

LES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES : SYNDROMES PRÉLEUCÉMIQUES

F. TASSIN (1), J-P. HERMANNE (2), N. SCHAAF-LAFONTAINE (3), C. HERENS (4), A. THIRY (5),
J-M. PAULUS (6), J. BONIVER (7), G. FILLET (8)

RÉSUMÉ : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont considérés comme des syndromes préleucémiques potentiels. Leur incidence s'est accrue. La mise au point diagnostique reste complexe et nécessite une approche cytologique et cytogénétique rigoureuse, corrélée aux données cliniques. Les facteurs qui déterminent la survie et le risque de transformation leucémique sont précisés et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont proposées.

DÉFINITION ET INCIDENCE

Le terme de "syndrome myélodysplasique" (SMD) définit des affections caractérisées par la présence d'une ou plusieurs cytopénies, diversement associées, une dysplasie des cellules hématopoïétiques et sanguines et une blastose médullaire, variable selon les formes (1, 2). Les cytopénies sont la conséquence d'une insuffisance de production, contrastant avec la densité cellulaire normale ou excessive, rarement réduite, de la moelle. Ces maladies potentiellement leucémiques, qui étaient encore très mal caractérisées il y a 20 ans, sont actuellement beaucoup plus fréquemment diagnostiquées en raison d'un meilleur dépistage, du vieillissement de la population et de leur incidence accrue (3). Alors que cette incidence, exprimée en nombre de nouveaux cas par 100.000 et par an est, dans la population globale, de 2 à 13, elle est de 3 à 15 dans la tranche d'âge de 50 à 70 ans et de 15 à 50 au-delà de 70 ans (4). La myélodysplasie est diagnostiquée dans 3 à 9 % des maladies hématopédiatriques (5).

L'histoire des SMD remonte à 1938, lorsqu'ont débuté les premiers examens anatomocytologiques de la moelle osseuse et la description des anémies réfractaires (6). Durant les années qui suivirent, toute une série de dénominations furent proposées, notamment : anémie sidéroachrestique, dysplasie hématopoïétique acquise, pantocytopénie avec moelle hyperplasique et leucémie oligoblastique. Les cytopénies chroniques qui précèdent une leucémie aiguë furent qualifiées d'états préleucémiques. Les cliniciens

(1) Résident spécialiste, (3) Chercheur qualifié, (6) Chargé de Cours, Université de Liège, Service d'Hématologie biologique.

(2) Assistant, (8) Professeur, Université de Liège, Service d'Hématologie clinique.

(4) Chercheur qualifié, Université de Liège, Service de Génétique.

(5) Chef de Laboratoire adjoint, (7) Professeur, Université de Liège, Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques.

THE MYELODYSPLASTIC SYNDROMES

SUMMARY : The myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogeneous group of disorders characterized by peripheral blood cytopenias with a hypercellular bone marrow exhibiting dyspoiesis. They predominate in elderly patients and are associated with a high risk of progression to acute myelogenous leukemia. The etiology of MDS is unknown in most cases. About 10 % of MDSs are secondary. MDS are classified by the French American British (FAB) classification into five subgroups. The incidence of the disorders is difficult to estimate but it seems to be increasing. Clonal cytogenetic aberrations are found in 30 to 50 % of de novo MDS. The only curative treatment for MDS is allogeneic bone marrow transplantation.

KEY WORDS : Myelodysplastic syndrome - Myelodysplasia

s'interrogèrent sur les leucémies aiguës d'évolution lente ainsi que sur la signification des sidéroblastes dont les dépôts de ferritine sont localisés en anneau ou en couronne autour du noyau ("ringed sideroblasts", ou sidéroblastes en couronne) (7-9). Peu après, l'anémie réfractaire avec excès de myéloblastes fut mise en évidence (10-13). De 1973 à 1978, ces syndromes furent largement étudiés aux Etats-Unis. L'intérêt des anomalies cellulaires morphologiques et la fréquence de ces états furent soulignés. C'est ainsi qu'en 1982, une nouvelle classification fut proposée au terme d'un consensus français, américain et britannique sous le nom de FAB (14); elle est aujourd'hui très généralement adoptée.

