

# LES SYNDROMES MYELODYPLASIQUES AVEC DELETION 5q ISOLEE

M.A.LAATIRI, R. BEN LAKHAL, S. M'SEDDI

# Introduction

- \* SMD = Groupe hétérogène d'hémopathies malignes
- \* Classification essentiellement morphologique (FAB)
- \* Anomalies cytogénétiques dans 30 à 50 % (délétions complètes ou partielles)

# Classification FAB

- \* Anémie réfractaire (AR)
- \* Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
- \* Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)
- \* Anémie sidéroblastique acquise idiopathique (ASAI)
- \* Leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC)

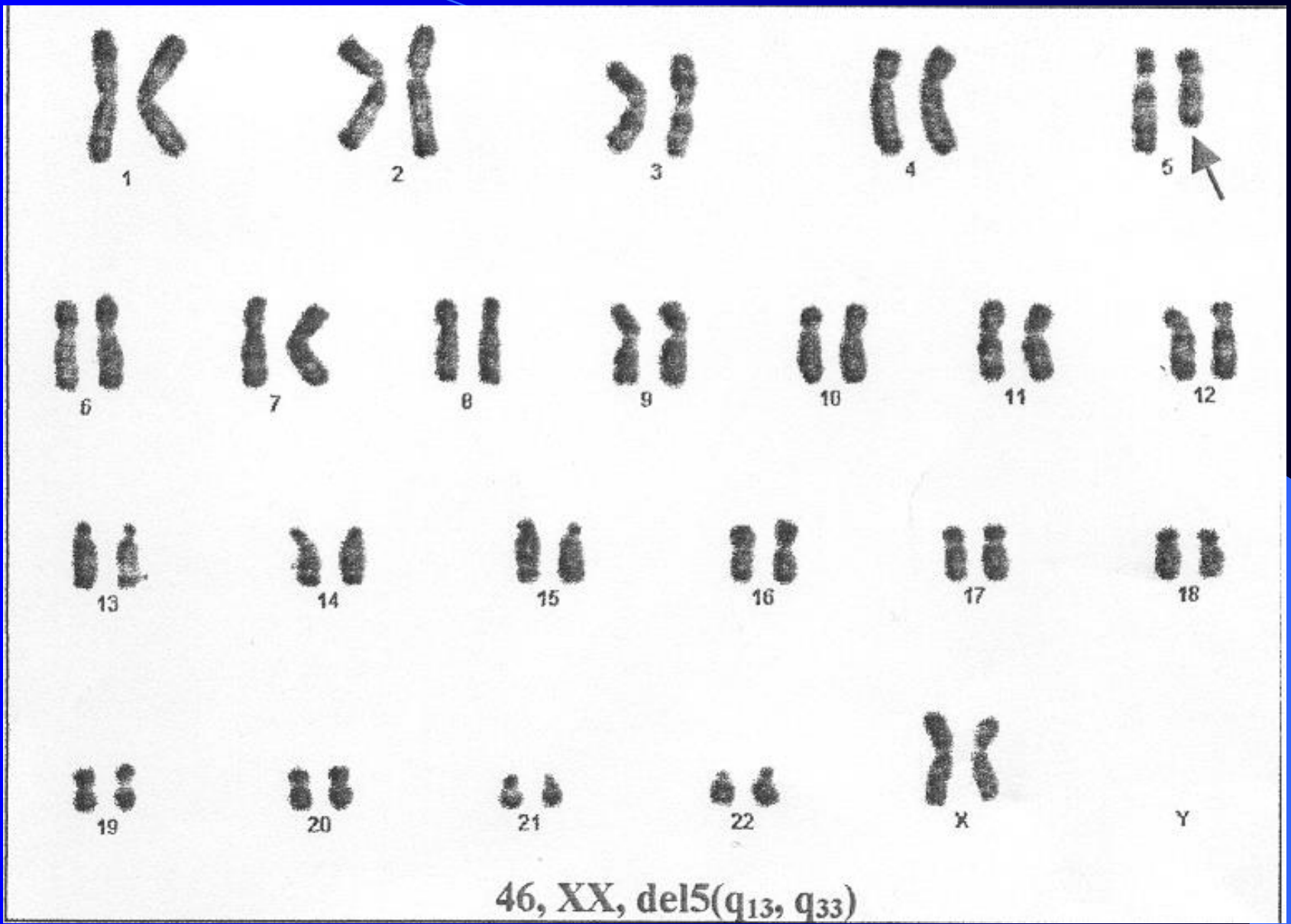
# Classification OMS

- \* Anémie réfractaire:
  - Avec sidéroblastes en anneau
  - Sans sidéroblastes en anneau
- \* Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignage
- \* Anémie réfractaire avec excès de blastes
- \* **Syndrome 5q-**
- \* Syndrome myélodysplasique inclassable

Van den Berghe et al.

