

# Manifestations systémiques des syndromes myélodysplasiques

Olivier Fain  
service de médecine interne  
Hôpital Saint Antoine (AP-HP)

Université Paris 6

# Syndromes myélodysplasiques

- Groupe d'affections clonales de la moelle osseuse, où les cellules souches hématopoïétiques meurent en grand nombre avant d'aboutir à des cellules sanguines matures
- Cytopénies contrastant avec une moelle le plus souvent riche où les précurseurs myéloïdes sont morphologiquement anormaux.
  - États préleucémiques prédominant chez le sujet âgé

Pierre Fenaux

# Classification FAB

- Anémie réfractaire (AR) ou cytopénie réfractaire
- Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique (ARSI)
- Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)
- Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)
- Leucémie myelomonocytaire chronique (LMMC)

	<b>Sang Cytopénie +</b>	<b>Moelle</b>	<b>Transformation leucémie aiguë</b>	<b>Survie moyenne</b>
<b>Anémie réfractaire</b>	<1% blastes	<5% blastes	10-20 %	6 ans
<b>Anémie sidéroblastique</b>	<1% blastes	<5% blastes >15% sidéroblastes en couronne	10 %	8 ans
<b>AREB</b>	<5% blastes	5-20% blastes	30-40 %	3 ans
<b>AREB-t</b>	>5% blastes	20-30% blastes	50-60 %	6mois
<b>LMMC</b>	>1000 monocytes /mm <sup>3</sup>	<20% blastes monocytes dystrophiques	30 %	24 mois



# Classification OMS

- 1-Syndrome myélodysplasique
- Anémie réfractaire
  - avec sidéroblastes en couronne
  - sans sidéroblastes en couronne
- Cytopénie réfractaire avec dysmyélopoïèse sur toutes les lignées
- Anémie réfractaire avec excès de blastes
- Syndrome 5q-
  - ( anémie macrocytaire, érythroblastopénie, mégacaryocytes hypolobulés, thrombocytose)
- Syndromes myélodysplasiques non classables

# Classification OMS

- 2-Syndrome myélodysplasique/ myéloprolifératif :
- Leucémie myélomonocytaire chronique ( adulte et enfant)
- 3-Leucémie aiguë myéloblastique
- Leucémie aiguë myéloblastique avec dysmyélopoïese sur toutes les lignées
  - sans sd myélodysplasique préalable
  - avec sd myélodysplasique préalable
- Leucémie aiguë myéloblastique et sd myélodysplasique chimio-induits
  - par agents alkylants
  - par VP 16 ou anthracyclines

	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire uni lignée (RCUD), anémie réfractaire (AR), neutropénie réfractaire (NR), thrombopénie réfractaire (TR)	Une ou deux cytopénies <1% blastes	Dysplasie d'une seule lignée: $\geq 10\%$ <5% blastes <15% sideroblastes
ARRS: anémie réfractaire avec sideroblastes en couronne	Anémie <1% blastes	Dysérythropoïèse <5% blastes >15% sideroblastes
CRDM: cytopénies réfractaires avec dysplasies dans au moins 2 lignées	Cytopénies (2 ou 3) <1% blastes pas de corps d'Auer <1.10 <sup>9</sup> /l monocytes	Dysplasie $\geq 10\%$ cellules, dans plus de 2 lignées myéloïdes <5% blastes, corps d'Auer absents, +/- 15% sideroblastes
AREB-1: Anémie réfractaire excès de blastes -1	Cytopénies <1% blastes, Corps d'Auer absents <1x10 <sup>9</sup> /l monocytes	Dysplasie 1 ou plusieurs lignées 5-9% blastes Corps d'Auer absents
AREB-2: Anémie réfractaire excès de blastes -2	Cytopénies 5-19% blastes Corps d'Auer +/- <1x10 <sup>9</sup> /l monocytes	Dysplasie 1 ou plusieurs lignées, 10- 19% blastes Corps d'Auer +/-
SMD-NC: non classables	Cytopénies $\leq 1\%$ blastes	Dysplasie <10% des cellules 1 ou plusieurs lignées atteintes anomalie cytogénétique associées <5% blastes
SMD associé à del 5q	Anémie Absence de thrombopénie ou thrombocytose <1% blastes	Mégacaryocytes avec noyaux hypolobés, <5% blastes Cytogénétique = 5q- Corps d'Auer absents

# CLASSIFICATIONS FAB ET OMS

CLASSIFICATION FAB	CLASSIFICATION OMS
Anémie sidérolastique idiopathique acquise (ASIA) > 15% de sidérolastes en couronne	Anémie sidérolastique > 15% de sidérolastes en couronne
Anémie réfractaire (AR) < 5% de blastes	AR/cytopénies réfractaires (CR) < 5% de blastes AR/CR avec dysplasies multilignées < 5% de blastes
Anémie réfractaire avec excès de blastes 5 à 19% (AREB)	Anémie réfractaire avec 5 à 9% de blastes (AREB I)
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)	Anémie réfractaire avec 10 à 20% de blastes (AREB II)
Leucémie myélomonocytaire chronique	
	Syndrome myélodysplasique inclassable
	Syndrome 5q-

# SCORE IPSS

( INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM)

PARAMETRES	CRITERE	SCORE
BLASTES MEDULLAIRES (%)	< 5 % 5 à 10 % 11 à 20 % 21 à 30%	0 0,5 1,5 2
CARYOTYPE	Favorable : normal, del 5q, del 20q ou -Y Intermédiaire : toutes les autres anomalies, +8 Défavorable : -7, del 7q, complexe ( $\geq 3$ anomalies)	0 0,5 1
NOMBRE DE CYTOPENIES PNN < 1,8 G/l Hb < 10 g/dl Plaquettes < 100 G/l	0 ou 1 2 ou 3	0 0,5

# SCORE IPSS

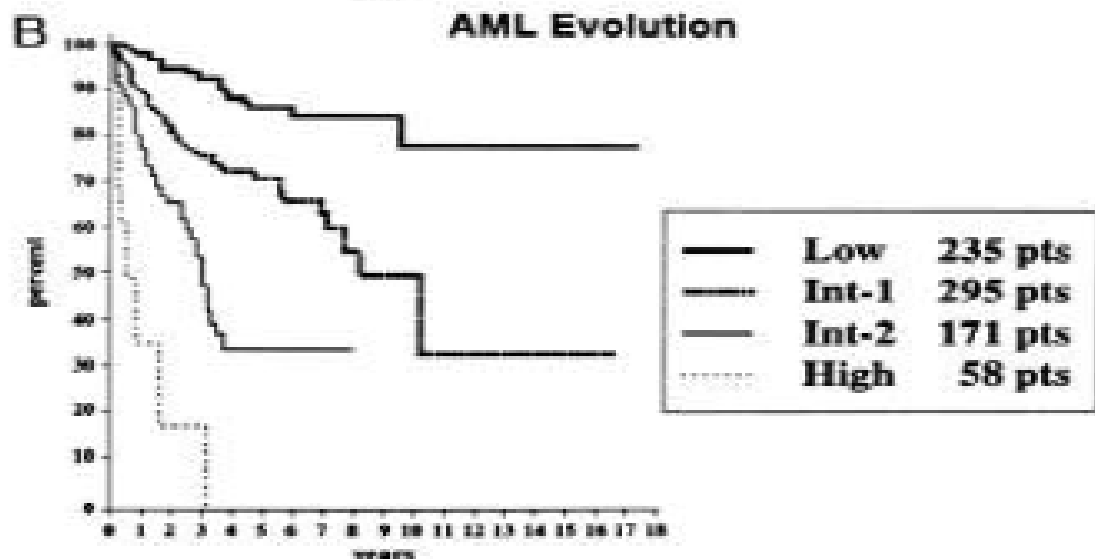
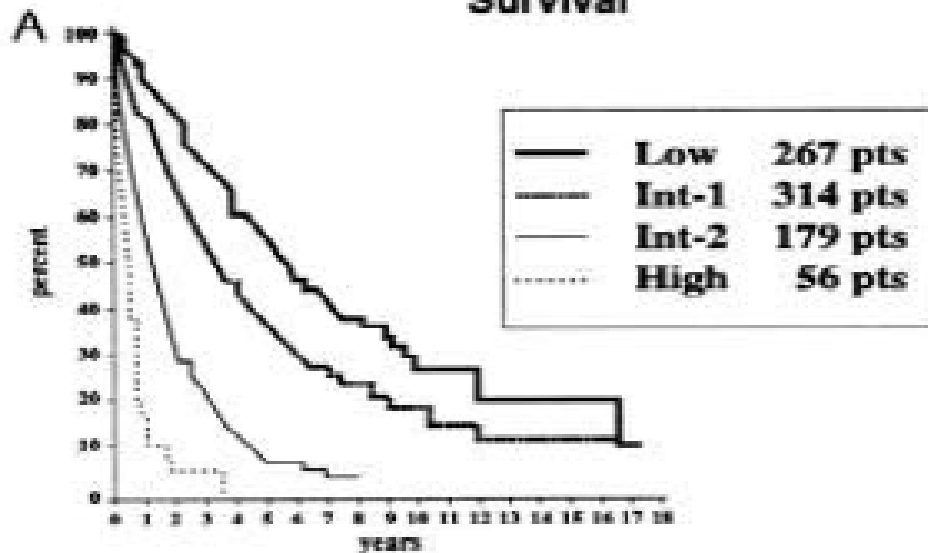
( INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM )

RISQUE	IPSS	MEDIANE DE SURVIE (ans)
BAS	0	5,7
INTERMEDIAIRE 1 (INT 1)	0,5 à 1	3,5
INTERMEDIAIRE 2 (INT 2)	1,5 à 2	1,2
HAUT	$\geq 2$	0,4

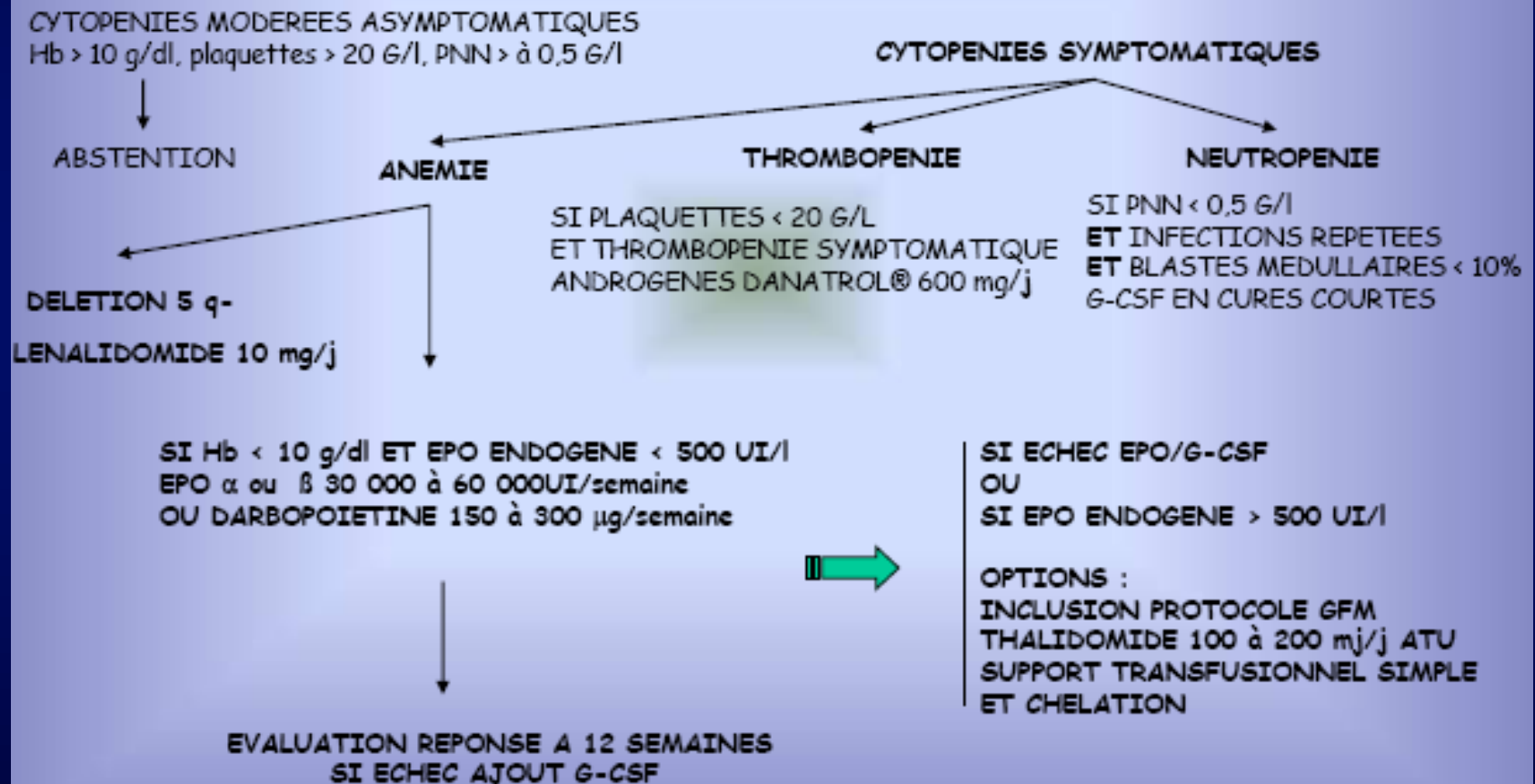
SMD FAIBLE RISQUE	IPSS	BAS INTERMEDIAIRE 1
SMD HAUT RISQUE	IPSS	INTERMEDIAIRE 2 HAUT