CLASSIFICATION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

La classification FAB se base sur les valeurs numériques observées dans le sang périphérique et dans la moelle. Elle définit ainsi 5 classes de syndromes myélodysplasiques :

- *l'anémie réfractaire (AR)* : le pourcentage de blastes du sang périphérique n'excède pas 1 % et celui de la moelle 5 %;

- *l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARRS)* : même définition que la précédente, mais en outre > 15 % des érythroblastes sont des sidéroblastes en couronne;

- *l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)* : le sang périphérique peut compter jusqu'à 5 % de blastes et la moelle de 5 à 20 %;

- *la leucémie myélomonocytaire chronique (CMML)* : la fréquence des monocytes du sang périphérique est supérieure à $1 \times 10^9/l$ et celle des blastes médullaires inférieure à 20 %;

- *l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)* : les blastes sanguins

TABLEAU I. CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES (D'APRÈS DEISS)(15)

Moelle osseuse			Sang				
Sous-type	Blastes (%)	Sidéroblastes en couronne(+) (%)	Blastes (%)	Monocytes	Survie médiane (mois)	Transformation leucémique (%)	Fréquence (%)
RA	< 5	< 15	< 1	-	37	11	25
RARS	< 5	≥ 15	< 1	-	49	5	18
RAEB	5 - 20	-	< 5	-	9	23	28
RAEB-t	>20-30(+)	-	≤ 5	-	6	48	12
CMML	≥ 20	-	< 5	>1 x 10 ⁹ /l	22	20	17

(*) et/ou présence de corps d'Auer
 (+) Valeurs exprimées en pour cent du nombre d'érythroblastes.

ont une fréquence supérieure à 5 % tandis qu'elle est comprise entre 20 et 30 % dans la moelle.

PRÉSENTATION CLINIQUE

L'âge moyen du patient myélodysplasique se situe entre 60 à 70 ans. Dans une analyse rétrospective liégeoise portant sur 100 patients ayant un diagnostic de SMD avéré, l'âge moyen a été de 69,6 ans. Dans cette même étude, le sex-ratio n'est pas significativement différent de l'unité (16). Des cas sont décrits chez des adultes jeunes et même chez des enfants de moins de 10 ans (17). Le patient consulte le médecin traitant pour de l'asthénie et des signes secondaires d'anémie dans 90 à 95 % des cas. Les incidents hémorragiques ou infectieux sont également à retenir. Lorsqu'ils sont présents, ceux-ci sont en relation avec la thrombocytopenie et/ou la neutropénie. Selon la littérature, le pourcentage de patients ayant une pancytopenie est de 50 %. Dans 20 % des cas, thrombocytopenie et anémie sont associées alors qu'une neutropénie isolée, ou une thrombocytopenie isolée sans anémie, se trouve dans 5 à 10 % (18). Dans ce dernier cas, il faut faire le diagnostic différentiel avec une maladie de Werlhof. C'est l'examen minutieux du sang périphérique qui orientera en premier le diagnostic. D'un point de vue strictement clinique, le praticien a bien souvent peu de signes révélateurs. L'examen et la palpation de l'abdomen ne montrent que rarement une hépatomégalie ou une splénomégalie.

CYTOLOGIE HÉMATOLOGIQUE DANS LES SMD

L'examen du sang et de la moelle est indispensable au diagnostic. Le sang périphérique peut mettre en évidence deux populations d'hématies, l'une hypochrome, l'autre normochrome. On peut retrouver des anomalies de nombre des globules blancs : le plus souvent une neutropénie prédomine. L'anémie et la thrombo-