( Nature 1974; 251: 437- 438)

Délétion 5q = première anomalie  
chromosomique récurrente associée à un type  
d'anémie réfractaire



46, XX, del5(q13, q33)

- \* del 5q rapportée dans plusieurs hémopathies :
  - SMD (primitifs ou secondaires) avec del 5q associé à d'autres anomalies chromosomiques :
    - . Monosomies 7, 17, 9, 12, 20
    - . Trisomies 8, 11, 21
  - En dehors des SMD :
    - . LAM : 20 à 25 %
    - . LAL, LNH, MM
- \* seuls les patients ayant un 5q- comme seule anomalie et présentant un SMD type AR (FAB ou OMS) sont considérés comme porteurs d'un syndrome 5q-

# Epidémiologie

- **Sexe** : prédominance féminine nette avec un sex-ratio de 0,33
- **Age** : moyen = 65 -70 ans  
< 50 ans : 15 %

# Clinique

- syndrome anémique
- splénomégalie modérée dans 15 - 20 % des cas

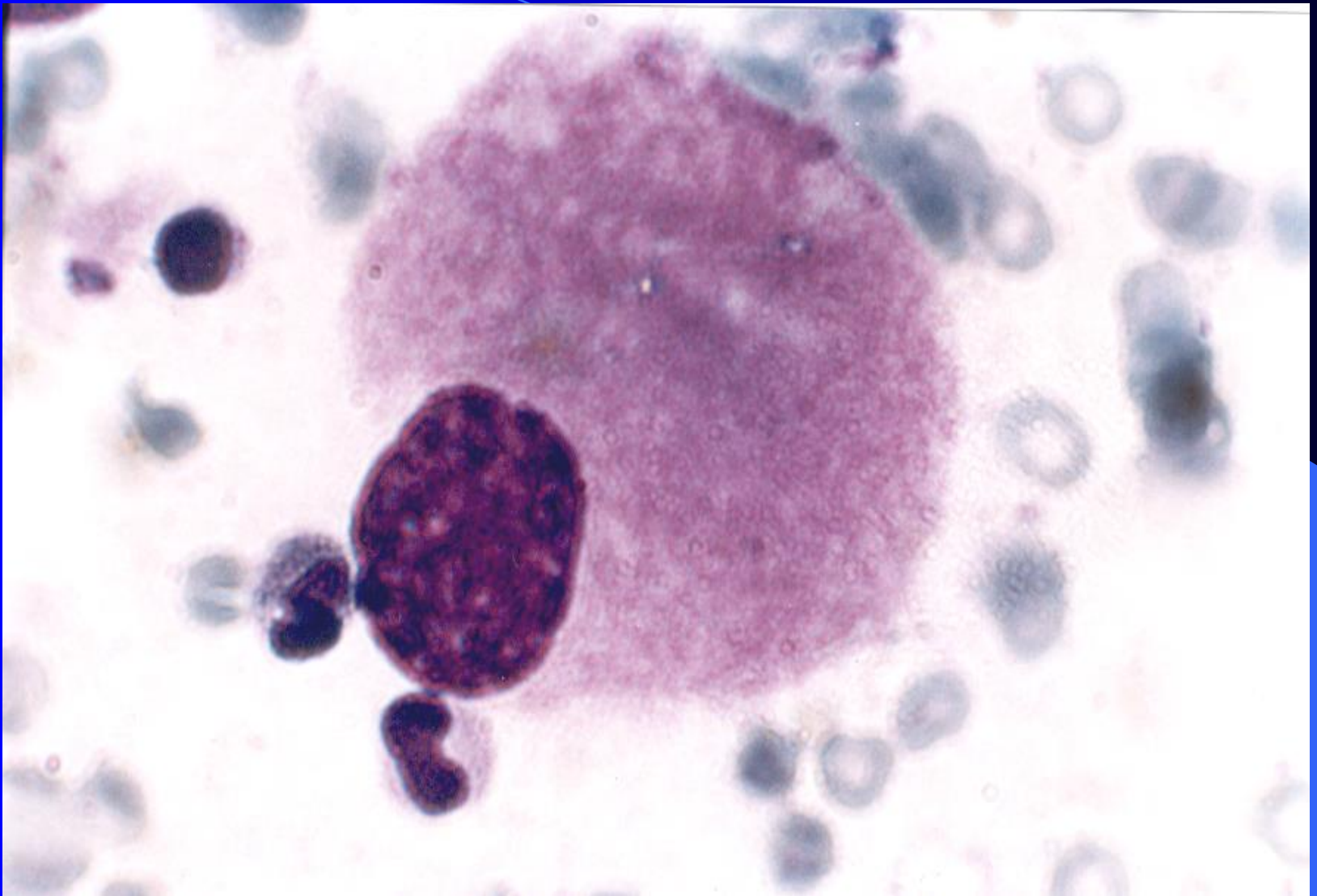


# Hémogramme

- anémie macrocytaire arégénérative  
(normocytaire rarement)
- thrombocytose dans 50 % des cas  
(thrombopénie 20%)
- leuconeutropénie ou GB normaux

# Myélogramme

- Érythroblastopénie dans 50 % des cas
- Lignée granuleuse souvent normale
- Dismégacaryopoïèse typique dans 95 % des cas : micromégacaryocytes et mégacaryocytes géants hypolobulés ou même unilobés avec un noyau très excentré
- blastes < 5 % dans 75 % des cas
- FAB : **AR : 75 %** , AREB : 15 %  
AREB-t : 5 % , ASAI : 5 %



# Etude cytogénétique (1)

- \* Plusieurs types de délétion sont décrites variant par la taille et la localisation des points de cassure.
- \* Les bandes chromosomiques les plus fréquemment impliquées sont **5q12-14** au niveau **proximal** et **5q31-33** au niveau **distal**