# International MDS Risk Classification

## Survival



# TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE





# TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE HAUT RISQUE NON ALLOGREFFABLES

PATIENT TRES AGE EN MAUVAIS ETAT GENERAL

OUI

NON

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

AGENTS DEMETHYLANANTS

5-AZACITIDINE

75 mg/m<sup>2</sup>/j SC J1 à J7/28 jours Minimum 4 cycles ATU  
ou

DECITABINE

20 mg/m<sup>2</sup>/j J1 à J5/4 semaines Minimum 4 cycles ATU

SI ECHEC

PROTOCOLE GFM

CYTARABINE FAIBLE DOSES

CHIMIOOTHERAPIE INTENSIVE

DE TYPE LAM HAUT RISQUE

Syndromes myélodysplasiques  
secondaires à l'utilisation des  
immunosuppresseurs dans les  
maladies systémiques

# Myelodysplasie et alkylants

- *Reinhold-Keller Arthritis Rheum 2000;43:1021-32*

8% myélodysplasies

142 Wegener traités par cyclophosphamide  
suivis 7 ans

- 80% myélodysplasies secondaires alkylants  
perte matériel chromosome 5 et/ou 7

- *Mc Carthy Arthritis Rheum* 1998;41:1493-1496
- Suivi patients traités par immunosuppresseurs pour rhumatisme inflammatoire sur 7 ans
- 8 SMD : 4AREB dont 2t, 4 inclassés
- dose moyenne de cyclophosphamide: 118g
- moyenne durée traitement: 4.4ans

- *Mc Carty Arthritis Rheum* 1998;41:1493-1496
- délai moyen
  - début traitement et SMD: 8.25ans (2-19)
  - arrêt traitement et survenue SMD:2.4ans
- délétion de tout ou partie
  - chromosome 7 n : 5
  - bras long chromosome 5 n : 4

## Azathioprine: risque augmenté de SMD

- 100 fois plus élevé / population générale de 40 à 55 ans Dusseldorf MDS Registry.
  - durée médiane traitement avant SMD: 65 mois (6-192) 56 cas Kwong
    - dose cumulée médiane de 146g.
    - anomalies caryotypiques 79%des cas :
      - monosomie 7, délétion bras long chromosome 7 et 5, réarrangement 11q23.
- cytopénies transitoires répétées sous traitement avant diagnostic SMD 11 cas.

Maladies et manifestations  
systémiques associées aux  
syndromes myélodysplasiques

<i>Berthier S Rev Med Interne 2001 ;22 :428-432</i>	60 SMD		120 sans SMD appariés age sexe		p
Manifestations systémiques	14	<b>23%</b>	5	<b>4%</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Vascularite	6	10%	4	3.3%	NS
Polyarthrite	3	5%	1	0.8%	NS
Amylose AA	2	3.3%	0		NS
Polychondrite	1	1.6%	0		NS
Pyoderma gangrenosum	1		0		NS
Maladie coeliaque et granulomatose systémique	1		0		NS



# Caractéristiques des patients présentant une maladie systémique et un SMD (n : 14)

*Berthier S Rev Med Interne 2001 ;22 :428-432*

- 71% hommes
- âge moyen :83 ans
- Diagnostic SMD après maladie systémique:10 (71,5%)  
délai moyen de 2,9ans

Nombre myelodysplasie	Berthier 60	Castro 162	Okamoto 153	George 28	Enright 221
<b>% maladies systémiques</b>	<b>23%</b>	<b>10%</b>	<b>10.5%</b>	<b>28.6%</b>	<b>13.6%</b>
<b>AREB</b>	<b>86%</b>	<b>56.2%</b>		<b>25%</b>	<b>23.3%</b>
AR	7%	18.7%		38%	50%
AS	7%	12.5%		12%	10%
<b>Vascularite</b>	<b>42.8%</b>	<b>43.7%</b>	0		<b>60%</b>
Polyarthrite	21.4%	43.7%	0	100%	6.7%
Lupus ou sd	0	18.7%	12.5%		0
Sweet	0	0	31.2%		0
Neuropathie	0	18.7%	0		10%
FAN		50%			46.7%

## Maladies ou manifestations systémiques et SMD

<i>Berthier S Rev Med Interne 2001 ;22 :428-432</i>	Syndromes myelodysplasiques 60	SMD + manifestations systémiques 14
<b>AREB</b>	52%	<b>86%</b>
	2sd 5q-	1sd 5q-
Anémies réfractaires	43%	7%
Anémie sidéroblastique	5%	7%
LMMC	0	0

## Systemic and Immune Manifestations in Myelodysplasia: A Multicenter Retrospective Study

A. DE HOLLANDA,<sup>1</sup> A. BEUCHER,<sup>1</sup> D. HENRION,<sup>2</sup> A. GHALI,<sup>1</sup> C. LAVIGNE,<sup>1</sup> H. LÉVESQUE,<sup>3</sup>  
M. HAMIDOU,<sup>4</sup> J. F. SUBRA,<sup>1</sup> N. IFRAH,<sup>1</sup> AND C. BELIZNA<sup>5</sup>

46 SMD avec manifestations systémiques/189 SMD (19,5%)

Fièvre 13%

Manifestations articulaires 13%

Manifestations cutanées 67%

Polychondrite n=1

Vascularites n=3; GPA, MPA, Churg et Strauss

Cryoglobuline n=4

FAN n=13 (28%) ANCA n=2 FR n=4

## Systemic and Immune Manifestations in Myelodysplasia: A Multicenter Retrospective Study

A. DE HOLLANDA,<sup>1</sup> A. BEUCHER,<sup>1</sup> D. HENRION,<sup>2</sup> A. GHALI,<sup>1</sup> C. LAVIGNE,<sup>1</sup> H. LÉVESQUE,<sup>3</sup>  
 M. HAMIDOU,<sup>4</sup> J. F. SUBRA,<sup>1</sup> N. IFRAH,<sup>1</sup> AND C. BELIZNA<sup>5</sup>

# Pas de différence entre SMD + Manifestations systémiques et SMD

**Table 1. Characteristics and classification of MDS patients with and without systemic and autoimmune manifestations\***

	MDS with autoimmune manifestations	MDS without autoimmune manifestations
No. (n = 235)	46	189
Age, mean (range) years	78 (68–93)	81 (65–89)
Men, no. (%)	25 (54)	87 (46)
WHO classification, no. (%)		
RA/RARS	21 (45.6)	94 (49.7)
MDS with del5q31	3 (6.5)	8 (4.23)
RCMD/RS	8 (17)	32 (16.9)
RAEB 1	10 (21.7)	35 (18.5)
RAEB 2	3 (6.5)	5 (2.6)
FAB classification		
RA, no. (%)	18 (39)	102 (54)
SA, no. (%)	6 (13)	21 (11)
RAEB, no. (%)	19 (41)	51 (27)
CML, no. (%)	2 (4.34)	15 (8)
WBCs, mean (range) × 10 <sup>9</sup> /liter	2.95 (0.21–22.4)	3.1 (0.19–23.8)
Absolute neutrophil count, mean (range) × 10 <sup>9</sup> /liter	1.2 (0.02–12.3)	1.1 (0.07–14.6)
Hemoglobin, mean (range) gm/liter	8.6 (6.9–11.9)	8.9 (6.5–12.4)
Platelet count, mean (range) × 10 <sup>9</sup> /liter	53 (4–725)	49 (3–681)
Transfusion dependency, no. (%)	21 (45)	81 (43)

\* MDS = myelodysplasia; WHO = World Health Organization; RA = refractory anemia; RARS = refractory anemia with ringed sideroblasts; RCMD/RS = refractory cytopenia with multilineage dysplasia with or without ringed sideroblasts; RAEB = refractory anemia with blast excess; FAB = French, American, and British; SA = sideroblastic anemia; CML = chronic myeloid leukemia; WBCs = white blood cells.

## Pronostic

- *Enright BrJ Haematol 1995;91:403-408*

- Médiane survie

à partir diagnostic

SMD 25 mois (3.5-142)

manifestation autoimmune 9 mois (1-143)

vascularite 6 mois (1-143)

anomalie autoimmune isolée 23 mois (3-124)

si réponse hémato 59 mois (1-143)

si pas réponse hémato 9 mois (1-102)

après début maladie autoimmune

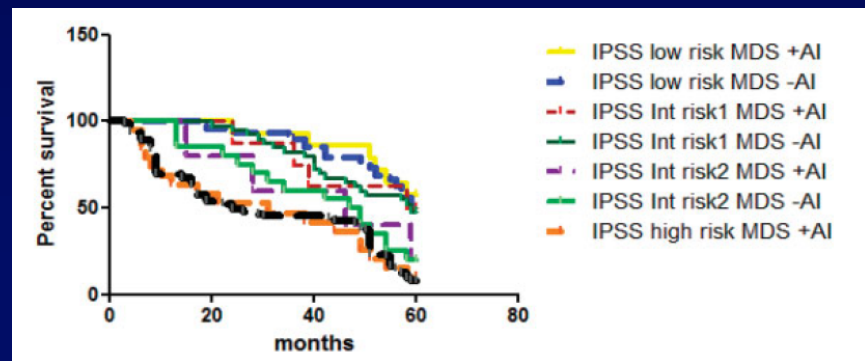
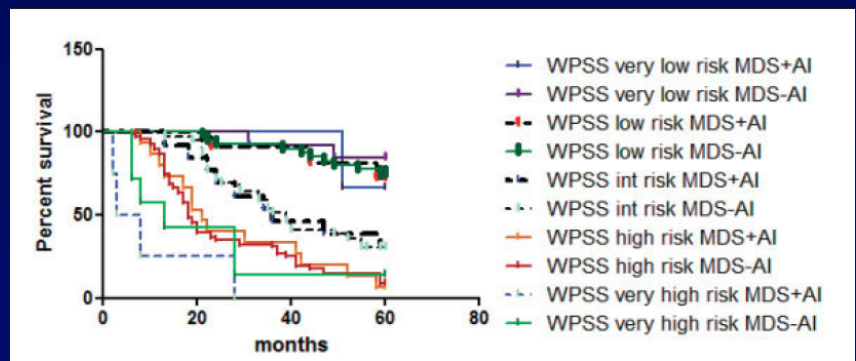
- Giannouli (*Rheumatology* 2004 ;43:626-632) compare SMD avec et sans manifestations autoimmunes ( étude prospective 4 ans)
- pas de différence
  - anomalies cytogénétiques
  - transformation leucémique
  - survie
- pronostic lié au score pronostic international (IPSS)

ORIGINAL ARTICLE

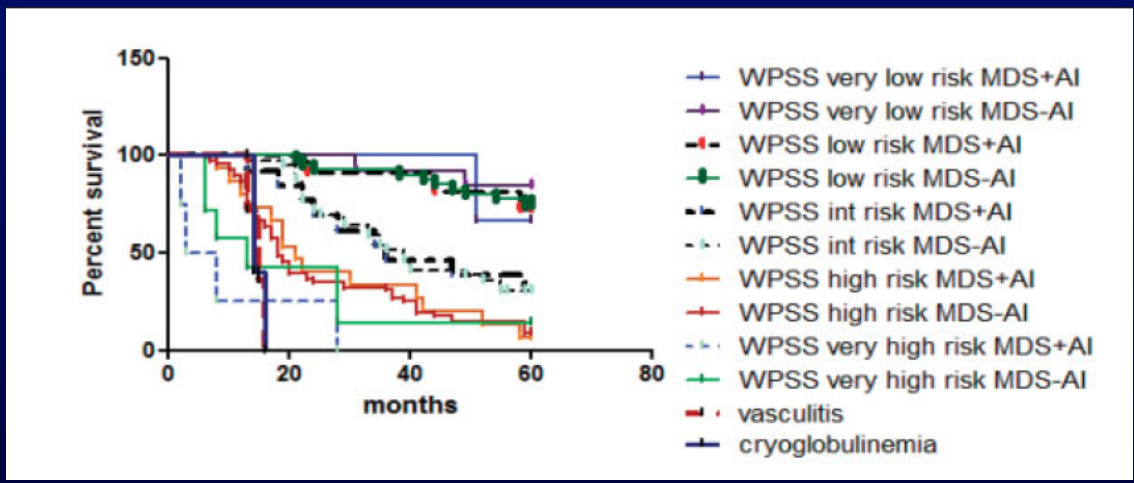
## Systemic and Immune Manifestations in Myelodysplasia: A Multicenter Retrospective Study

