plaquettes des AREB-T d'avec les autres types FAB étaient significative (p=0,011). A l'analyse de ces résultats, nous observons que pour les AREB-T l'anémie est associée à une leucopénie et à une thrombopénie, créant une pancytopénie qui vient confirmer la sévérité de leur pronostic. Par ailleurs, l'excès de blastes médullaires est un facteur de gravité des SMD. Ils concordent avec ceux de Bernard D et all⁴ qui ont noté une gravité croissante des types ARS, AR, AREB, et AREB-T ; le risque d'évolution d'un SMD vers une leucémie aigue myéloïde étant plus élevé dans le groupe des AREB et surtout des AREB-T. Pour Merlat et coll¹⁴, la blastose médullaire est un facteur important et, d'un point de vue pronostique, on distingue les patients ayant moins de 5 % de blastes médullaires, ceux ayant de 5 à 10% et ceux ayant plus de 10 %, pour lesquels la survie moyenne est respectivement d'environ 5 ans, 3 ans et 1 an.

Concernant le devenir des patients, nous avons noté 46,2 % de vivants contre 38,5 % de décès et 15,4 % de perdus de vue. Dans notre étude les AREB (AREB et AREB-T) ont été à l'origine de 60 %

des cas de décès, tandis que les ARS et AR ont un pronostic relativement bon avec des taux de décès respectifs de 0 et 20 %. Les types AREB-T et AREB avaient les médianes de survie les plus courtes avec respectivement 5,66 et 6,56 mois, suivis des ARS avec 19,04 mois et des AR avec 28,36 mois. Donc, le pourcentage de blastes médullaires est inversement proportionnel à la survie et constitue un facteur pronostic important. Selon Intragumtornchai¹⁰, les médianes de survie sont pour les AR /ARS, les AREB, les LMMC, et AREB-T respectivement de 58,4 ; 19,9 ; 10,7 et 8,7 mois pour 117 patients recrutés sur période de quatre ans. Dans notre série, la survie médiane était de 12,8 mois. Mufti et al¹⁶ trouvent une survie moyenne de survie de 12,9 mois ; Demirkan⁶ et Intragumtornchai¹⁰, la trouvent à 24 mois. Ces survies médianes ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Cela montre que les SMD sont globalement de mauvais pronostic.

CONCLUSION

Les SMD sont des affections rares, posant un problème de diagnostic cytologique. L'examen cytogénétique n'étant pas à la portée de tous les malades, la cytologie nous permet de classer ces malades selon la classification FAB. Le pronostic reste dans tous les cas sombre car l'évolution est émaillée de complications multiples liées à l'insuffisance médullaire mais surtout à la possibilité de transformation maligne.

REFERENCES

- 1-AKSOY M, ERDEM S, DINCOL G. Types of leukemia in chronic benzene poisoning. A study in thirty-four patients. *Acta Haematol* 1976; 55: 65-72
- 2- BEDOUI M, ZAROUK M, ZAHRA K, KACEM K et al. Données épidémiologiques et classification des SMD à propos de 74 cas. *Hématologie Congrès annuel de la société française d'hématologie Mars 2007 ; 13(spécial 2) :124-7.*
- 3- BENNETT JM, CATOVSKY D, DANIEL MT LANDRIN G et al Proposal for the classification of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51: 189-99
- 4-BERNARD D, GORIUS JB , REYES F, ROCHANT H et al *L'hématologie Médecine Sciences Flammarion* 1992; 57: 722-42.19
- 5- BERNARD J, LEVY JP, VARET B, CLAUVEL JP et al. *Hématologie. Masson 9^e édition; 1: 2-6.*
- 6-DEMIRKAN F, ALACACIOGLU I, PISKIN O, OZSAN HG et al. The clinical, haematological and morphological profile of patients with myelodysplastic syndromes: a single institution experience from Turkey. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48(7):1372-8.
- 7-GERMING V, SHIPP C, KUENDGEN A, ISA S et al. Prospective of validation of the WHO proposal for the classification of myelodysplastic syndromes. *Hematologica* 2006, 91(12): 1596-604.
- 8-HEANEY ML, GOLDE DW. Myelodysplasia. *N Engl Med* 1999; 340: 1640-60.
- 9- INTRAGUMTORNCHAI T, PRAYOONWIWAT W, SWASDIKUL D, SUWANWELA N et al. Myelodysplastic syndromes in Thailand: a retrospective pathologic and clinical analysis of 117 cases. *Leuk Res.* 1998; 22(5):453-60.
- 10-LOWENTHAL RM, MARSDEN KA. Myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 1997; 65: 319-38.
- 11-LUCA M, MATTEO GDP, CRISTIANA P, ROSANGELA I et AL. Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making *J Clin Oncol* 2005; 23: 7594-603.
- 12- MA X, DOES M, RAZA A, MAYNE ST. Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer* 2007; 109(8):1536-42.
- 13-MERLAT A, PICAR F ET DRUFUS F. Syndrome myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Med Chir* 2000 ; 1-14.
- 14-MIELOT F, FENNETEAU O. Syndromes myélodysplasiques de l'enfant, *Rev Lab* 1996; 284: 45-9.
- 15- MUFTI GJ, STEVENS JR, OSCIER DG, HAMBLIN TJ, MACHIN D. Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985; 59: 425-33.