# Etude cytogénétique (2)

- **Point de cassure proximal :**

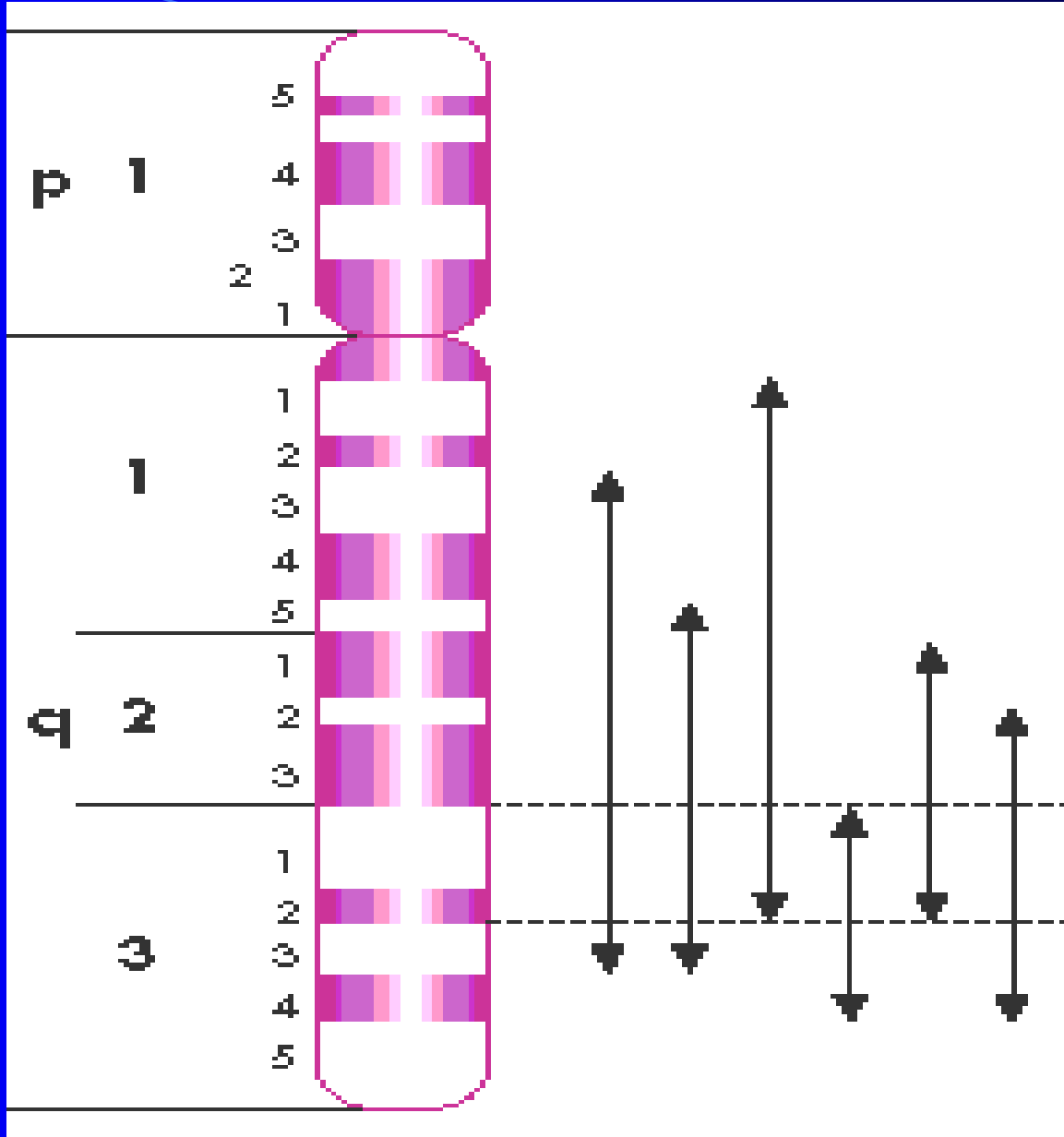
  - 5q13 dans 50 % des cas

  - 5q15 dans 20 % des cas

- **Point de cassure distal :**

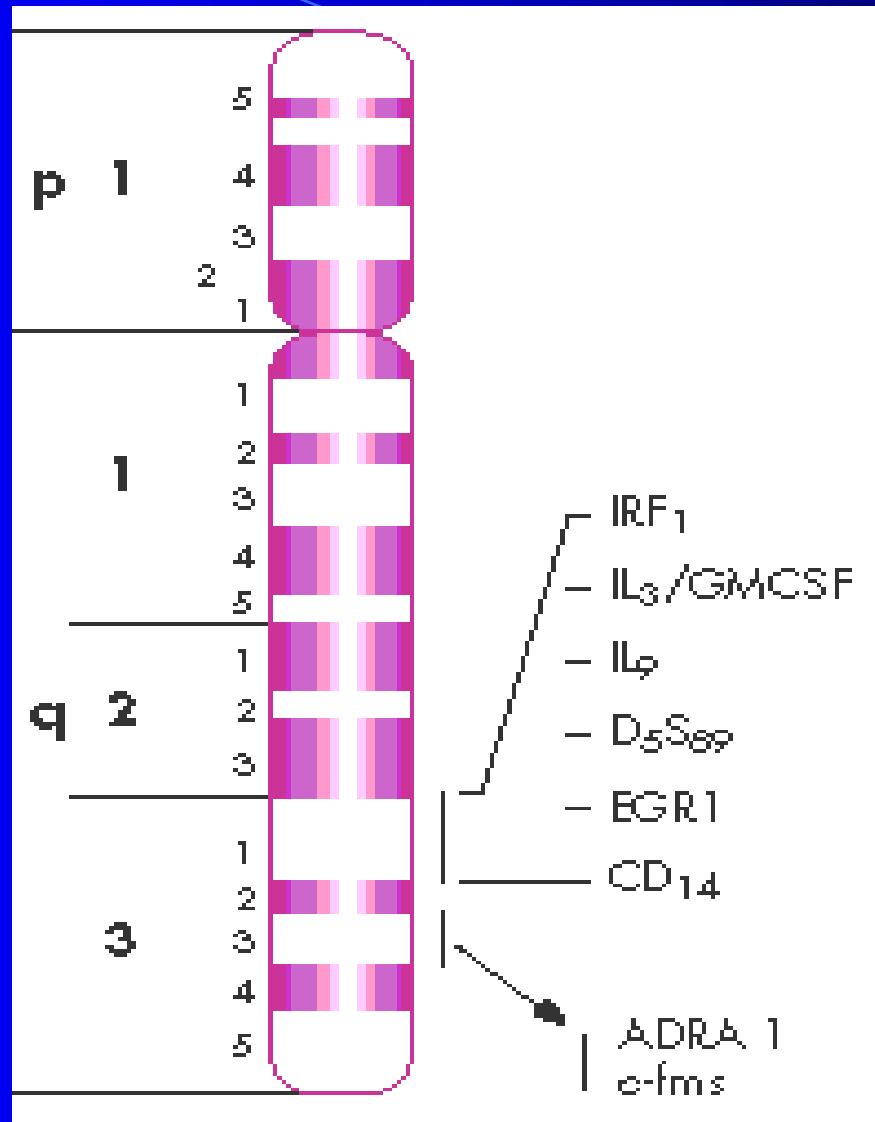
  - 5q33 dans 70 % des cas

  - ====> del 5(q13, q33) dans 40 % des cas



# Etude moléculaire (1)

- \* Les régions chromosomiques délétées contiennent de **nombreux gènes** codant pour :
  - facteurs de croissance hématopoïétiques et cytokines : GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9
  - protéines impliquées dans la transduction du signal et la régulation transcriptionnelle :
    - . **IRF 1**: *Interferon Regulatory Factor 1*
    - . **EGR 1** : *Early Growth Response 1*