A. DE HOLLANDA,<sup>1</sup> A. BEUCHER,<sup>1</sup> D. HENRION,<sup>2</sup> A. GHALI,<sup>1</sup> C. LAVIGNE,<sup>1</sup> H. LÉVESQUE,<sup>3</sup> M. HAMIDOU,<sup>4</sup> J. F. SUBRA,<sup>1</sup> N. IFRAH,<sup>1</sup> AND C. BELIZNA<sup>5</sup>

Pas de différence de survie en présence de manifestations systémiques à l'exception vascularites et cryoglobulinémie



Survival curves of myelodysplastic syndrome (MDS) patients with and without systemic and autoimmune manifestations





# Vascularites et syndromes myelodysplasiques



# Vascularites

## dans un contexte néoplasique

- Infections: virales, bactériennes, fongiques
- Médicaments:
  - antibiotiques: pénicilline, sulfamides, quinolones,....
  - chimiothérapie : bléomycine, methotrexate, gemcitabine,.
  - cytokines: IFN, IL2, GCSF, GMCSF
  - Ac monoclonaux: rituximab, alemtuzumab
- Cryoglobulinémie

# Fréquence des néoplasies au cours des vascularites

Mc Combs	V Leucocytoclasiques	72	7 %
Handel	V nécrosantes	31	6,5 %
Godeau	PAN	95	3 %
Sanchez	V nécrosantes	101	8 %
Bonnefoy	V leucocytoclasiques	53	7,5 %
Pillebout	Purpura Rhumatoïde	250	6,8 %
Tatsis	Wegener	477	4,8 %

# Fréquence des vascularites au cours des néoplasies

*Greer Medicine 1988*

*Floride période 22 ans*

41 vascularites	75 000 hémopathies	1/1800
-----------------	--------------------	--------

11 vascularites	889 000 tumeurs solides	1/80800
-----------------	-------------------------	---------

# Vascularites et Syndromes myélodysplasiques

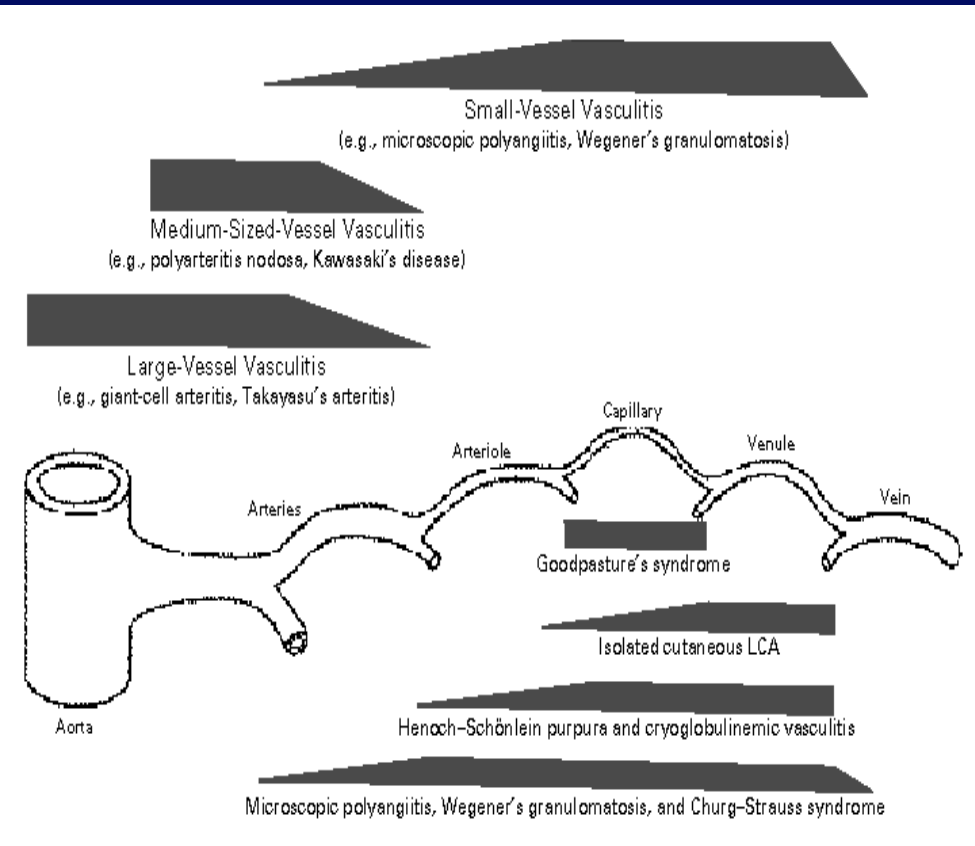
Vascularites leucocytoclasiques > 60 %

Périartérites noueuses  
Micropolyangéites  
GPA

AREB >70%

LMMC et PAN

*(M Hamidou Sem Arthritis Rheum 2001)*

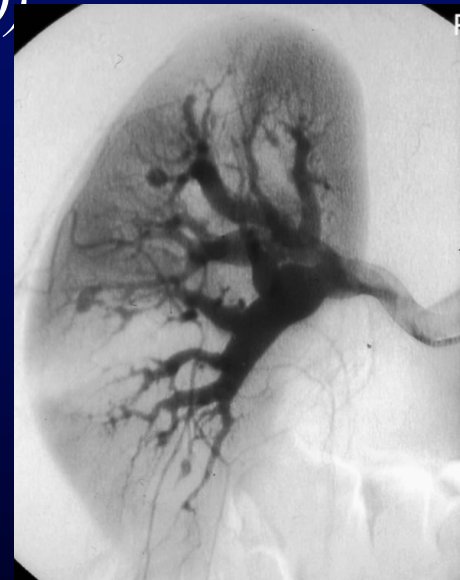


# Vascularites et Syndromes myélodysplasiques

Vascularite (diagnostic ou poussée) lors  
transformation leucémie aiguë

PAN et LMMC: hématomes périrénaux  
spontanés bilatéraux (*Aslangul-Castier 2000*)

Présence de blastes autour des  
lésions de vascularite



# Registre observations de vascularites associées à un cancer

Juin 1992 - Juin 2002

- Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)
- Groupe Français d' Étude des Vascularites (GEFV)
- **Critères d'inclusion**
  - Toute vascularite survenant dans un contexte d'affection néoplasique évolutive(hémopathie ou tumeur solide)
- **Critères d'exclusion**
  - Maladie de Horton
  - Polychondrite atrophiante
  - Cryoglobulinémie
  - Vascularites d'origine infectieuse
  - Vascularites médicamenteuses
  - Néoplasie secondaire à l'utilisation d'immunosuppresseurs pour le traitement d'une vascularite nécrosante

## Vasculitides Associated With Malignancies: Analysis of Sixty Patients

OLIVIER FAIN,<sup>1</sup> MOHAMED HAMIDOU,<sup>2</sup> PATRICE CACOUB,<sup>3</sup> BERTRAND GODEAU,<sup>4</sup>  
BERTRAND WECHSLER,<sup>3</sup> JACQUES PARIÈS,<sup>1</sup> JÉRÔME STIRNEMANN,<sup>1</sup> ANNE-SOPHIE MORIN,<sup>1</sup>  
MARC GATFOSSE,<sup>5</sup> THOMAS HANSLIK,<sup>6</sup> NADIA BELMATOUG,<sup>7</sup> OLIVIER BLÉTRY,<sup>3</sup>  
RAMIRO CEVALLOS,<sup>9</sup> ISABELLE DELEVAUX,<sup>10</sup> EVELYNE FISHER,<sup>11</sup> GILLES HAYEM,<sup>12</sup>  
GÉRARD KAPLAN,<sup>10</sup> CLAIRE LE HELLO,<sup>13</sup> LUC MOUTHON,<sup>14</sup> CLAIRE LARROCHE,<sup>15</sup> VÉRA LEMAIRE,<sup>16</sup>  
ANNE-MARIE PIETTE,<sup>8</sup> JEAN-CHARLES PIETTE,<sup>3</sup> THIERRY PONGE,<sup>2</sup> XAVIER PUECHAL,<sup>17</sup>  
JÉRÔME ROSSERT,<sup>11</sup> FRANÇOISE SARROT-REYNAULD,<sup>13</sup> DIDIER SICARD,<sup>14</sup> JEAN-MARC ZIZA,<sup>19</sup>  
MARCEL-FRANCIS KAHN,<sup>12</sup> AND LOÏC GUILLEVIN<sup>14</sup>

# Résultats

60 observations

20 Services

43 hommes

17 femmes

Sex ratio: 2,5

Age: 64,9 ans +/- 14 ( 22-89)

Durée moyenne de suivi:

45,2 mois +/- 41,1





# Vascularites

- Vascularite leucocytoclasique 27
- Périartérite noueuse 22
- Granulomatose avec polyangeite 4
- Micropolyangéite 3



# Vascularites

- Purpura rhumatoïde 3
- Vascularite cutanée granulomateuse 1
- Microvascularite nerveuse 1
- Nécrose digitale 4
- Sweet (+Vascularite Leucocytoclasique) 2



# Hémopathies:

n: 40 66,7%

**Syndrome myélodysplasique** 21 35%

AREB 11

Anémie réfractaire 3

LMMC 7

**Hémopathies lymphoïdes** 14

LNH 5

LLC 4

Maladie de Hodgkin 4

Leucémie à tricholeucocytes 1

**Myélome** 4



# Tumeurs solides : 25 41,7%

- **Cancers uro-génitaux:** 10

Rein : 3 Vessie: 1 Urothélial: 1

Ovaire: 2 Utérus: 1 Sein: 2

- **Cancers digestifs:** 7

Colon : 2 Estomac : 2 Grêle : 2

Carcinome hépatocellulaire : 1

- **Cancers broncho-pulmonaires:** 5

- **Autres** 3

ORL : 1 Mésothéliome : 1

Adénocarcinome d'origine indéterminée: 1



Table 2. Comparisons of type of vasculitis according to the type of malignancy\*

Malignancy	n	Vasculitis				
		PAN (n = 22)	LV (n = 27)	WG (n = 4)	MPA (n = 3)	HSP (n = 3)
Myelodysplastic syndrome	21	9	9	1	1	0
Lymphoid malignancies	19	6	9	1	2	0
Solid tumors	24	7	9	2	1	3

\* Values are the number. Only the patients' first malignancy is reported. None of the comparisons were statistically significant. PAN = polyarteritis nodosa; LV = leukocytoclastic vasculitis; WG = Wegener's granulomatosis; MPA = microscopic polyangiitis; HSP = Henoch-Schönlein purpura.

# Vascularites associées aux SMD

## n=21

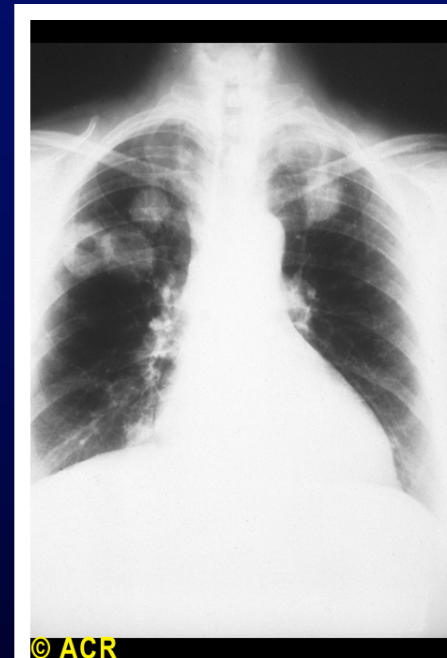
- Age médian 66+/-11,8 ans
  - Homme 80.9%
  - AREB 11
  - AR 3
  - LMMC 7



# Vascularites associées aux SMD



- Périartérite noueuse 9
- Vascularite leucocytoclasique 9  
dont 2 Sweet et 1 nécrose digitale
- GPA (Wegener) 1
- Micropolyangeite 1
- Vascularite cutanée  
granulomateuse 1



# Vascularites associées aux SMD

- Délai vascularite/SMD

8 mois avant SMD (n:1)

Simultanée (n:12) ou après SMD (n:8)

Délai moyen 7.2 mois (0-50)

- Facteurs déclenchants

Transformation en leucémie aiguë (n:7)

Délai 2.5 mois (1-12) après vascularite



# Vascularites associées aux SMD

## n=21

- Fièvre 47,6%
- Altération de l'état général 61.9%
- Atteinte cutanée 80.9 %
- Manifestations articulaires 61.9 %
- Myalgies 19%