cytopenie sont fréquentes. L'hyperplaquettose est plus rarement observée. En fait c'est l'accumulation d'anomalies morphologiques variées qui est révélatrice du diagnostic. Elles peuvent concerner les trois lignées hématopoïétiques. Dans la lignée granulocytaire, les principales sont l'anomalie de Pelger-Huet (présence de granulocytes à noyau bi-lobé dont les deux lobes s'accollent), l'hyper- ou l'hyposegmentation, l'hypo- ou l'hypergranularité, la taille anormale des granulations, et la conservation de la basophilie cytoplasmique à des stades avancés de différenciation. Au niveau de la lignée érythroïde, la chromatine mégalo-blastoïde des noyaux et la multinucléarité des éléments sont les atypies les plus habituellement observées. La réaction au Bleu de Prusse de Perls permet de reconnaître dans la moelle les sidéroblastes en couronne ou en anneau. Ces "ringed sideroblasts" (RS) donnent leur nom à une des formes de la maladie (ARRS). La lignée mégacaryocytaire peut, elle aussi, montrer des anomalies numériques et morphologiques très importantes puisque l'une d'entre elles au moins peut être révélatrice du diagnostic cytogénétique. Dans le syndrome 5q, on peut effectivement rencontrer des mégacaryocytes de petite taille monolobés, mais aussi des formes monolobées de grande taille et, à l'inverse, des éléments hypersegmentés ou avec une segmentation atypique. Comme le montre la multiplicité des anomalies, les SMD constituent un ensemble hétérogène et il n'y a pas de critère formel et infallible qui permette d'établir le diagnostic. L'excès de blastes au niveau du sang ou de la moelle est peut-être encore l'anomalie la plus fiable, et comme on le verra ultérieurement, la plus prédictive quant à l'évolution clinique.

EXAMEN CYTOGÉNÉTIQUE ET IMMUNOPHÉNOTYPAGE

Des anomalies chromosomiques clonales sont mises en évidence dans 33 à 72 % des patients (19). Parmi ces anomalies certaines sont régulièrement rencontrées : les monoso-

mies ou délétions du chromosome 5(-5,5q), du 7(-7,7q), de l'Y(-Y), du 8 avec la trisomie 8(tri 8), du 13(13q) et du 20(20q) ainsi que des translocations qui impliquent les régions 11q(11q14 et 11q23) et 12p. Parallèlement à ces anomalies communes, on retrouve des remaniements chromosomiques récurrents mais rares, présents dans moins de 1 % des cas. Aucune de ces anomalies n'est cependant spécifique des SMD, ni *a fortiori* du sous-groupe. C'est donc la cytologie seule qui détermine celui-ci. Toutefois, la démonstration d'un clone anormal confirme l'existence d'un processus leucémique ou préleucémique.

La contribution de l'immunophénotypage des cellules médullaires est faible dans le diagnostic du SMD. En effet, il n'existe pas encore de critère immunophénotypique direct de SMD. Néanmoins, lorsqu'un excès de blastes est observé, la caractérisation immunologique des cellules blastiques est tout aussi importante qu'elle l'est dans la définition du phénotype des leucémies aiguës. Certains travaux suggèrent cependant que l'évaluation des antigènes de différenciation myéloïde par les anticorps monoclonaux a une valeur diagnostique et pronostique dans les SMD. Les patients dont les cellules médullaires montrent une expression intense des antigènes de classe II (HLA-DR) et faible du CD 11b, représentent un sous-groupe pour lequel le temps moyen de transformation leucémique est raccourci (20). De même, l'augmentation du taux des précurseurs hématopoïétiques CD34 est associée à une étape de progression vers la leucémie aiguë et à une faible survie.

FACTEURS PRONOSTIQUES

De très nombreuses études sont publiées chaque année; elles visent à établir des facteurs pronostiques qui permettent aux cliniciens de mieux évaluer la durée de survie de leurs patients et de mieux adapter le traitement qui leur sera proposé. Jusqu'à présent, aucune de ces études n'a permis d'approcher de façon suffisamment fine l'évolution clinique de la myélodysplasie pour être adoptée par tous et sans restriction. La plus récente et la plus importante est celle qui a été publiée par Greenberg et ses collaborateurs (1997) (21). Elle regroupe 816 cas de syndromes myélodysplasiques primaires non traités et provenant de six pays différents (USA, France, Angleterre, Espagne, Allemagne et Japon).

L'étude de Greenberg et coll. tente d'établir un consensus sur les facteurs pronostiques des SMD et elle introduit de nouvelles variables, notam-

ment 12 catégories cytogénétiques. Elle conclut que les risques de transformation blastique et la survie peuvent être évalués sur la base des critères suivants : le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, la cytogénétique, le nombre de cytopénies sanguines, l'âge et le sexe. Outre le grand nombre de patients rassemblés, la nouveauté réside dans le fait que toutes les analyses de cytologie médullaire et tous les cariotypes ont été revus par le même groupe d'experts. Une autre nouveauté est la distinction au sein des anomalies cytogénétiques de sous-groupes de valeurs prédictives différentes (tableau II).