# Etude moléculaire (2)

- \* La **recherche des gènes mis en cause par ces délétions** (des techniques de FISH et de cartographie moléculaire) semble montrer que les gènes impliqués dans le syndrome 5q- diffèrent de ceux impliqués dans les autres SMD et LAM avec del(5q)
- \* Le ou les gènes mis en cause dans ce syndrome ne sont pas encore déterminés

# Traitement

- \* Transfusion de culots globulaires  
+ Déféroxamine s/c 50mg/kg/j PSE  
1 à 5 nuits / semaine
- \* Erythropoïétine à fortes doses :  
150 à 300 U/kg 3 fois /semaine  
± G-CSF ou GM-CSF
- \* Androgènes, pyridoxine, rétinoïdes
- \* Ara-C faible dose
- \* Chimio-LAM, Allogreffe de moelle

# Evolution

- \* La **survie** chez ces patients est relativement longue (60 mois)  
=> facteur de pronostic favorable par l'IPPS
- \* La **transformation en LAM** est rare (15 %)
- \* Le risque majeur est la surcharge martiale et **hémochromatose** transfusionnelle chez les patients dépendants des transfusions érythrocytaires
- \* Sur le plan **cytogénétique** l'évolution clonale est rare (la trisomie 21 est l'anomalie secondaire la plus fréquente)

# ETUDE MULTICENTRIQUE

## 18 cas

### Caractéristiques des patients:

- \* AGE : 61 ans (24 – 87 ans)
- \* SEXE : 16 F et 2 H (sex-ratio : 0,12)
- \* CLINIQUE : SFA + Pâleur  
SMG : dans un cas

\* NFS :

- anémie constante, macrocytaire dans 15 cas :

Hb : 6,9 g/100ml (4 – 10,3)

VGM : 106 fl (92 – 122)

rétic : 30 000 /mm<sup>3</sup>

- leuco-neutropénie dans 9 cas

GB : 3 600 /mm<sup>3</sup> (1 200 - 12 400)

PNN : 1600 /mm<sup>3</sup> (200 - 8 500)

- thrombopénie dans 5 cas et thrombocytose dans 6 cas

Pq : 243 000 /mm<sup>3</sup> (16 000 - 1 066 000)

\* MYELOGRAMME :

AR : 10 cas

ASAI : 1 cas

AREB : 3 cas (blastés 10, 15, 15 %)

AREB-t : 3 cas (blastés 22, 25, 25 %)

NC (MDS+MF) : 1 cas

\* CARYOTYPE :

- del 5q isolée dans tous les cas

- 65 % des mitoses (5 – 100 %)

- point de cassure proximal :

q13: 10 ; q14: 2 ; q15: 2 ; q21: 2 ; q23: 2

- point de cassure distal :

q22: 1 ; q31: 1 ; q33: 6 ; q34: 9 ; q35: 1

\* TRAITEMENT :

- Vitamines B<sub>12</sub> - B<sub>9</sub> - B<sub>6</sub> : 11 cas
- Androgènes : 5 cas
- Epo + G-CSF : 1 cas
- Ara-C faible dose : 1 cas
- Transfusion de CG :
  - Délai médian du début : 4 mois (0 – 35 mois)
  - Rythme transfusionnel : 2 - 4 CG/mois
  - Déféroxamine : 7 cas
  - Allogreffe de moelle osseuse : 1 cas



\* *EVOLUTION*

- Transformation aiguë : 5 cas (9 - 30 mois)
- Hémochromatose hépatique dans 2 cas  
(+ DID dans 1 cas)
  
- Statut à la DDN: 14 DC, 3 VV, 1 PDV
- Médiane de survie : 30 mois
  - AREB et AREB-t : 9 mois (8 - 30)
  - AR et ASAI : 55 mois (21- 96)

# COMMENTAIRES

- \* Prédominance féminine
- \* Age avancé
- \* Anémie macrocytaire avec thrombocytose  
Mais : thrombopénie fréquente
- \* AREB et AREB-t dans 40 %
- \* Point de cassure
- \* Evolution moins longue que ce qui est décrit dans la littérature
- \* surveillance à long terme moins satisfaisante