# Signes cliniques

- Neuropathie périphérique 14.3 %
- Atteinte rénale 42.8 %
- Atteinte pulmonaire 19 %
- Atteinte digestive 23.8 %
- Atteinte ORL 19%
- Vascularite rétinienne 1/21 4.8%



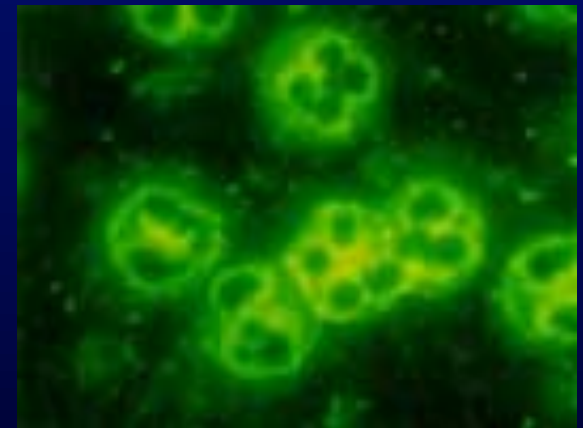
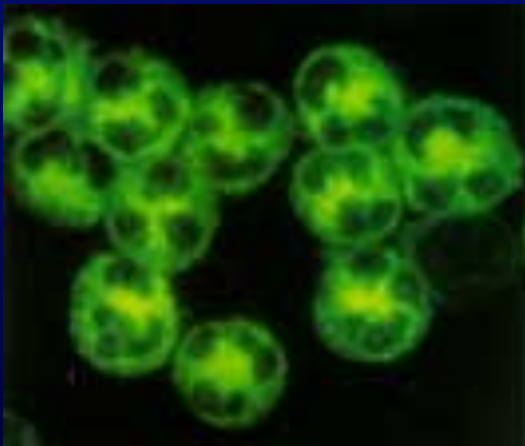


# Signes biologiques

- Syndrome inflammatoire 80.9 %
- Gammapathie monoclonale 2 IgA : 9.5 %
- ANCA 3/15 : 20 %

cytoplasmique 3

PR3 1



# Traitements Vascularite

- Corticoïdes : 90.5 %
- Corticodépendance : 63.1 %
- Autres traitements  
(cyclophosphamide, EP, MTX) : 33.3 %



# Traitements SMD

• Cytarabine	8/21	38.1%
• Etoposide	3/21	14.3%
• Hydroxyurée	2/21	9.5%
• Allogreffe	2/21	9.5%



# Évolution

- Guérison vascularite : 47.6 %
- Vascularite évolutive lors décès 52.4%
- Transformation LA (6 AREB, 1LMMC) 33.3%
- Décès : 17/21 80.9%



# Cause décès

- Leucémie aiguë 6/17 35.3%
- Infection 9/17 52.9%
  - dont 3 en transformation
  - 3 traités par cyclophosphamide ou MTX
- Hémorragie digestive liée vascularite 1/17
- Infarctus myocarde 2/17



**Table 6. Comparisons of vasculitis characteristics according to the type of malignancy\***

Vasculitis characteristic	Type of malignancy			<i>P</i>
	Solid tumor	Lymphoid	MDS	
Necrotizing vasculitides†	47.6	47.1	52.4	NS
Cutaneous manifestations	76.3	76.5	81	NS
Arthralgias	57.1	17.6	61.9	0.01
Peripheral neuropathy	47.6	35.3	14.3	0.05
Renal involvement	19	5.9	42.9	0.02
Lung involvement	4.8	5.9	19	NS
Gastrointestinal involvement	14.3	0	23.8	NS
Inflammatory syndrome	76.2	52.9	81	NS
Monoclonal gammopathy	9.5	42.9	10	0.02
ANCA positivity	25	18.2	20	NS
Steroid dependence	27.8	25	63.2	0.04
Vasculitis complete remission	66.7	87.5	47.6	0.04
Cancer complete remission	42.9	35.3	4.8	0.01
Death	47.6	47.1	76.2	NS

\* Values are the percentage unless otherwise indicated. MDS = myelodysplastic syndrome; NS = not significant; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody.

† Polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis, and microscopic polyangiitis.





# Caractéristiques des vascularites en fonction du type de néoplasie

	<b>Tumeur solide</b>	<b>Hémopathie Lymphoïde</b>	<b>SMD</b>	<b>p</b>
<b>Vascularite nécrosante</b>	<b>47,6 %</b>	<b>47,1 %</b>	<b>52,4%</b>	<b>NS</b>
<b>Sexe M</b>	<b>66,7 %</b>	<b>64,7 %</b>	<b>81 %</b>	<b>NS</b>
<b>Peau</b>	<b>76,3 %</b>	<b>76,5 %</b>	<b>81 %</b>	<b>NS</b>
<b>Articulations</b>	<b>57,1 %</b>	<b>17,6 %</b>	<b>61,9 %</b>	<b>0,01</b>
<b>Nerf périphérique</b>	<b>47,6 %</b>	<b>35,3 %</b>	<b>14,3 %</b>	<b>0,05</b>



## Caractéristiques des vascularites en fonction du type de néoplasie

	<b>Tumeur solide</b>	<b>Hémopathie lymphoïde</b>	<b>SMD</b>	<b>p</b>
<b>Rein</b>	<b>19 %</b>	<b>5,9 %</b>	<b>42,9 %</b>	<b>0.02</b>
<b>Poumon</b>	<b>4,8 %</b>	<b>5,9 %</b>	<b>19 %</b>	<b>NS</b>
<b>Digestif</b>	<b>14,3 %</b>	<b>0</b>	<b>23,8 %</b>	<b>NS</b>
<b>Sd inflammatoire</b>	<b>76,2 %</b>	<b>52,9 %</b>	<b>81 %</b>	<b>NS</b>
<b>Gammopathie monoclonale</b>	<b>9,5 %</b>	<b>42,9 %</b>	<b>10 %</b>	<b>0,02</b>



# Caractéristiques des vascularites en fonction du type de néoplasie

	<b>Tumeur solide</b>	<b>Hémopathie lymphoïde</b>	<b>SMD</b>	<b>p</b>
<b>ANCA</b>	<b>25 %</b>	<b>18,2 %</b>	<b>20 %</b>	<b>NS</b>
<b>Corticodépendance</b>	<b>27,8 %</b>	<b>25 %</b>	<b>63,2%</b>	<b>0,04</b>
<b>Guérison vascularite</b>	<b>66,7 %</b>	<b>87,5 %</b>	<b>47,6 %</b>	<b>0,04</b>
<b>Rémission cancer</b>	<b>42,9 %</b>	<b>35,3 %</b>	<b>4,8 %</b>	<b>0,01</b>
<b>Décès</b>	<b>47,6 %</b>	<b>47,1 %</b>	<b>76,2 %</b>	<b>NS</b>

# Vascularites des cancers

- Homme âgé
- Vascularites leucocytoclasiques et PAN
- Hémopathies: sd myélodysplasiques
- Caractéristiques fonction :
  - type Vascularite
  - nature Néoplasie



# Vascularites des SMD

- Manifestations fonction type vascularite
- Comparativement vascularites des autres néoplasies:
  - Atteinte articulaire et rénale
  - Corticodépendance plus fréquente
  - Pronostic plus sévère
- AREB et LMMC
- Risque infectieux majoré par immunosuppresseurs



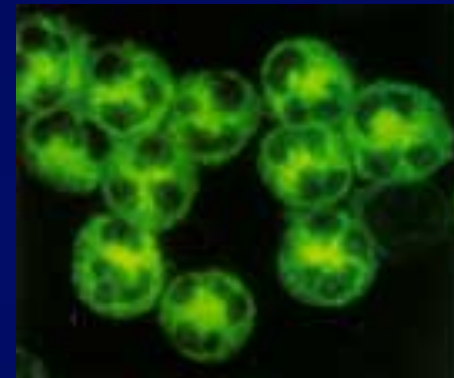
# Prévalence des ANCA dans hémopathies malignes (n:200)

*M Hamidou Rheumatol 2000.39:417-420*

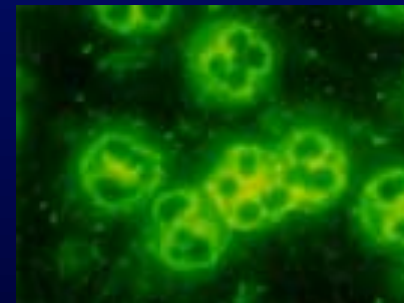
**Tableau 5** Principaux types d'ANCA et maladies associées.

Aspect en IFI <sup>(1)</sup>	Antigènes cibles	Maladies associées
c-ANCA	Protéinase 3	Granulomatose de Wegener Polyangéite microscopique (PAN microscopique) Syndrome de Churg et Strauss PAN
p-ANCA	Myéloperoxydase	Polyangéite microscopique <sup>(2)</sup> (PAN microscopique) Glomérulonéphrite rapidement progressive pauci-immune Syndrome de Churg et Strauss PAN Syndrome de Felty Lupus érythémateux disséminé
	Cathepsine G	Rectocolite hémorragique Cholangite sclérosante primitive
	Lactoferrine	Polyarthrite rhumatoïde <sup>(3)</sup> Lupus érythémateux disséminé
	Lysozyme Élastase	
ANCA atypiques		Polyarthrite rhumatoïde <sup>(3)</sup> Infections

(1) IFI : immunofluorescence indirecte ;(2) Environ 60 p. 100 des p-ANCA dans la polyangéite microscopique (PAN microscopique) reconnaissent la myéloperoxydase ;(3) Environ 50 p. 100 des p-ANCA dans la polyarthrite rhumatoïde reconnaissent la lactoferrine.



ANCA cytoplasmique



ANCA périnucléaire

# Prévalence des ANCA dans hémopathies malignes (n:200)

*M Hamidou Rheumatol 2000.39:417-420*

ANCA		3 %
Population générale:		1,8 %
140 hémopathies lymphoïdes		2 %
60 sd myelodysplasiques		5 %
p ANCA : 4	c ANCA : 1	
<i>Savigne (1994)</i>	1 p ANCA/25	4%

# Erythema elevatum diutinum

- forme frontière vascularite  
dermatose neutrophilique  
nodules ou papules  
violacés symétriques  
persistants membres  
supérieurs face  
d'extension articulations  
mains coudes genoux  
histologie : vascularite  
leucocytoclasique et  
infiltrat dermique PNN  
Association SMD 3 cas  
dont un avec lésions  
spécifiques (*Aractingi Br J  
Hematol 1994 ;131 :112-117*)





# Cas n°1

Homme 51 ans

Tuméfaction inflammatoire face et nez en avril 2009 traitée par corticoïdes

LMMC 2008 traitée par Vidaza 5 cures entre mai et octobre 2009

Fin septembre 2009:

Fièvre , arthralgies , myalgies pendant 1 mois

Bactério – CRP 142mg/l 7500monocytes /mm<sup>3</sup>

Traitement ATB inefficaces

- Quel est votre diagnostic?
  - Quel traitement?

Puis



Tazocilline pas de modification

Gène laryngée , dysphonie

- Quel est votre diagnostic ?
  - Quel traitement?

# Polychondrite atrophiante



Corticoïdes

Efficacité chondrites, fièvre ,  
arthralgies

corticodépendance >20mg/j

allogreffe

Décès

# Polychondrite atrophiante



# Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

	Michet 1986	Hebbar 1995	Frances 2001
Syndromes myélodysplasiques	112	750	
Polychondrite	6 5.4%	5 0.7%	
Polychondrite		18	200
Syndromes myélodysplasiques		5 28%	22 11%



# Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique



*Hebbar, Rev Med Interne 1995 ;16 :897-904)*

*Roy-Peaud Presse Med 2003;32:538-43*

- prédominance masculine >80%
- âge début polychondrite plus élevé chez sujets avec myélodysplasie : 60.8/40.7 ans  $p < 0.01$
- 40% des sujets de plus de 60 ans présentant une polychondrite ont une myélodysplasie

*(Piette JC, Papo T, J Rheumatol 1995 ;22 :1208)*

- apparition concomitante 50%



# Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

*Frances C Medicine 2001;80:173-9*

200 polychondrites	Polychondrite + SMD n=22	Polychondrite sans autres maladies associées n=127	p
Sex ratio	<b>18M/4F</b>	<b>44M/83F</b>	< 0,0001
Age 1ère chondrite	63.3 +/- 14	41.4+/- 17	< 0,0002
Manifestations cutanées: aphtes, purpura, livedo, urticaire, nodules	91%	35,4%	< 0,0001

# Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

*Hebbar, Rev Med Interne 1995 ;16 :897-904*

- Anémie réfractaire 60%
- Anémie réfractaire avec excès de blastes 17%
  - AREBt 8%
  - Anémie sidéroblastique 8%
- Leucémie Myélomonocytaire Chronique 8%

# Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

- Anomalies caryotypiques  
monosomie 7

et anomalies rares dans SMD isolés

chromosome en anneau

monosomie 16

# Polychondrite atrophiante et syndrome myélodysplasique

- Traitement polychondrite  
corticoïdes, dapsons, immunosuppresseurs  
peu efficace

Mauvais pronostic

- Infections respiratoires
  - Biothérapies?