TABLEAU II. RELATION ENTRE LA CYTOGÉNÉTIQUE ET LE PRONOSTIC

Anomalies cytogénétiques	Facteurs de risque
aucune	bon pronostic
-Y seule	
délétion (5q) seule délétion (20q) seule	
caryotype complexe (ex. > 3 anomalies) anomalies du 7	mauvais pronostic
autre anomalie	pronostic intermédiaire

Des analyses statistiques multivariées combinant ces sous-groupes cytogénétiques avec le pourcentage de blastes et le nombre de cytopénies, ont permis de créer le modèle pronostique suivant (tableau III)

TABLEAU III. ÉTABLISSEMENT D'UN SCORE PRONOSTIQUE DE SURVIE ET D'ÉVOLUTION DES LEUCÉMIES

Pronostic	Score attribué à chaque anomalie				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Blastes médullaires	<5	5-10	-	11-20	21-30
Caryotype	bon	intermédiaire	mauvais		
Cytopénies	0/1	2/3			

Mieux que les travaux antérieurs, cette étude précise le pronostic que le praticien peut porter sur l'évolution de son patient. Elle définit ainsi 4 groupes de risques, dont dépendent la survie médiane et le temps écoulé pour que 25 % des patients évoluent vers la leucémie (tableau IV).

TABLEAU IV. SIGNIFICATION DES SCORES PRONOSTIQUES

Score de risque	Survie médiane (années)	25% évolution leucémique (années)
Faible : 0	5,7	9,4
Intermédiaire 1 : 0,5-1	3,5	3,3
Intermédiaire 2 : 1,5-2	1,2	1,1
Élevé : ≥ 2,5	0,4	0,2

L'étude démontre donc que le risque de décès dû à l'évolution vers la leucémie est moindre dans les groupes à faible risque que dans les groupes à risque élevé. A l'inverse la mortalité liée aux complications cytopéniques liées à l'insuffisance médullaire est proportionnellement

plus élevée dans les groupes à faible risque. En outre, l'étude opère une stratification séparée en fonction de l'âge, qui s'avère un facteur de pronostic important pour la survie, mais non pour le risque d'évolution leucémique. Il reste toutefois le problème posé par des cas de syndromes myélodysplasiques inclassables comme certaines RAEB ou LMMC. En ce qui concerne cette dernière il semble toutefois établi que ce n'est pas le nombre de monocytes qui est péjoratif mais bien le nombre de blastes.

Une autre étude montre que l'examen des biopsies osseuses est particulièrement utile. On peut en effet établir un score prédictif qui prend en compte la composante de myélofibrose, le nombre de blastes et le nombre d'ALIPS ("abnormal localisation of immature precursors"). Cette étude précise dans quelle mesure la survie est diminuée quand le syndrome myélodysplasique s'associe à la fibrose médullaire (22).

ETIOPATHOGÉNIE

La maladie est en général primitive, mais des cas secondaires à des expositions aux radiations ionisantes, au benzène, mais surtout aux chimiothérapies anticancéreuses sont reconnus (23-26). Une étude réalisée à Düsseldorf suggère que des anomalies cytogénétiques détectées chez des patients atteints de SMD seraient en relation avec les doses d'agents leucémogènes environnementaux ou rencontrés dans le milieu de travail. Dans une étude chinoise réalisée sur plus de 75.000 travailleurs, la fréquence des SMD s'est montrée accrue chez les sujets exposés au benzène (27). Chez ces derniers, la fréquence des anomalies cytogénétiques était d'ailleurs augmentée. Une étude britannique a également mis en évidence une corrélation entre, d'une part, l'incidence des SMD, et d'autre part, la dose d'exposition aux radiations, aux agents halogéniques, aux métaux (28). De rares formes familiales sont aussi décrites (29).

Le SMD est une maladie clonale : il résulte d'un développement, à partir d'une cellule mutée génétiquement, d'un clone - et souvent plusieurs subclones - de cellules dysplasiques qui sont prédisposées aux anomalies chromosomiques qui viennent d'être citées. Tout en coexistant avec des clones normaux (30), le clone SMD présente sur ceux-ci un avantage biologique : les précurseurs myélodysplasiques produisent *in vitro* beaucoup plus de colonies blastiques que les précurseurs normaux en réponse à des doses physiologiques de *stem cell factor* (SCF) (31). Une autre caractéristique du

clone semble être sa grande sensibilité à l'apoptose, forme de mort cellulaire consécutive à l'activation d'un programme de suicide. Mundle et coll. ont trouvé une corrélation très positive entre le taux d'apoptose et la concentration intramédullaire de *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) (32). Les résultats encourageants obtenus en traitant des sujets myélodysplasiques par des antagonistes du TNF- α sont des arguments en faveur de ce modèle, qui est toutefois controversé et n'a pas encore reçu confirmation.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES

Le traitement des syndromes myélodysplasiques sera principalement conditionné par l'âge du patient, la classe du SMD, et la disponibilité ou non d'un donneur de moelle compatible. Les buts des traitements ou des essais thérapeutiques sont :

- assurer le support transfusionnel dans les cytopénies;
- prévenir et traiter les infections;
- favoriser la maturation des lignées hématopoïétiques atteintes;
- obtenir des rémissions complètes par polychimiothérapie;
- réaliser une allogreffe ou autogreffe médullaire.

A. LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Les transfusions de culots érythrocytaires déleucocytés associées éventuellement à l'administration de chélateurs de fer, de plaquettes et d'une antibiothérapie ciblée en cas d'infection, restent le traitement de choix pour la plupart des patients atteints de SMD. La fréquence des transfusions en globules rouges et plaquettes sera déterminée par la symptomatologie, l'examen clinique, l'hémogramme, ainsi que les antécédents cardio-vasculaires du patient.

B. LES CYTOKINES ET AGENTS DIFFÉRENCIANTS

Le processus de différenciation des cellules souches pluripotentes est extrêmement complexe et dépend, entre autres, de la vingtaine de cytokines individualisées au cours des dernières années. L'administration d'érythropoïétine, de GM-CSF, ou d'IL-3 en monothérapie ou en traitement combiné a montré des réponses intéressantes mais faibles sur les lignées rouge et granulocytaire (33).

L'érythropoïétine (EPO) peut réduire, dans environ 15 % des cas, les besoins transfusionnels. Un taux sérique d'EPO inférieur à 500 U/l et des besoins transfusionnels peu importants sont des facteurs prédictifs d'une réponse à ce

facteur de croissance. Toutefois les LMMC et le syndrome 5 q- ne semblent pas répondre à ce traitement. Le GM-CSF et le G-CSF ont tous les deux montré dans les études randomisées une diminution significative du nombre d'infections importantes par augmentation du taux de polynucléaires. L'augmentation de l'incidence de leucémie aiguë n'a pas été observée mais ce point reste à confirmer (34, 35).

Les essais thérapeutiques utilisant des agents tels que la cytarabine à faible dosage (agent différenciateur à faible dose), la vitamine D, l'interféron ou les rétinoïdes ont démontré l'inefficacité de telles médications dans les SMD (36-38). Le tableau V résume les différentes études sur les traitements combinés par cytokines et agents différenciants. Jusqu'à présent, aucun effet significatif sur la survie n'a été démontré.

TABLEAU V. RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES ÉTUDES SUR LES TRAITEMENTS (D'APRÈS GANSER) (36).

Références	Patients (nombre)	Combinaison	Réponse (Nombre de patients)		
			H	N	P
Negrin et coll.	28	EPO+G-CSF	10/24	8	0
Hellstrom et coll.	22	EPO+G-CSF	8/21	ND	
Hansen et coll.	13	EPO+GM-CSF	5/11	12/13	0
Imamura et coll.	10	EPO+G-CSF	0	8	0
Ganser et coll.	15	ATRA+G-CSF	2	15	3/14
Nand et coll.	9	IL-3+GM-CSF		7	3
Gerhartz et coll.	31	IL-3+Ara-C	42% réponses		
Gerhartz et coll.	108	GM-CSF+Ara-C	39% réponses		
Hoelzer et coll.	41	GM-CSF+Ara-C	19% réponses		

H = hématies, N = neutrophiles, P = plaquettes; ND = non donné

C. LES POLYCHIMIOTHÉRAPIES

Les polychimiothérapies comprennent classiquement une anthracycline et de l'ara-C à dose conventionnelle. Chez les patients présentant un SMD blastique, ces traitements induisent une rémission complète dans 40 à 70 % des cas; une survie sans maladie d'environ 12 mois est obtenue si une allogreffe médullaire n'est pas pratiquée.