# Cas n°2

- Homme 50 ans
- ATCD 0
- 2 Juin : Syndrome douloureux abdominal
- Fièvre 39°C
- 19000 GB/mm<sup>3</sup>, Hb 8,6g/dl CRP 120mg/l
  
- Laparotomie: ileite terminale . Ileocoliectomie
- Pancolite non spécifique
- Infiltrat massif de PNN/ bactério –
- Fièvre persistance malgré ATB

- Quel est votre diagnostic ?

- Maladie de Crohn?

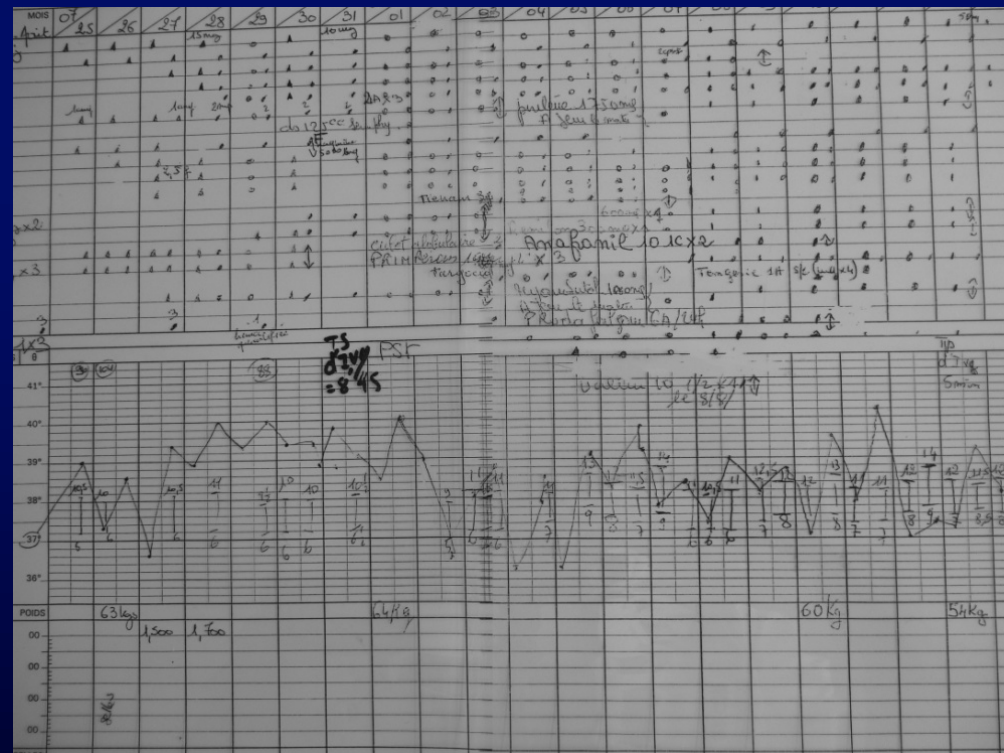
- Crohn?
  - Prednisone 1mg/kg/j
  - Apyrexie en 12 heures
  - 81 000 GB/mm<sup>3</sup> VS 130
- 
- 17 juillet asymptomatique sous 20 mg Prednisone/j
  - 5870 GB/mm<sup>3</sup> VS 30
  - 3% blastes circulants
  - Myélogramme AREB 19% blastes



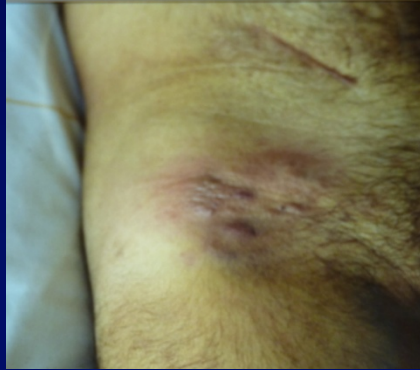
- 24 juillet
- Fièvre 40°C
- Lombosciatalgie tronquée D
- TDM: abcès psoas iliaque



- Ponction – Biopsie infiltrat PNN Bacterio -
- Fortum Amiklin Flagyl
- Oflocet Rifampicine
- Tienam Targocid
- Antituberculeux
- Fièvre persistante



- Lésions cutanées infiltrées inguinales droites, paravertébrale D , points ponctions



- Biopsie infiltrat dermique de PNN
- Microbio-
- Methylprednisolone 1mg/kg
- Disparition lésions cutanées apyrexie

- Quel est votre diagnostic ?

- 1 semaine plus tard
- Arthrite genou D et cheville G
- Récidive Sweet et purpura vasculaire
- MP 500mg/j J1J2J3 puis 1mg/kg/j
- Apyrétique
- 1 semaine plus tard
- Récidive cutanée Fièvre 40°C
  
- 60 700 GB 18% blastes circulants
- Myélogramme 70% blastes
- LAM 2



- Aracytine + Idarubicine
- Disparition lésions cutanées et fièvre en 15 jours
- Reprise symptômes
- Allogreffe amélioration
- Rechute LAM et Sweet
- Décès

## Intestinal involvement in Sweet's syndrome

Olivier Fain, MD,<sup>a</sup> Emmanuel Mathieu, MD,<sup>a</sup> Nathalie Feton, MD,<sup>a</sup> Mathilde Sibony, MD,<sup>b</sup>  
Muriel Sitbon, MD,<sup>a</sup> Françoise Lejeune, MD,<sup>c</sup> and Michel Thomas, PhD<sup>a</sup> *Bondy, France*

Journal of the American Academy of Dermatology  
Volume 35, Number 6

1996

- **Syndrome de Sweet**
- Atteinte cutanée, digestive, musculaire
- + arthrite
- + Vascularite
  
- Satellite de la transformation d'une AREB en LAM ( délai 3 mois)

# Dermatoses neutrophiliques

## Syndrome de Sweet



DOIA

(c) University Erlangen,  
Department of Dermatology  
Phone: (+49) 9131-85-2727



# Syndrome de Sweet



- Dermatose aiguë fébrile neutrophilique
- Eruption cutanée : placards érythémateux ou violacés ou nodules
- sensibles ou douloureux
- parfois vésicules, bulles pustules
- Localisation : Tête et cou membres supérieurs
- puis membres inférieurs ( pseudo-érythème noueux)
- pathergie
- Infiltrat dermique dense de polynucléaires matures

# Syndrome de Sweet

- Prédominance féminine 30-60 ans
- Précédence par épisodes infectieux, vaccination, grossesse
- Fièvre 90%
- Arthralgies , arthrites 25%
- Atteinte rénale protéinurie hématurie 40%

# Syndrome de Sweet

- Atteinte ophtalmologique conjonctivite épisclérite 20%
- Atteintes pulmonaires, hépatiques , osseuses digestives.....
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
- Echec antibiothérapie
- Réponse rapide corticothérapie

# Syndrome de Sweet



- 10 à 15 % des cas associés à des néoplasies  
(*Cohen Am J Med 1987;82:1220-1226*) 39 cas
- 33 hémopathies 84.6 %
- 17 LAM 43.6 %
- 5 syndromes myelodysplasiques 12.8 %
- 5 syndromes myeloprolifératifs
- 2 leucémies à tricholeucocytes
- 2 myélomes 1LLC 1LNH T
- 5 tumeurs solides 12.8% ovaire testicule prostate rectum

# Syndrome de Sweet

- Hyperleucocytose 50%
- >70% cas Sweet avant (11%) ou lors du diagnostic hémopathie (62%)
- peut précéder la transformation du SMD en LA
- 40% des néoplasies sont diagnostiquées dans le mois qui fait suite au diagnostic de Sd de Sweet
- récurrence possible en cas de rechute

# Syndrome de Sweet

Critères pouvant faire suspecter une néoplasie  
devant un sd de Sweet

sexe masculin

anémie thrombopénie

absence d'hyperleucocytose

importance des lésion cutanées

éruption vésiculo-bulleuse ou ulcérée

# Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

- SMD et Sweet 20<sup>aine</sup> observations
- 13 en 1989 (*Sotti Br J Haematol 1989 ;73 :43-47*)
- 69.2% évolution SMD vers LA
- délai moyen de 6 mois (1-15)
- 69.2% hommes
- 69.2% pas d'hyperleucocytose

# Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

*(Sotti Br J Haematol 1989 ;73 :43-47)*

- anomalies caryotypiques inconstantes 5/8  
( aucune identique)
- corticosensibilité
- rares formes corticorésistantes  
cyclophosphamide, azathioprine, cytarabine  
inefficaces
- ciclosporine : réduction doses corticoïdes



# Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

*Megarbane Br J Dermatol 2000;143:1319-1359*

Sweet et AREB translocation (6;9)(p23;q34)

(3 cas littérature )

rémission hématologique sous corticoïdes et  
guérison Sweet (n :1)

## Syndrome de Sweet récurrent infiltrat initial lymphocytaire révélateur de SMD.

- Vignon-Pennamen Arch Dermatol. 2006 ;142:1170-6.
- 9 syndromes de Sweet, associés 4 polychondrites atrophiantes
- précédant de 2 à 7 ans (médiane 3,5ans) diagnostic SMD
- 4 anémies réfractaires, 1 AREB, 4 SMD inclassés
- infiltrat initialement lymphocytaire
- infiltrat neutrophilique après 4 ans d'évolution
- corticothérapie efficace (1mg/kg/ j de prednisone)
- corticodépendance
- thalidomide (100mg/j) efficace dans 4 cas /6 mais mal toléré.
- Aucune progression vers une leucémie aiguë

# Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

- Sweet sous GCSF  
chez neutropénique dans LAM (n :2)  
*(Paydas Br J Haematol 1993 ;85 :191-192)*
- Aplasie médullaire et Sweet  
guérison après arrêt GCSF rechute à la  
réintroduction , dose dépendante  
*(Fukutoku Br J Haematol 1994 ;86 :645-648)*

# Syndrome de Sweet et syndrome myelodysplasique

## Physiopathologie

### Rôle des cytokines

*(Reuss-Borst Br J Haematol 1993 ;84:356-358)*

- Anémie sidéroblastique et Sweet  
IL 6 et GCSF très élevés
- GCSF hyperleucocytose et dermatose neutrophilique
- IL6 Fièvre et douleurs

# Traitements

- Corticoïdes
- Ciclosporine
- Cyclophosphamide
- Thalidomide
- Infliximab

- Sharpe GR, Leggat HM.
- Br J Dermatol. 1992 Nov;127(5):538-9.
- **A case of Sweet's syndrome and myelodysplasia: response to cyclosporin.**
- A case of severe Sweet's syndrome associated with myelodysplasia is reported. The skin lesions responded to high doses of systemic steroids, but recurred rapidly on dose reduction.
- Treatment with a low dose of cyclosporin resulted in sustained clearance of the skin lesions, and was associated with a stable haemoglobin level, without the need for further blood transfusions.

- Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D.
- **Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®) in a case of refractory Sweet's syndrome.**
- *Dermatology*. 2011;222(2):123-7
  
- We report the case of a 66-year-old male patient who had a 5-year history of Sweet's syndrome refractory to various conventional treatments.
  
- Anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra was initiated and this resulted in a dramatic clinical and biological improvement.
  
- Anakinra is a promising treatment for neutrophilic dermatoses and sheds light on the interleukin-1/inflammasome pathway as central in the physiopathology of neutrophilic dermatosis.

- Browning CE, Dixon JE, Malone JC, Callen JP.
- **Thalidomide in the treatment of recalcitrant Sweet's syndrome associated with myelodysplasia.**
- J Am Acad Dermatol. 2005 Aug;53(2 Suppl 1):S135-8.
- We report a patient with recalcitrant Sweet's syndrome that preceded the development of myelodysplastic syndrome by 30 months.
- Although corticosteroids are the initial treatment of choice, this patient's eruption was only partially responsive to high-dose prednisone and was refractory to metronidazole, dapsone, and methotrexate.
- Treatment with thalidomide resulted in complete resolution of the cutaneous lesions within one month of therapy.



# Complete response of deep neutrophilic dermatosis associated with myelodysplastic syndrome to 5-azacytidine

K. Raj, A. Ho, J.D. Creamer,\* A.W.P. du Vivier,\* J.R. Salisbury† and G.J. Mufti

Departments of Haematological Medicine, \*Dermatology, and †Histopathology, King's College London and King's College Hospital, Denmark Hill, London SE5 9RS, U.K.

## Summary

### Correspondence

Ghulam J. Mufti.

E-mail: ghulam.mufti@kcl.ac.uk

### Accepted for publication

11 November 2006

### Key words

5-azacytidine, myelodysplastic syndromes, neutrophilic dermatosis

Cutaneous manifestations of myelodysplastic syndromes (MDS) may predict disease progression and a poorer prognosis. We describe a patient in whom a deep neutrophilic dermatosis preceded evolution of disease from refractory anaemia to RAEB (refractory anaemia with excess blasts) and resolved completely on treating the disease with 5-azacytidine. The dermatological response was accompanied by complete bone marrow remission and trilineage haematological improvement. We suggest that 5-azacytidine should be considered in the treatment of immune mediated cutaneous manifestations of MDS.

### Conflicts of interest

# Pyoderma gangrenosum



- Association néoplasie (7%)
- LAM ou LMC
- exceptionnellement SMD
- 9 cas dont 8 associés à AREB
- décès délai moyen 6 mois
- volontiers bulleux  
évolution ulcéro-nécrotique

# Pyoderma gangrenosum

## Traitements

- Corticoïdes
- Ciclosporine
- Infliximab

### Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial

T N Brooklyn, M G S Dunnill, A Shetty, J J Bowden, J D L Williams, C E M Griffiths, A Forbes, R Greenwood, C S Probert



*Gut* 2006;55:505-509. doi: 10.1136/gut.2005.074815

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to:  
Dr C S Probert, Bristol  
Royal Infirmary, Bristol BS2  
8HW, UK; c.s.j.probert@bristol.ac.uk

Revised version received  
21 September 2005  
Accepted for publication  
21 September 2005  
Published online first  
27 September 2005

**Background:** Pyoderma gangrenosum (PG) is a chronic ulcerating skin condition that often occurs in association with inflammatory bowel disease. There have been a number of reports of PG responding to infliximab, a monoclonal antibody against tumour necrosis factor  $\alpha$ .

**Aim:** In the first randomised placebo controlled trial of any drug for the treatment of PG, we have studied the role of infliximab in this disorder.

**Subjects:** Patients 18 years of age or older with a clinical diagnosis of PG were invited to take part.

**Methods:** Patients were randomised to receive an infusion of infliximab at 5 mg/kg or placebo at week 0. Patients were then assessed at week 2 and non-responders were offered open labelled infliximab. The primary end point was clinical improvement at week 2, with secondary end points being remission and improvement at week 6.

**Results:** Thirty patients were entered into the study. After randomisation, 13 patients received infliximab and 17 patients received placebo. At week 2, significantly more patients in the infliximab group had improved (46% (6/13)) compared with the placebo group (6% (1/17);  $p=0.025$ ). Overall, 29 patients received infliximab with 69% (20/29) demonstrating a beneficial clinical response. Remission rate at week 6 was 21% (6/29). There was no response in 31% (9/29) of patients.

**Conclusions:** This study has demonstrated that infliximab at a dose of 5 mg/kg is superior to placebo in the treatment of PG. Open label treatment with infliximab also produced promising results. Infliximab treatment should be considered in patients with PG.

- Ustekinumab ( rôle IL23 ? )

# Abcès musculaires aseptiques associés à un syndrome myélodysplasique

Adrien Mirouse<sup>1</sup>, Alexandre Virone<sup>1</sup>, Delphine Gobert<sup>1</sup>, Michael Soussan<sup>3</sup>,  
Thorsten Braun<sup>2</sup>, Claude Gardin<sup>2</sup>, Pierre Fenaux<sup>2</sup>, Arsène Mekinian<sup>1</sup>, Olivier Fain<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service de médecine interne Hôpital Jean Verdier AP-HP université Paris 13; 93140 Bondy

<sup>2</sup> Service d'hématologie Hôpital Avicenne AP-HP université Paris 13 ; 93000 Bobigny

<sup>3</sup> Service de médecine nucléaire Hôpital Avicenne AP-HP université Paris 13 ; 93000 Bobigny

## Introduction :

- Le syndrome des abcès aseptiques a récemment été individualisé au sein des pathologies neutrophiliques.
- Les localisations musculaires et l'association à un syndrome myélodysplasique ( SMD) sont rares.

## Cas :

- Un homme de 68 ans atteint d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM<sub>0</sub>) avec trisomie 8 était mis en rémission après chimiothérapie mais avec persistance d'un SMD.
- Au décours, il présentait des polyarthralgies régressives sous azacytidine.
- Après sa 4<sup>ème</sup> cure survenait un sepsis sévère au cours d'une aplasie. Une antibiothérapie était instaurée sans preuve bactériologique.
- Du G-CSF (filgrastim) était associé. Trois jours plus tard, apparaissaient des abcès du membre supérieur gauche associés à des nodules sous-cutanés douloureux avec, sur le scanner, de multiples abcès musculaires mesurant jusqu'à 13cm et des micronodules à l'étage thoracique.
- Une TEP-TDM confirmait le caractère

hypermétabolique des abcès.

- Une cytoponction retrouvait du pus sans germe et la biopsie musculaire un infiltrat de polynucléaires neutrophiles (PNN) associés à de la nécrose. La recherche d'ARN 16s était négative. La CRP était à 55 mg/L et les PNN à 13G/L.
- Une corticothérapie orale était introduite à 1mg/kg/jour. L'évolution était rapidement favorable avec disparition des abcès et nodules en quelques jours et normalisation des paramètres de l'inflammation.
- A 6 mois de corticothérapie (prednisone 10mg/j) et 9 cures d'azacytidine, la rémission hématologique était obtenue sans nouvelle lésion musculaire ni syndrome inflammatoire. Seul persistait un abcès de la cuisse gauche nécessitant une exérèse chirurgicale.



Figure 2. Augmentation du volume de la cuisse liée à l'abcès



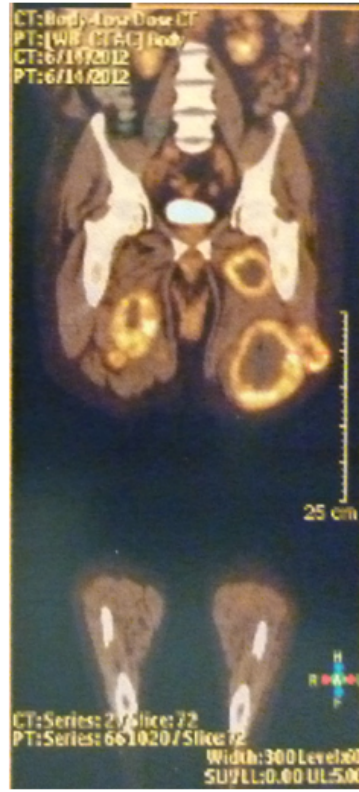
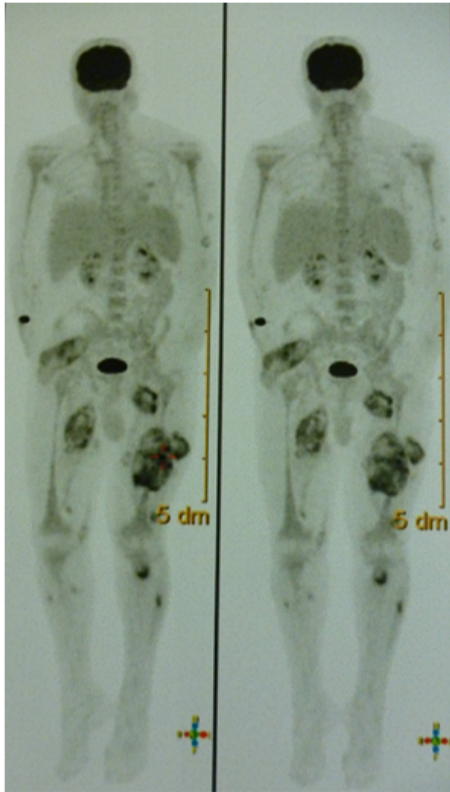
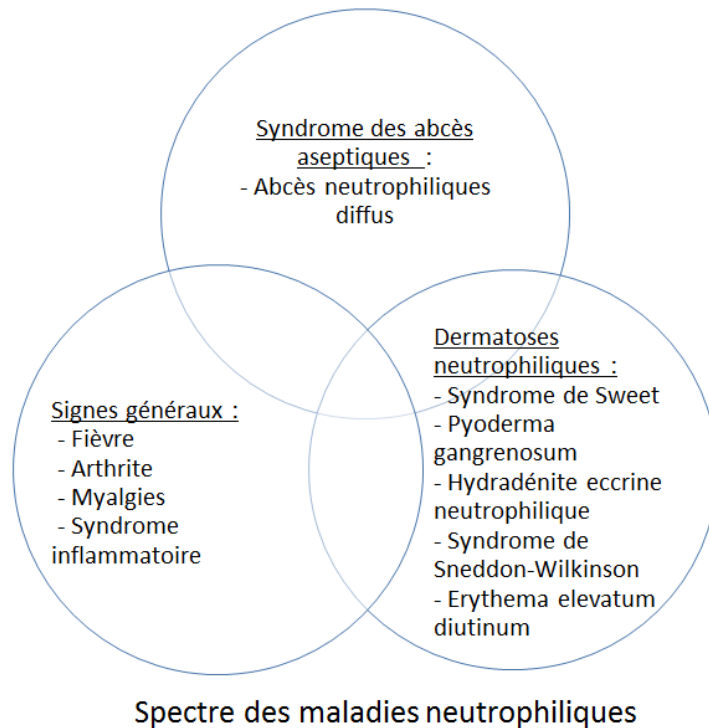


Figure 1 Abscès musculaires en TEP-TDM et en IRM



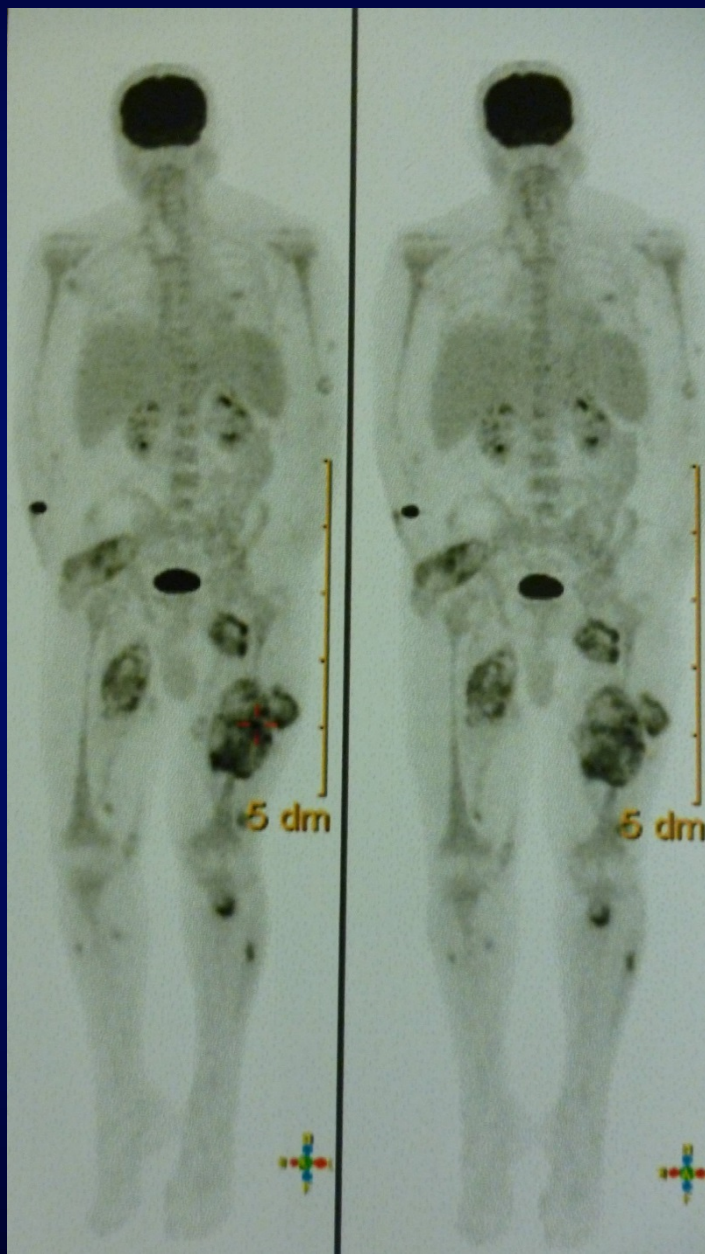
### Discussion :

- Le syndrome des abcès aseptiques (SAA) est une affection rare, isolée ou associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et aux myélodysplasies.
- Le début est brutal avec fièvre et abcès douloureux. Le syndrome inflammatoire et la polynucléose neutrophile sont constants. Les abcès, le plus souvent abdominaux, peuvent siéger dans tous les tissus.
- La biopsie retrouve du pus avec des PNN peu altérés et une nécrose. Les prélèvements bactériologiques sont négatifs.
- La corticothérapie orale est rapidement efficace sur la fièvre et le syndrome inflammatoire.
- La disparition des lésions est plus tardive, des collections (ne fixant plus en TEP) peuvent persister.
- Les anti-TNF $\alpha$  et anti-IL1 semblent efficaces. L'exérèse chirurgicale peut être utile.
- L'évolution est bonne à court terme mais des rechutes sont possibles.
- Notre observation rapporte un cas de SAA au cours de l'évolution d'un SMD.
- L'association des dermatoses neutrophiliques aux hémopathies malignes est connue mais cette observation est, à notre connaissance, la première décrivant l'association entre SMD et SAA. Ceci plaide en faveur de la notion de maladies neutrophiliques.

### Conclusion :

- Les abcès aseptiques, au même titre que les autres pathologies neutrophiliques – syndrome de Sweet, *Pyoderma gangrenosum*, sont une des manifestations systémiques des SMD.
  - Le GCSF peut être un facteur déclenchant.







ORIGINAL ARTICLE

## Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome

C Farah,<sup>†</sup> C Bulai Livideanu,<sup>†</sup> J Jegu,<sup>‡</sup> C Paul,<sup>†,\*</sup> R Viraben,<sup>†</sup> L Lamant,<sup>§</sup> K Delavigne,<sup>¶</sup> D Adoue,<sup>¶</sup> G Laurent,<sup>\*\*</sup> O Beyne Rauzy<sup>¶</sup>

<sup>†</sup>Department of Dermatology, Toulouse University Hospital, Paul Sabatier University, Hôpital Larrey, Departments of

<sup>‡</sup>Epidemiology, <sup>§</sup>Pathology, <sup>¶</sup>Internal Medicine and <sup>\*\*</sup>Haematology, Toulouse University Hospital, Toulouse Cedex 9, France

\*Correspondence: C Paul. E-mail: paul.c@chu-toulouse.fr

### Abstract

**Background** Skin manifestations associated with myelodysplastic syndrome (MDS) may reveal bone marrow transformation into acute myeloid leukaemia.

**Objective** The objective of this study was to assess the prevalence of skin manifestations associated with MDS. In addition, we evaluated the risk of acute myeloid leukaemia transformation associated with skin manifestations.

**Methods** We studied a cohort of 157 patients with primary MDS followed up prospectively for a median of 44 months. Skin lesions were prospectively assessed as part of medical examination every 6 months by a board certified dermatologist. Survival analyses were performed to assess the association between the presence of skin lesions and the risk of acute myeloid leukaemia.

**Results** Fifteen patients (9.55%) experienced skin lesions previously reported as associated with MDS. These were neutrophilic dermatosis (7, 4.46%), specific lesions (5, 3.18%), cutaneous vasculitis (2, 1.27%) and Behçet disease (1, 0.63%). Survival analysis showed that the risk of transformation into acute myeloid leukaemia was slightly but not significantly increased in patients with skin lesions as compared with patients without skin lesions with a relative risk of 2.08 (95% CI 0.92–4.67).

**Conclusion** The prevalence of skin lesions, mostly neutrophilic dermatosis and specific lesions, is relatively high in patients with MDS. There is a trend for a higher risk of transformation into acute myeloid leukaemia in patients with skin lesions.



# Manifestations rhumatologiques des SMD

## Inflammatory Arthritis in Patients With Myelodysplastic Syndromes

*A Multicenter Retrospective Study and Literature Review of 68 Cases*

*Arsène Mekinian, MD, Thorsten Braun, MD, Olivier Decaux, MD, Géraldine Falgarone, MD,  
Eric Toussiro, MD, Loic Raffray, MD, Mohamed Omouri, MD, Bruno Gombert, MD,  
Benoît De Wazieres, MD, Anne-Laure Buchdaul, MD, Jean-Marc Ziza, MD, David Launay, MD,  
Guillaume Denis, MD, Serge Madaule, MD, Christian Rose, MD, Eric Grignano, MD, Pierre Fenaux, MD,  
and Olivier Fain, MD, on behalf of the Club Rhumatismes et Inflammation (CRI),  
Groupe Francophone ~~d'étude~~ des Myélodysplasies (GFM), and Société  
Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)*

Medicine 2013

- 22 cas SNFMI + CRI + GFM + 46: littérature

- **Polyarthrite rhumatoïde et polyarthrites indifférenciées n=43**
- 72 ans 26 H 17F
- Atteinte polyarticulaire 80%
- Symétrique 78%
- **Facteur Rhumatoïde 30%**
- **Erosions 5%**
- Arthrite précède SMD médiane 1 mois [-8,5 à+9,5]
- VS 69 CRP 30
- Corticoïdes 71%
- Autres: HCQ 5, etanercept, SLZ, Tacrolimus 1

## Manifestations rhumatologiques des SMD

- Polyarthrite rhumatoïde et polyarthrites indifférenciées n=43
- SMD AREB 15 RCMD 8 LMMC 6
- Médiane suivi 12 mois
- SMD acutisation 43% décès 58%
- Arthrites non contrôlées 50%
- Corticodépendance 25%

## Manifestations rhumatologiques des SMD

- Pseudopolyarthrite rhizomélique n=18
- Age 73 ans 11F 7 H
- Horton associé n=3
- PPR 3 mois avant SMD [-9 à+2]
- Prednisone 100% dose moyenne 20mg/j
- Autres MTX 2 HCQ 1
- SMD 7 AREB RCMD 4
- SMD traités 6/18
- Acutisation 5 suivi 29 mois

## Manifestations rhumatologiques des SMD

- Polyarthrite œdémateuse RS3PE n=8
- Age 76 ans 7 H 1 F
- FR 0 érosions 0
- Prednisone 100% dose moyenne 14mg/j
- HCQ 1
- AREB 5
- SMD traités 5
- Acutisation 1 suivi 22 mois
- Rémission arthrites 57% corticodépendance 2

## Manifestations rhumatologiques des SMD

- 3 présentations : PR PPR RS3PE
- concomitance du diagnostic du SMD 12mois
- AREB , CRDM, LMMC
- FR anti CCP rarement positifs
- Érosions très rares
- Corticosensibilité mais corticodépendance
- Peu d'utilisation des DMARDS
- Risque du MTX ?
- Intérêt des antiTNF ? Et autre biothérapies?

# Maladie de Behçet

*(Kimura S Leuk Lymphoma 2001;42:115-121)*

- Littérature : 12 SMD associés à un Behçet : trisomie 8 présente dans tous les cas
- 5/12 multiples ulcérations intestinales
- Pas d'atteinte neurologique ou ophtalmologique



# Maladie de Behçet

*(Kimura S Leuk Lymphoma 2001;42:115-121)*

- 46 SMD sur 10 ans
- 8 trisomies 8
- 3/8 ulcérations intestinales et thromboses
- 2/8 thromboses isolées
- 38 SMD sans trisomie 8 asymptomatiques
- GCSF aggravation des symptômes digestifs  
(2/3 ulcérations intestinales)



- Risque SMD et Behçet
  - augmenté trisomie 8 constitutionnelle (syndrome malformatif).
- GCSF aggrave symptômes digestifs
  - ulcérations intestinales
  - Thalidomide (100mg/j) efficace sur aphtose et ralentissement SMD?
- Allogreffe de moelle AREB et Behçet
  - guérison des 2 affections

# Glomérulopathies et syndromes myelodysplasiques

	Saitoh 1999	Morschhauser 1995
SMD	125	825
Glomérulopathie >1.5g	5 4%	4 0.5%
Dont sd néphrotique >3.5g	3 2.4% (LMMC)	3 0.4%
Anémie réfractaire	2	0
LMMC	3 ( sur 11 LMMC)	4
Biopsie rénale	Non réalisée	G extracapillaire 1 Amylose AL 1
Évolution favorable glomérulopathie VP 16 ou hydréa LMMC	1/1	2/4

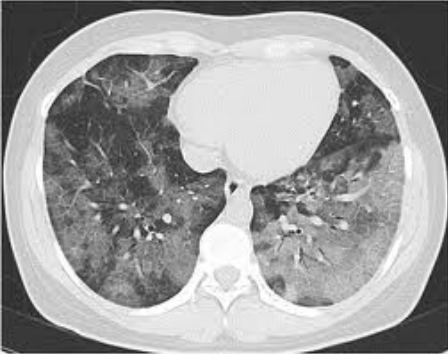
# Glomérulopathies

- Association LMMC
- Preuves histologiques inconstantes (thrombopénie)
- Glomérulopathie extramembraneuse, extracapillaire , mésangiale
- Réponse inconstante protéinurie  
traitement du sd myelodysplasique

# Maladie de Crohn

*(Eng Ann Intern Med 1992 ;117-661-662)*

- 4 maladies de Crohn et SMD
- 3 anémies sidéroblastiques
- 1 anémie réfractaire
- age moyen 71ans ( $\neq$  Crohn)
- anémie ou pancytopénie dans Crohn:  
rechercher myélodysplasie  
(si pas de carences vitaminiques)



## Protéïnose alvéolaire



- 13 cas associés à SMD *Xue Y, Acta Haematol. 2010;123:55-8.*
  - auto anticorps anti GMCSF forme idiopathique autoimmune
- formes secondaire: leucémies aiguës myéloïdes ou chroniques. formes associées aux SMD: Asie.
  - Altération récepteur GM CSF macrophage alvéolaire
- hyperéosinophilie souvent présente
- anomalies caryotypiques bras court chromosome 1 et bras long chromosomes 19 ou 20
- corticothérapie proposée
- pronostic mauvais.

# Autres

- Polyneuropathie
  - Polymyosite
- Polyarthrite rhumatoïde
  - Sjögren

# Anémies hémolytiques autoimmunes et SMD

- 29 SMD ( Novaretti 2001)
- 10 (34,4%) autoanticorps
- 18(62%) agglutinines froides
- Pas d'hémolyse ni relation avec Tx gammaglobulines et besoins transfusionnels
- Ac + fréquents dans AR et AS

# Thrombopénie autoimmune

- Association très rare
- Corticoïdes peu efficaces
- Ciclosporine ( Park 2003)



# Anomalies immunologiques des SMD

*(Hamblin Sem Hematol 1996 ;33 :150-162)*

## Immunité humorale

- Immunoglobulines
- hypergammaglobulinémie polyclonale (LMMC)
- hypogammaglobulinémie (AS)
- gammopathie monoclonale 12%
- anticorps anti hématies
- Auto-anticorps 2 fois plus fréquents dans LMMC/  
population témoin
  
- Lymphocytes B
- Déficit fonctionnel

# Anomalies immunologiques des SMD

*(Hamblin Sem Hematol 1996 ;33 :150-162)*

- Lymphocytes T  
Lymphopénie T      Lymphopénie CD4
- Cellules NK  
déficit qualitatif et quantitatif
- Monocytes  
normaux , augmentés ou diminués  
déficit fonctionnel monocytes /macrophages  
défaut de présentation antigénique et anomalies  
sécrétions cytokiniques

# Myelodysplasies autoimmunes

*(Mieschler Sem Hematol 1991 ;28:322-330)*

- Pancytopénie avec anémie macrocytaire
- réticulocytes entre 50 000 et 100 000/mm<sup>3</sup>
- myélogramme dysplasie idem SMD
- blastes <5%
- absence d'anomalies caryotypiques (pas de pathologie clonale) 70% dans SMD « classiques »
- efficacité des immunosuppresseurs sérum antilymphocytaire, antithymocyte, ciclosporine
- en combinaison avec GCSF et/ou erythropoïétine

# Myelodysplasies autoimmunes

- Erythroblastopénies
- SMD et AHAI (*Lin Ann Hematol 2002 ;81 :723-6*)
- régression AHAI corticorésistante sous mycophenolate mofetil
  
- Efficacité Danazol sur cytopénies des SMD
  
- 2 anémies sidéroblastiques au cours Lupus régressant sous corticoïdes + 3 (littérature) (*Jimenez-Balderas 1994 ;3 :157-9*)

# Hypothèses pathogéniques maladies systémiques et SMD

Hebbar et Fenaux

- **SMD secondaire à atteinte lymphocytaire**  
myelodysplasie autoimmune  
altération lymphocytaire T sécrétion CSF  
prolifération cellules souches myéloïdes  
émergence de clones dysplasiques

# Hypothèses pathogéniques maladies systémiques et SMD

Hebbar et Fenaux

- **SMD responsable atteinte lymphocytaire**

LMMC

monocytes

TNF alpha ++ IL6

activation polyclonale lymphocytes B

autoanticorps

+ présentation antigénique anormale par les macrophages

réponse immunitaire anormale

# Hypothèses pathogéniques maladies systémiques et SMD

Hebbar et Fenaux

- **Origine commune myelodysplasie et  
atteinte lymphocytaire**

atteinte cellules souches pluripotentes

rare cas anomalies clonales détectées dans  
lymphocytes

# Mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie des cytopénies des SMD

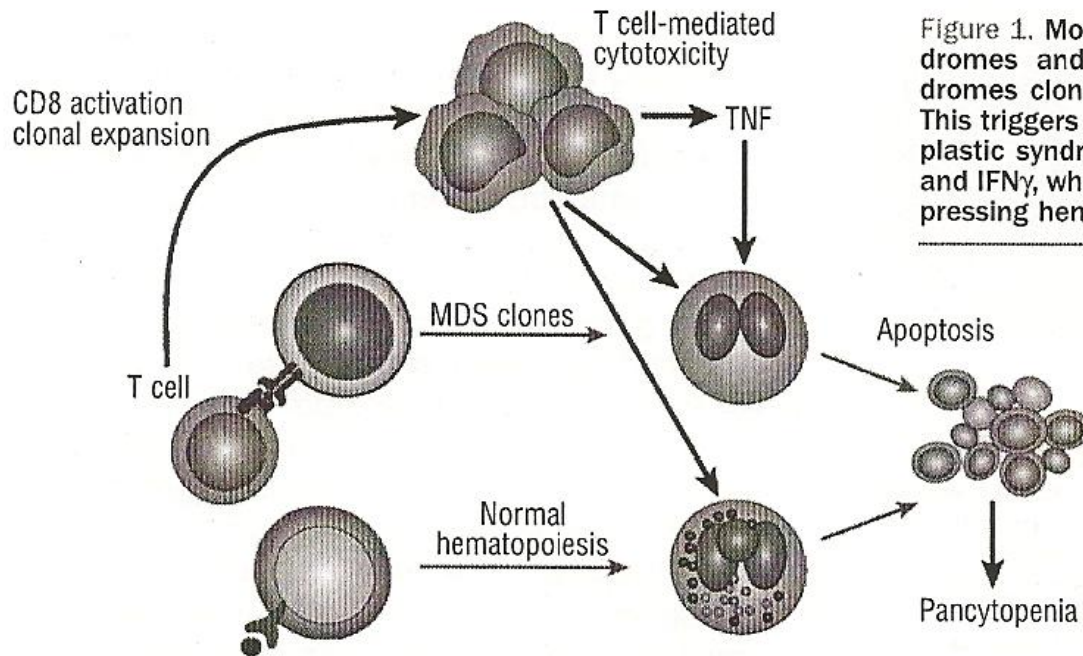


Figure 1. Model of immune interactions with myelodysplastic syndromes and the response to treatment. Myelodysplastic syndromes clones express a neoantigen or overexpress an antigen. This triggers expansion of T cell clones cytotoxic for the myelodysplastic syndromes cell. Activated T cells secrete cytokines, TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$ , which promote apoptosis of normal progenitor cells suppressing hematopoiesis.

Cytotoxicité T explique 20 à 30% des cytopénies des SMD

Réponse des SMD aux immunosuppresseurs : sujets jeunes, anémies réfractaires, HLA DR 15, trisomie 8



## Role of immune responses in the pathogenesis of low-risk MDS and high-risk MDS: implications for immunotherapy

Shikhar Aggarwal,\* Arjan A. van de Loosdrecht, Canan Alhan, Gert J. Ossenkoppele, Theresia M. Westers and Hetty J. Bontkes  
Department of Haematology, VU Institute for Cancer and Immunology, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands

Table 1. Role of cellular immune responses in low-risk and high-risk MDS.

Immune cells	Low-risk MDS	High-risk MDS	Role in MDS	Reference
<b>Innate immune responses</b>				
NK cells	↑	↓	Higher frequencies of NK cells were observed in low risk MDS as compared to high-risk MDS. NK-cells mediate cytotoxicity of BM precursor cells in low-risk MDS disease	Chamuleau <i>et al</i> (2009); Epling-Burnette <i>et al</i> (2007a); Kiladjian <i>et al</i> (2006)
Macrophages	↑	↓	Higher frequencies of Macrophages were observed in low risk MDS as compared to high-risk MDS. Macrophages are IFN- $\gamma$ producing cells and are cytotoxic for BM precursor cells in low-risk MDS	Kitagawa <i>et al</i> (1993); Sadahira <i>et al</i> (1999)
DCs	↓	↓	Low numbers of myeloid and lymphoid circulating precursor DCs of clonal evolution has been documented in both low-risk and high risk MDS	Ma <i>et al</i> (2007a, 2004); Micheva <i>et al</i> (2004)
<b>Adaptive immune responses</b>				
B cells	↓	↓	MDS-HSC loses potential to differentiate into B cell progenitors, therefore lower frequencies were observed in both low and high risk disease. However, clonal involvement of MDS multipotent stem cell cannot be ruled out	Amin <i>et al</i> (2003); Disperati <i>et al</i> (2006); Komatsu <i>et al</i> (1988); Nilsson <i>et al</i> (2000); Sternberg <i>et al</i> (2005)
CD4 <sup>+</sup> FoxP3 <sup>+</sup> regulatory T cells (Tregs)	↓	↑	Low numbers of Tregs were observed in low-risk disease that enhances immune cytotoxicity by T cells, however, higher frequencies were observed in high risk disease that suppresses immune responses	Kordasti <i>et al</i> (2007); Kotsianidis <i>et al</i> (2009); Zou <i>et al</i> (2009)
Th17 cells	↑	↓	Higher frequencies of Th17 cells were observed in low risk MDS as compared to high-risk MDS. Th17 cells mediated cytotoxicity of BM precursor cells in low-risk MDS	Kordasti <i>et al</i> (2009)
Cytotoxic CD8 <sup>+</sup> T cells	↑	↓	Higher frequencies of cytotoxic CD8 <sup>+</sup> T cells were observed in low-risk MDS as compared to high-risk MDS and mediate cytotoxicity of BM precursor cells in low-risk MDS	Chamuleau <i>et al</i> (2009); Epling-Burnette <i>et al</i> (2007b); Fozza <i>et al</i> (2009); Kiladjian <i>et al</i> (2006); Kook <i>et al</i> (2001); Mollidrem <i>et al</i> (1998); Saunthararajah <i>et al</i> (2003); Sloand <i>et al</i> (2011); Zheng <i>et al</i> (2010)
NK T cells	↑	↓	Contradictory role in MDS pathology	Chan <i>et al</i> (2010)

↑: increase in cell frequency, ↓: decrease in cell frequency.

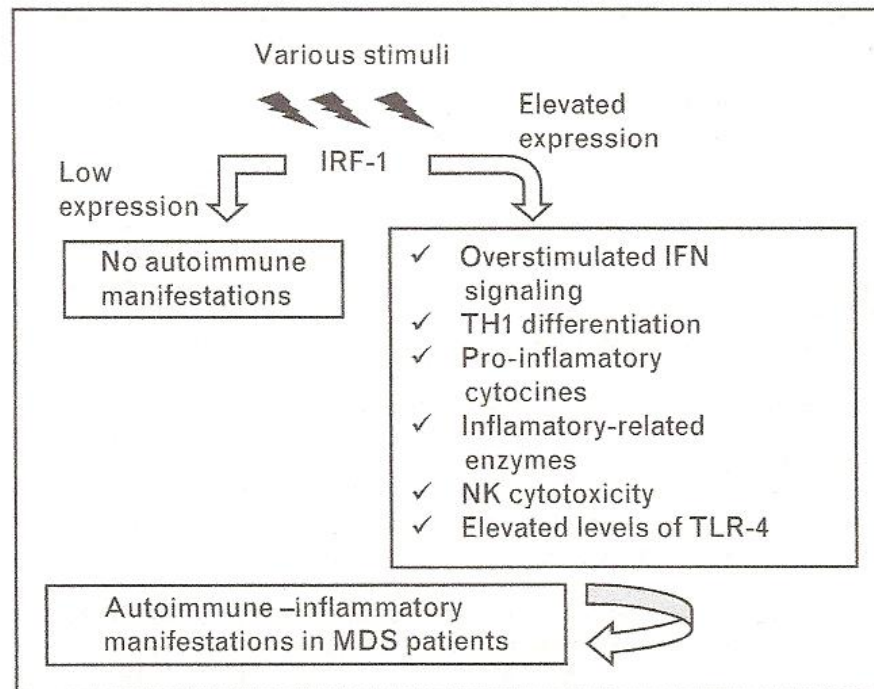
# Cytokines

- Interferon regulatory factor 1 (IRF1) (*Giannouli 2004*)  
Tx plus élevé SMD + manifestations  
autoimmunes/SMD
- TNF alpha  
augmentation apoptose intramédullaire SMD  
AntiTNF ( infliximab ) traitement SMD faible  
grade ? (F Baron haematologica 2011)  
réponse hématologique: 13% 3mg/kg; 0% 5mg/kg  
Anti TNF SMD + manifestations systémiques?



## Myelodysplasia and autoimmunity

Stavroula Giannoul<sup>a</sup>, Theoni Kanellopoulou<sup>a</sup>, and Michael Voulgarelis<sup>b</sup>



**FIGURE 1.** Possible pathophysiologic mechanism contributing to the generation of autoimmune manifestations in patients with myelodysplastic syndromes. The possible role of interferon regulatory factor-1 (IRF-1) transcription factor is depicted.



## Immunomodulating Drugs in Myelodysplastic Syndromes

Lionel Adès<sup>1</sup> and Pierre Fenaux<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hôpital Avicenne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Based on immune mechanisms that appear to play an important role in the pathophysiology of at least part of the lower-risk myelodysplastic syndrome (MDS), the immunomodulating drug (IMiD) thalidomide and its derivative lenalidomide (LEN) have been used in MDS, principally in lower-risk MDS. LEN has become the first-line US Food and Drug Administration (FDA)-approved treatment for lower-risk MDS with 5q deletion (del5q), in which its main mechanism of action is probably a direct cytotoxic activity on the del5q clone. This possibly specific effect is currently being investigated in higher-risk MDS—and even acute myeloid leukemia (AML)—with del5q, but LEN has also demonstrated some efficacy in MDS and AML without del5q. Thalidomide also has some activity in lower-risk MDS without del5q, but its side effects limit its practical use in these patients.

Intérêt dans les SMD bas risque

Quid dans manifestations systémiques des SMD?

**The autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome respond to 5-azacytidine: a report on three cases**

S Pilorge BJJ 2011;153,664-665

Cas 1 Homme 69 ans Polyarthrite + Sweet  
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée  
corticoïdes, colchicine, thalidomide =0  
5 Azacytidine Rémission SMD et manifestations systémiques

Cas 2 Homme 66 ans Polyarthrite , pneumopathie, TINU, Sweet  
SMD/SMP hyperplasie lignée granuleuse  
Corticoides, methotrexate, rituximab, azathioprine  
Corticodépendant 30mg/j  
5 Azacytidine remission

Cas 3 Homme 64 ans  
Polyarthrite Sweet  
AREB 1  
Corticoides Thalidomide  
Corticodépendance  
5 Azacytidine rémission

5 azacytidine  
Action sur cellules souches  
multipotentes  
Effet immunomodulateur?



# Efficacité de l'azacitidine (AZA) dans les manifestations auto immunes (MAI) associées aux syndromes myélodysplasiques (SMD)

19 patients,  
 âge médian 70 ans)  
 SMD : AREB1 (n=5), AREB2 (n=4),  
 CRDM (n=4), SMD non classé (n=2), AR  
 (n=1), SMD del 5q (n=1) et LMMC  
 (n=2).  
 SMD faible risque (n=3), risque  
 intermédiaire 1 (n=9), risque  
 intermédiaire 2 (n=3) et haut risque  
 (n=4).  
 MAI : Behçet t (n=4), PPR (n=4),  
 polychondrite atrophiante (n=3), maladie  
 de Horton (n=2), syndrome de Sweet  
 (n=2), lupus érythémateux (n=2),  
 syndrome de Sjögren avec SAPL (n=1),  
 vascularite des petits vaisseaux (n=1),  
 rhumatisme inflammatoire indéterminé  
 (n=1).  
 Réponse complète de la MAI à l'AZA  
 dans 10 cas (53%),  
 réponse partielle dans 7 cas (37%)  
 une aggravation dans 2 cas (10%).  
 diminution ou arrêt corticothérapie  
 et/ou des IS après AZA dans 12 cas  
 (63%).

		Avant AZA	Après AZA	
Etat MAI				
	Rémission sous TTT	16%	53%	0.04
Traitements	Corticoïdes	90%	75%	0.40
	Dose médiane	17 (10-40)	8 (0-13)	0.007
	IS	53%	26%	0.19
Biologie	CRP (mg/L)	20 (10-61)	27 (4-60)	0,62

# Conclusion

- Association non fortuite entre SMD et manifestations systémiques
- Rechercher SMD devant manifestations systémiques sujet âgé

- Vascularite

- Polychondrite

- Sweet

Et aussi tableaux inclassables: fièvre, polyarthrite, éruption cutanée

Signes prémonitoires acutisation