D. LES GREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Dans le syndrome myélodysplasique, l'allogreffe de cellules souches familiales ou non apparentées est actuellement le seul traitement curatif. Celle-ci doit être envisagée quand le patient est âgé de moins de 55 ans (< 50 ans pour une transplantation non familiale) et si un donneur HLA-compatible est disponible. Le conditionnement peut être de deux types : soit du busulphan, soit des hautes doses de cyclophos-

phamide et une irradiation corporelle totale. La prévention de la maladie du greffon (*graft-versus-host-disease*; GVH) consiste dans la prise de ciclosporine et de méthotrexate (39).

Dans les dernières données de l'"International Bone Marrow Transplant Registry" (IBMTR), la mortalité chez les patients traités par transplantation est de 48 % à 4 ans. La survie sans maladie à 4 ans se répartit comme suit : AR+ARRS, 49 %; AREB, 31%; AREB-t, 25%; LMMC, 28 %. Des analyses multivariées ont démontré que les meilleurs résultats étaient obtenus chez des patients jeunes ayant un caryotype normal. Les résultats d'autogreffe de cellules souches paraissent encourageants mais les études multicentriques sont toujours en cours (40).

CONCLUSION

Les syndromes myélodysplasiques, encore mal connus il y a 20 ans, font actuellement l'objet de nombreuses recherches quant à leur étiologie et leur rôle prédictif en tant que syndrome préleucémique potentiel. L'utilisation combinée de méthodes d'investigation telles que la culture in vitro, la détection des antigènes précoces de différenciation - notamment des précurseurs CD 34+ - devrait permettre de définir l'étape déficiente de la différenciation des précurseurs hématopoïétiques. Il faudra aussi préciser la relation entre cellules hématopoïétiques et stroma ainsi que les mécanismes moléculaires aboutissant à la dérégulation de l'hématopoïèse dans les SMD.

Le diagnostic de syndrome myélodysplasique ne peut être posé qu'à partir de l'examen cytologique complété par une analyse cytogénétique et confronté aux données cliniques. L'identification des facteurs pronostiques définit des sous-groupes à risque influençant les cliniciens tant dans l'évaluation de la durée de survie que dans l'adaptation des traitements utilisés.

RÉFÉRENCES

1. Koeffler HP.— Myelodysplastic syndromes (preleukemia). *Ann Intern Med*, 1980, **93**, 347-349.
2. Bennett JM.— The FAB classification of the myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl 1, S1.
3. Bennett JM.— The history of MDS : the role of the FAB classification and the development of risk assessment. *Leuk Res*, **21**, 1997, suppl 1, S3.
4. Aul C, Germing U, Gattermann N.— Increasing incidence of MDS : real or fictitious ? *Leuk Res*, **21**, 1997, suppl 1, S3.
5. Ortega JJ.— Pediatric myelodysplasia : characteristics and prognostic factors. *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl 1, S4.

6. Rhoads CP, Baker WH.— Refractory anemia. Analysis of 100 cases. *JAMA*, 1938, **110**, 794.
7. Bessis MC, Breton-Gorius J.— Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy : a critical review. *Blood*, 1962, **19**, 635-639.
8. Bjorkman SE.— Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. A study of 4 cases. *Blood*, 1956, **11**, 250-259.
9. Dacie JV, Smith MD, White JC, et al.— Refractory normoblastic anemia : a clinical and hematologic study of seven cases. *Br J Haematol*, 1959, **5**, 56-58.
10. Dreyfus B.— Les anémies réfractaires : enzymopathies acquises multiples de la cellule souche hématopoïétique. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1977, **18**, 401-414.
11. Dreyfus B.— Anémies réfractaires. *Presse Med*, 1970, **78**, 355-357.
12. Dreyfus B, Rochant H, Salmon C, et al.— Anémies réfractaires, états préleucémiques et anomalies enzymatiques multiples. *CR Acad Sci, Paris, Série D*, 1968, **266**, 1627-1630.
13. Dreyfus B, Sultan C, Rochant H et al.— Anomalies of blood group antigens and erythrocytes enzymes in two types of chronic refractory anemia. *Br J Haematol*, 1969, **16**, 3.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.— Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1982, **51**, 189-194.
15. Deiss A.— Non-neoplastic diseases, chemical agents, and hematologic disorders that may precede hematologic neoplasms, in Lee RG, Bithell TC, Foerster J, et al Ed., *Wintrobe's clinical hematology*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, 1946.
16. Tassin F, Hermanne JP, Herens C, et al.— Review of 100 cases considered as MDS by clinicians. *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl 1, S9.
17. Hagemeyer A, Hällén K, Smit EM.— Group chromosome abnormalities in bone marrow cells of three children with dyshaematopoiesis of unknown origin. *Br J Hematol*, 1980, **46**, 377-379.
18. Koefler HP.— Myelodysplastic syndromes (preleukemia). *Semin Hematol*, 1986, **4**, 284-286.
19. Bellomo MJ.— Signification diagnostique et pronostique de l'analyse cytogénétique dans les leucémies aiguës et les syndromes myélodysplasiques. *Ther Umsch*, 1996, **53**, 103-110.
20. Sanz MA, Sempere A.— Immunophenotyping of AML and MDS and detection of residual disease in acute myelogenous leukemia and myelodysplasia. *Baillieres Clin Hematol*, 1996, **9**, 35-38.
21. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, et al.— International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997, **89**, 2079-2088.
22. Georgii A.— Impact of histopathology on diagnosis, clinics and outcome of myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl 1, S13.
23. Casciato DA, Scott JL.— Acute leukemia following prolonged cytotoxic agent therapy. *Medicine (Baltimore)*, 1979, **36**, 373.
24. Fiere D, Felman P, Vuvan H.— Leucémies aiguës myéloïdes après chlorambucil. 2 observations. *Nouv Presse*, 1978, **9**, 756-759.
25. Michels SD, McKenna RW, Arthur DC.— Therapy related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. A clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood*, 1985, **65**, 1364-1670.
26. Pedersen-Bjergaard J, Larsen S.— Incidence of acute nonlymphoblastic leukemia, preleukemia and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1982, **307**, 1965-1967.
27. Smith MT, Rothman N, Yin SN, et al.— Benzene exposure and risk of MDS/ AML. *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl 1, S3.
28. West RR, Jacobs A.— Occupational and environmental exposures and the myelodysplastic syndromes : a case-control study. *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl. 1, S4.
29. Li FB, Marchetto DJ, Vawter GF.— Acute leukemia and preleukemia in eight males in a family. An X linked disorder ? *Am J Hematol*, 1979, **6**, 61-63.
30. Asano H, Ohashi H, Ichihara M, et al.— Evidence for nonclonal hematopoietic progenitor cell populations in bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1994, **84**, 588-592.
31. Sawada K, Leko M, Notoya A, et al.— Role of cytokines in leukemic type growth of myelodysplastic CD34+ cells. *Blood*, 1996, **88**, 319-323.
32. Mundle S, Venugopal P, Cartledge JD, et al.— Indication of an involvement of interleukin-1beta converting enzyme-like protease in intramedullary apoptotic cell death in the bone marrow of patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1996, **88**, 2640-2644.
33. Nand S, Sosman J, Godwin JE, et al.— A phase I/II study of sequential interleukin-3 and GM-CSF in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1994, **83**, 357-359.
34. Hellstrom-Lindberg E, et al.— Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes : a meta-analysis of 205 patients in 17 studies. *Br J Haematol*, 1995, **89**, 67-71.
35. Estey E, Kurzrock R, Talpaz M.— Effects of low doses of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*, 1991, **77**, 291-293.
36. Ganser A, Seipt G, Elder M.— Treatment of myelodysplastic syndromes with cytokines and cytotoxic drugs. *Semin Oncol*, 1992, **19**, 95-101.
37. Ohno R, Naoe T, Hirano M, et al.— Treatment of myelodysplastic syndromes with all-trans retinoic acid. *Blood*, 1993, **81**, 1152-1159.
38. Gisslinger H, Chott H, Linkesch W.— Long term alpha interferon therapy in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 1990, **4**, 91-98.
39. Anderson JE, et al.— Allogenic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*, 1993, **82**, 677-683.
40. Sierra J, Carreras E, Rozman C, et al.— Bone marrow transplantation for myelodysplasia : The IBMTR data. *Leuk Res*, 1997, **21**, suppl 1, s51.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mme F. Tassin, Service d'Hématologie biologique, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège.