



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Manifestations systémiques pulmonaires associées aux syndromes
myélodysplasiques : étude rétrospective multicentrique de 55 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2020 à 18h00
au Pôle Formation
Par Quentin SCANVION

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Valéry HEDOUIN

Monsieur le Professeur David LAUNAY

Madame le Docteur Lidwine STERVINO-WEMEAU

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Louis TERRIOU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LIENS D'INTERETS

L'auteur, et son directeur de thèse, ne déclarent pas de lien d'intérêts au cours des 3 dernières années, en rapport avec le travail présenté ici.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation 27
Ant.	Antérieur
BOOP	Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
CPSS	CMML Prognostic Scoring System
D.	Droite
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
g/dL	Gramme par décilitre
G/L	Giga par litre
GHICL	Groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille
Hb	Hémoglobine
HR	Hazard ratio
HTP	Hypertension pulmonaire
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
LAM	Leucémie aigüe myéloïde
LMMC	Leucémie myélomonocytaire chronique
NGS	New Generation Sequencing
PAP	Protéïnose alvéolaire pulmonaire
PINS	Pneumopathie interstitielle non spécifique
Plaq	Plaquettes
PNN	Polynucléaires neutrophiles
POC	Pneumopathie organisée cryptogénique
POS	Pneumopathie organisée secondaire
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SMD	Syndromes myélodysplasiques
SMD/SMP	Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs
TNF	Tumor Necrosis Factor
TGF	Transforming Growth Factor

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	1
Introduction	3
1. Les syndromes myélodysplasiques	3
a) Nosographie	3
b) Epidémiologie.....	4
c) Physiopathologie.....	5
d) Pronostic.....	6
2. Les manifestations systémiques des syndromes myélodysplasiques	6
3. Syndromes myélodysplasiques et poumons	7
4. Objectifs	8
Matériel et méthodes	9
1. Sélection des patients	9
2. Recueil de données	11
a) Analyse des dossiers médicaux.....	11
b) Rationnel des échelles de comorbidités choisies.....	12
c) Recherche d'une éventuelle iatrogénie.....	13
3. Détermination des manifestations pulmonaires	13
4. Estimation de l'incidence des évènements pulmonaires lors des syndromes myélodysplasiques	14
5. Analyses statistiques	15
6. Ethique médicale	15
Résultats	16
1. Description de la cohorte	16
a) Caractéristiques des syndromes myélodysplasiques	16
b) Ages aux diagnostics.....	18
2. Manifestations pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques	19
a) Incidence.....	19
b) Proportions relatives des évènements pulmonaires en fonction de leur type.....	19
3. Constitution des groupes d'analyses	25
4. Analyses de survie	25
a) Données de survie de la cohorte.....	25
b) Analyses univariées de la survie post diagnostic de SMD.....	27
c) Analyses de la survie post complications pulmonaires.....	28
5. Evènements pulmonaires et éventuelle iatrogénie	29
DISCUSSION	30
1. Les caractéristiques générales des patients myélodysplasiques avec manifestations pulmonaires sont semblables à celles de la population myélodysplasique globale	30
2. Incidence estimée des complications pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques	31
3. Diversité des manifestations pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques	32
a) Pneumopathies infectieuses.....	32
b) Pneumopathies non infectieuses.....	32
c) Pathologies pleurales	38
d) Hypertension pulmonaire	39
4. Les manifestations pulmonaires de notre cohorte ne sont pas iatrogènes	40
5. La survie de notre cohorte est similaire à la survie générale des syndromes myélodysplasiques	41
6. Proposition d'une stratégie de prise en charge	43

Conclusion	46
Références bibliographiques	48
Annexes	58

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Incidences des syndromes myélodysplasiques en fonction de l'âge (adaptée de Ma X., 2012 Am. J. Med. (5)).....	4
Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques supposés des syndromes myélodysplasiques (adaptée de Tefferi et Vardiman, 2009 NEJM (6)).....	5
Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude.....	16
Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients de la cohorte.....	17
Figure 5 : Diagramme en secteurs des évènements pulmonaires survenant chez les patients myélodysplasiques.....	20
Figure 6 : Diagramme en secteurs des étiologies des infections pulmonaires associées aux patients myélodysplasiques.....	21
Tableau 7 : Détails des pathogènes identifiés au cours des pneumopathies infectieuses survenues chez les patients myélodysplasiques.	21
Figure 8 : Diagramme en secteurs des pneumopathies non infectieuses survenues chez les patients myélodysplasiques.	22
Figure 9 : Historiogramme de la cohorte : chronologie des évènements pulmonaires chez les patients myélodysplasiques.	24
Figure 10 : Fonction de survie (Kaplan-Meier) post diagnostic de syndrome myélodysplasique de nos 55 patients.	26
Figure 11 : Fonctions de survie (Kaplan-Meier) post SMD selon le score pronostic IPSS.....	27
Figure 12 : Fonctions de survie (Kaplan-Meier) post SMD selon le score pronostic IPSS-R.	27
Tableau 13 : Synthèse des analyses univariées des facteurs prédictifs de la survie post diagnostic de SMD.....	28
Tableau 14 : Comparaison des effets prédictifs sur la survie des trois principaux groupes d'évènements pulmonaires (Infectieux, POC, PINS) selon un modèle de Cox temps-dépendant multivarié.	29
Figure 15 : Scanner thoracique injecté, au temps artériel pulmonaire, d'une pneumopathie organisée lobaire supérieure gauche secondaire à un SMD.....	34
Figure 16 : Scanner thoracique injecté, au temps artériel pulmonaire, d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) associée à un SMD.....	36
Tableau 17 : Stratégie proposée de prise en charge des patients myélodysplasiques avec une complication pulmonaire.	45

RÉSUMÉ

Manifestations systémiques pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective multicentrique de 55 patients

Contexte : Bien que communément considérées comme fréquemment associées aux hémopathies malignes, les complications pulmonaires ont été peu étudiées dans le cadre spécifique des syndromes myélodysplasiques (SMD). L'objectif était de décrire leurs différents types, leurs proportions relatives et leurs effets relatifs entre elles sur la survie.

Méthode : Etude de cohorte rétrospective multicentrique régionale. Les patients ont été inclus à partir des bases de données de codage du Département d'Informations Médicales des différents hôpitaux. Ils présentaient au moins une hospitalisation entre le 01/01/2007 et 31/12/2017, un diagnostic de SMD selon la classification WHO 2016 et une complication pulmonaire. Le suivi des dossiers a été réalisé jusqu'en août 2019.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus dans l'analyse. Ils cumulaient 113 évènements pulmonaires différents. Treize patients (23,6%) présentaient une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire systémique associée au SMD. L'âge médian au diagnostic de SMD était de 77 ans (66–83). Le délai médian de survenue de chaque manifestation pulmonaire était de 13 mois (1–40). Les manifestations pulmonaires étaient composées de 70 pneumopathies infectieuses [34 dont le germe était identifié (30,1%) et 36 suspectées mais de germe indéterminé (31,9%)] ; 27 pneumopathies interstitielles diffuses (23,9%), dont 13 pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) avec ou non une composante fibrosante et 7 pneumopathies organisées secondaires (POS) et bronchiolites oblitérantes ; 10 épanchements pleuraux (8,8%), dont 4 pleurésies exsudatives organisées chroniques ; et 6 hypertensions pulmonaires (5,3%). Dans notre cohorte, le diagnostic d'une première

complication pulmonaire infectieuse était similairement prédictif d'un décès (HR = 5,6), que le diagnostic d'une POS (HR = 4,5), ou que le diagnostic d'une PINS (HR = 5,8). La survie médiane post manifestation pulmonaire était de 10 mois (1-22).

Conclusion : Les complications pulmonaires associées aux SMD sont diverses et de diagnostic complexe. Un nombre non négligeable d'entre elles (plus d'un tiers) sont des manifestations systémiques du SMD et non infectieuses. Ces patients présentent les mêmes caractéristiques générales que les autres SMD. Leur survie est semblable à celle de la population myélodysplasique globale. Cependant la survenue d'une manifestation pulmonaire semble être un facteur précipitant du décès ou un marqueur de l'aggravation du SMD sous-jacent. Des investigations complémentaires rapides et la concertation multidisciplinaire sont essentielles pour une prise en charge adaptée.

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD), comme toute pathologie chronique, constituent un état de fragilité dont l'histoire clinique est marquée de décompensations et d'affections aiguës d'organes. Depuis quelques années, la complexité du spectre pathologique des SMD et leur intrication avec le système immunitaire inné et adaptatif commencent à être mieux appréhendées (1). En revanche, l'hétéroclisme des événements pulmonaires intervenant chez les patients myélodysplasiques reste méconnu et constitue un défi pour les cliniciens dans la prise en charge de ces patients.

1. Les syndromes myélodysplasiques

a) Nosographie

Les SMD sont formés d'un groupe hétérogène d'affections clonales des cellules souches pluripotentes, définies par l'association de dysplasies et d'une hématopoïèse inefficace. Certaines formes se chevauchent avec un syndrome myéloprolifératif associé (avec ou sans myélofibrose) et constituent la catégorie des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs dans la classification internationale des pathologies hématologiques de 2016 (2).

Les SMD se caractérisent par la présence de cytopénies périphériques en lien avec un défaut qualitatif de production médullaire. Le diagnostic de SMD est donc retenu s'il existe une ou des cytopénies chroniques sur la numération sanguine ET une dysplasie (avec > 10% d'éléments cellulaires concernés) dans au moins une lignée hématopoïétique au frottis de

moelle osseuse (3). Le critère d'exclusion étant un taux de blastes médullaires $\geq 20\%$ qui pose le diagnostic de leucémie aigüe.

b) Epidémiologie

L'incidence des SMD augmente avec l'âge. Ainsi la prévalence des SMD est en croissance avec l'allongement de l'espérance de vie de la population générale. La survenue avant 50 ans est rare, mais ils deviennent la pathologie hématologique principale après 70 ans, âge auquel l'incidence devient supérieure à 20 pour 100 000 personnes (4–6) (cf. Figure 1). Les facteurs de risques clairement identifiés sont le sexe masculin avec un sexe ratio H/F = 1,8 (4), l'exposition professionnelle à des substances toxiques (benzène, hydrocarbures, métaux lourds, pesticides) ou l'exposition médicale à des chimiothérapies ou radiothérapies (3,6).

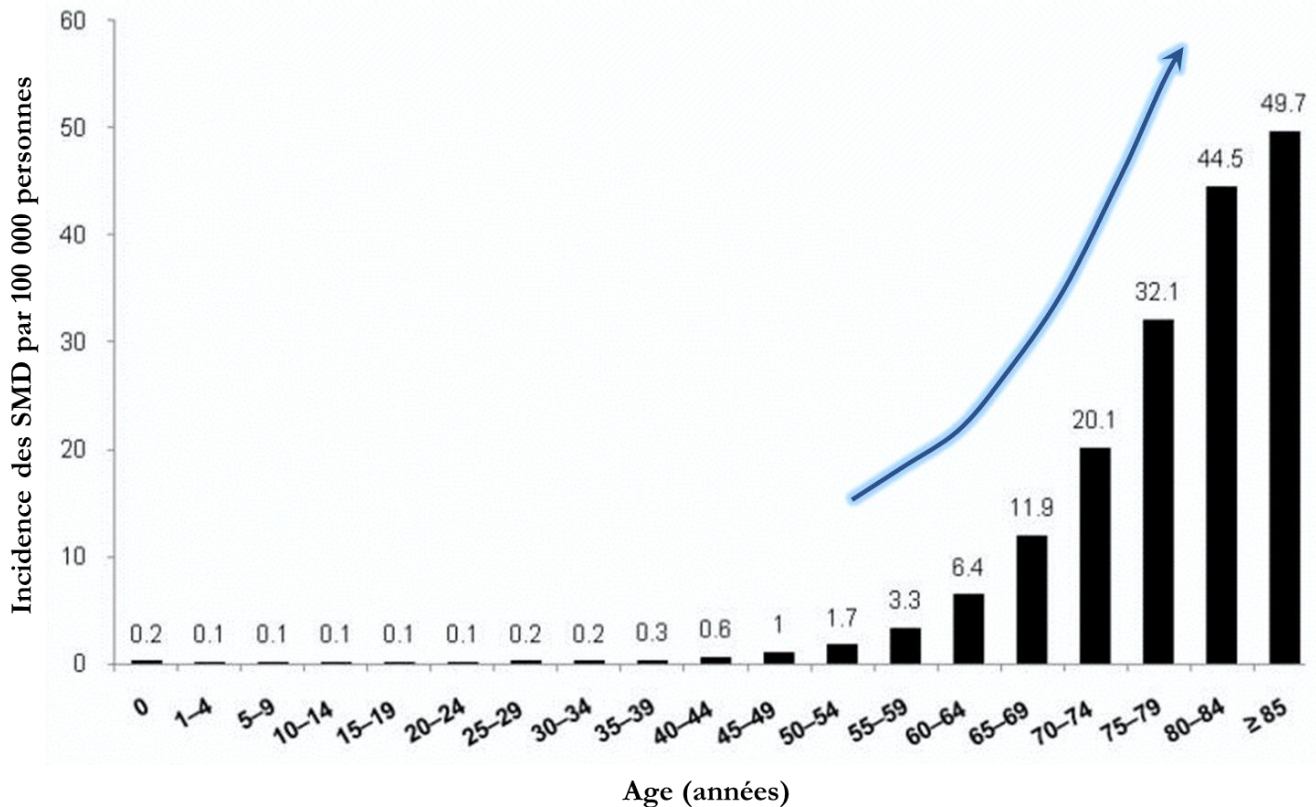


Figure 1 : Incidences des syndromes myélodysplasiques en fonction de l'âge (adaptée de Ma X., 2012 Am. J. Med. (5)).

c) Physiopathologie

D'un point de vue physiopathologique, les SMD proviennent probablement d'une cellule souche hématopoïétique primitive génétiquement transformée. Puis au cours de la vie apparaissent de nombreuses mutations génétiques et épigénétiques acquises possibles (43 gènes différents ont été identifiés), contribuant à la diversité phénotypique de l'hématopoïèse inefficace (6,7) (cf. Figure 2). Cependant leur mécanisme physiopathologique n'est pas encore complètement élucidé, notamment pour les formes chevauchantes SMD/SMP (3).

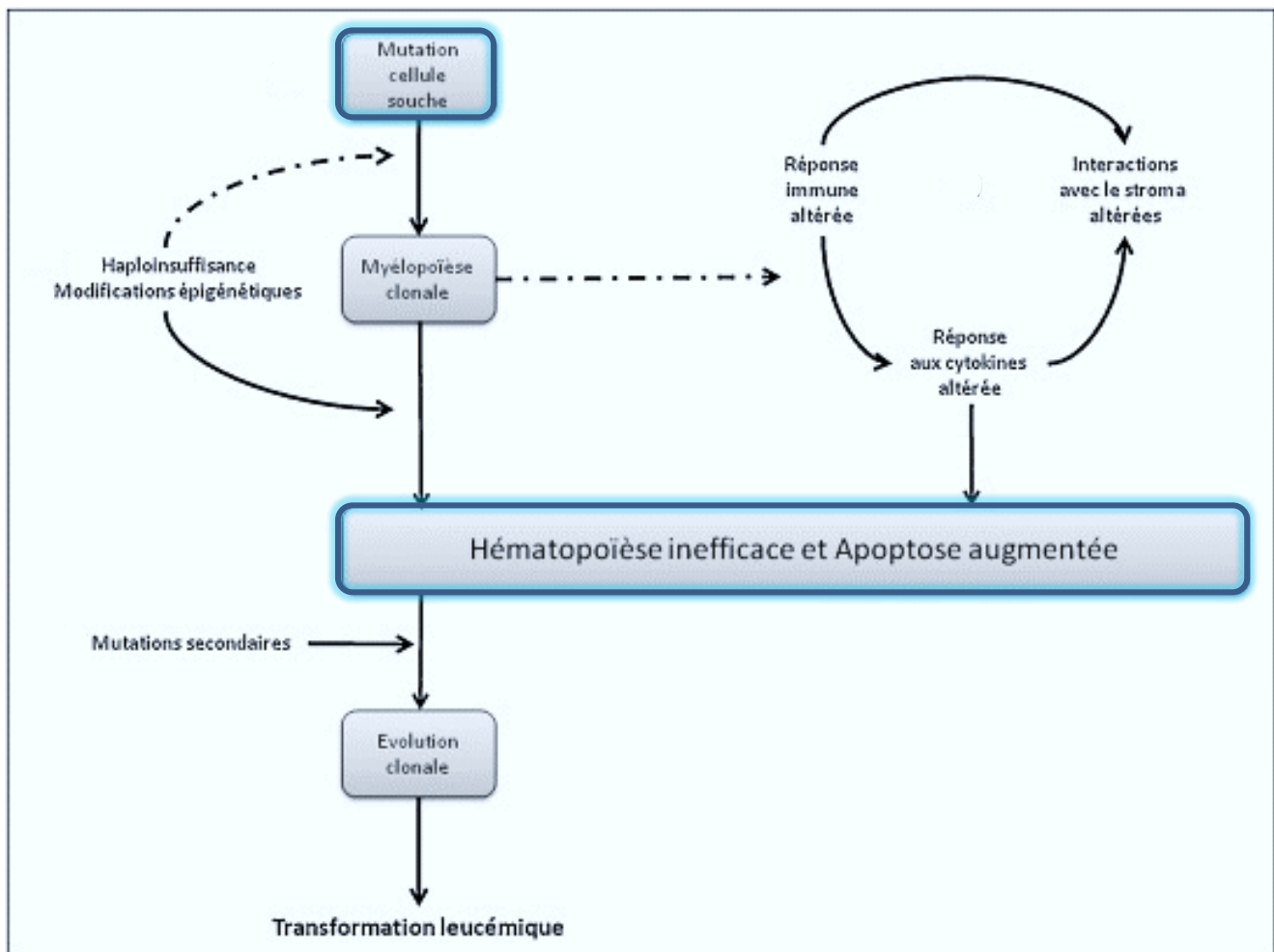


Figure 2 : Mécanismes physiopathologiques supposés des syndromes myélodysplasiques (adaptée de Tefferi et Vardiman, 2009 NEJM (6)).

d) Pronostic

Les SMD constituent un état pré-cancéreux à risque d'acutisation en leucémie aigüe myéloïde (LAM). Des scores pronostiques ont été développés pour prédire ce risque évolutif et orienter la décision thérapeutique. Il s'agit de l'International Prognostic Scoring System (score IPSS (8)) et de sa forme révisée (score IPSS-R (9)). La plupart des essais thérapeutiques publiés ayant utilisé le score IPSS, celui-ci est en pratique employé pour le choix thérapeutique, et le score IPSS-R pour prédire le pronostic (3). Bien que l'évolution en LAM soit redoutée, l'acutisation de la maladie myélodysplasique ne concerne qu'une minorité de patients. La majorité est à faible risque de transformation et décède plus généralement de causes secondaires aux cytopénies, notamment d'infections et d'hémorragies (10).

Habituellement, la stratégie thérapeutique consiste en des soins de support (transfusions, prophylaxie, facteurs de croissance...) ± lénalidomide pour les patients à faible risque, les chimiothérapies d'induction avec objectif de rémission semblables aux thérapies de LAM étant préférentiellement réservées pour les patients à haut risque. Cependant, cette stratégie est remise en question depuis quelques années avec le développement des traitements par agents hypométhylants (tels que l'azacitidine) (3).

2. Les manifestations systémiques des syndromes myélodysplasiques

Depuis plusieurs années, il est démontré que les patients myélodysplasiques déclarent plus de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires que le reste de la population. Ces manifestations systémiques concernent 10 à 20% des SMD (11–16). Elles surviennent chez des patients plus jeunes et indépendamment du sexe (11,13–15). Elles se composent de vascularites systémiques, de connectivites, d'arthrites inflammatoires, de pathologies neutrophiliques (11) et plus rarement de cytopénies auto-immunes (17). De plus, il est remarqué

que les caractéristiques de ces troubles liés au SMD semblent être différentes de celles des maladies auto-immunes idiopathiques. Il existe en particulier des formes plus difficilement classables car plus fréquemment incomplètes (11). Outre ces types de pathologies, des phénomènes auto-immuns ou auto-inflammatoires isolés à un organe sont aussi décrits (1,11,17). Les SMD sont désormais considérés comme des pathologies complexes dont l'expression clinique n'est pas uniquement hématologique. Dans la littérature, le poumon n'est pas décrit comme une cible de ces manifestations systémiques, à l'exception d'un contexte de vascularite avec atteinte pulmonaire. Néanmoins, l'intérêt de ce travail est de rechercher et décrire des manifestations systémiques pulmonaires associées qui s'intégreraient à ce cadre élargi des SMD, ces atteintes pulmonaires pouvant être isolées ou non.

3. Syndromes myélodysplasiques et poumons

La fréquence des complications pulmonaires dans le cadre des hémopathies malignes (tous types confondus) est communément considérée comme élevée (18,19). Plus de la moitié des patients développeraient une complication pulmonaire au cours de leur suivi (20). Plusieurs types de complications pulmonaires sont décrites pour les hémopathies telles que les leucémies aiguës, les leucémies myéloïdes chroniques, les lymphomes, les myélomes, les patients allogreffés ou les syndromes myéloprolifératifs (18,20,21). Cependant, elles ont peu été étudiées pour les SMD (19,22).

La plupart des pneumopathies dans le contexte de SMD sont attribuées à des causes infectieuses (19). Notre expérience clinique nous montre néanmoins qu'elles conduisent à des hospitalisations et peuvent être sévères. Ainsi, dans une étude des causes de décès des patients myélodysplasiques à bas risque (IPSS favorable ou intermédiaire 1), la mort était

attribuée dans 14,7% des cas à une pneumopathie infectieuse soit exactement autant que les décès par acutisation en LAM (10).

Les autres pneumopathies, notamment interstitielles, associées aux SMD sont rarement étudiées dans la littérature (22). Les fréquences des pneumopathies infectieuses versus non infectieuses chez les patients myélodysplasiques ne sont pas directement décrites.

Une meilleure connaissance des évènements pulmonaires chez ces patients permettrait une démarche diagnostique et thérapeutique plus efficace et efficiente, en évaluant la pertinence des examens complémentaires notamment invasifs.

4. Objectifs

Pour la première fois à notre connaissance, notre étude s'intéressait aux manifestations pulmonaires dans leur ensemble, survenant chez les patients hospitalisés atteints de SMD, afin d'en décrire leur type et leurs proportions relatives.

L'objectif secondaire de l'étude était de rechercher des différences de survie selon les types de manifestations pulmonaires.

MATERIEL ET METHODES

1. Sélection des patients

Ce travail était une étude de cohorte rétrospective multicentrique régionale.

Les centres hospitaliers concernés dans cette étude étaient situés dans le département français du Nord (59) et il s'agissait des :

- CHU de Lille,
- CH d'Armentières,
- Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL).

Les patients ont été sélectionnés via les bases de données de codage des hospitalisations du Département d'Informations Médicales des différents hôpitaux.

La méthodologie comme suit a été appliquée afin d'obtenir la cohorte de patients incluables :

A/ Critères d'inclusion diagnostiques :

- Patients ayant au moins 1 RUM (Résumé d'Unité Médicale) avec les pathologies codées (selon la CIM-10) en position de diagnostic principal, relié ou associé correspondant à :
 - Néoplasies myélodysplasiques/myéloprolifératifs : C94.6 ; C93.1 ; C92.2 ; C93.3 ;
 - Syndromes myélodysplasiques : D46.0-D46.9 ; D75.8 ;

ET

- Parmi ces séjours ceux pour lesquels au moins 1 RUM (Résumé d'Unité Médicale)

présentait également un diagnostic de « pathologies pulmonaires » parmi les codes CIM-10 suivants:

- Infectieuses : A15.0-A16.9 ; A19.0-A19.9 ; J09-J18 ; J20-J22 ; J40-J44 ;
- Toxiques : J70.2-J70.4 ;
- Interstitielles et autres : J82 ; J84.0-J91 ; J92.9 ; J94.0-J94.9 ; J98.8-J98.9 ;
- Tumorales : C34.0-C34.9 ; C38.4 ; C38.8 ; D02.2 ; D14.3 ; D19.0 ;
- Symptômes pulmonaires : R04.2 ; R04.8 ; R04.9 ; R91 ;
- HTAP : I27.0 ; I27.9 ;

B/ Critères d'inclusion spatiaux :

- Le CHU de Lille via ses unités fonctionnelles de médecine interne et d'immunologie clinique ;
- Le CH d'Armentières via l'ensemble de ses unités fonctionnelles ;
- Le GHICL via ses unités d'onco-hématologie, de pneumologie, de gériatrie et de médecine polyvalente, au sein de ses deux hôpitaux principaux (Hôpital Saint-Philibert de Lomme et Hôpital Saint-Vincent de Lille) ;

C/ Critères d'inclusion temporeux :

- Patients hospitalisés avec une date de sortie comprise entre le 01/01/2007 et 31/12/2017 ;
- Puis suivi des données jusqu'en août 2019 pour les patients toujours vivants et non perdus de vue ;

D/ Critères d'exclusion

Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, des erreurs de codages étaient parfois constatées.

Ainsi, après consultation des dossiers médicaux, les patients ont été exclus si :

- Le syndrome myélodysplasique était acutisé en LAM au moment de la survenue de

l'évènement pulmonaire.

- Le diagnostic de syndrome myélodysplasique n'était pas confirmé à la lecture du dossier, ou s'il ne pouvait être classé conformément à la nosographie révisée de 2016 (World Health Organization classification – 2016) (2).
- Il n'y avait pas d'évènement pulmonaire caractérisable à la lecture du dossier (par exemple toux ou dyspnée sans diagnostic établi ou suffisamment exploré à notre connaissance).
- L'évènement pulmonaire était un œdème pulmonaire d'origine cardiogénique.
- Les informations disponibles étaient trop insuffisantes.

2. Recueil de données

a) Analyse des dossiers médicaux

Les dossiers médicaux des patients ont été consultés à la recherche des informations suivantes :

- Les données démographiques : date de naissance, genre ;
- Les comorbidités : tabagisme (actif, absent ou sevré depuis plus de 3 ans), calcul de l'indice de Charlson ajusté sur l'âge, calcul du score ACE-27, calcul de l'échelle gériatrique cumulative CIRS-G et CIRS-G composite ;
- Les caractéristiques du SMD : type de SMD selon la classification WHO 2016 (2), primaire ou secondaire, les scores IPSS, IPSS-R et CPSS (cf. Annexes 1, 2 et 3), les paramètres du médullogramme, le caryotype, le grade d'une éventuelle myélofibrose,
- Les données de biologie moléculaire par NGS, qui variaient en fonction des années de réalisation et de l'affinement de la technique en biologie de routine. Les NGS les

plus récents comprenaient une analyse de 36 gènes : ASXL1 / BCOR / BCORL1 / CALR / CBL / CSF3R / DNMT3A / ETV6 / EZH2 / FLT3 / GATA2 / IDH1 / IDH2 / JAK2 / KIT / KRAS / MPL / NIPBL / NPM1 / NRAS / PHF6 / PTPN11 / RAD21 / RIT1 / RUNX1 / SETBP1 / SF3B1 / SMC1A / SMC3 / SRSF2 / STAG2 / TET2 / TP53 / U2AF1 / WT1 / ZRSR2.

- Les acutisations éventuelles en LAM et leurs dates ;
- Les données temporelles : date du diagnostic du SMD, date du diagnostic des évènements pulmonaires, date de diagnostic de la pathologie auto-immune ou inflammatoire systémique associée le cas échéant, date de décès ou de dernières nouvelles ;
- Les traitements mis en place pour le SMD ;
- L'ensemble des informations relatives aux évènements pulmonaires du patient ;
- Les paramètres cliniques et paracliniques ayant permis le diagnostic ;
- Le type de pathologie auto-immune ou inflammatoire systémique éventuelle associée au SMD ;
- Une iatrogénie éventuellement suspecte selon le référentiel Pneumotox (23) (cf. paragraphe 2.c).

b) Rationnel des échelles de comorbidités choisies

L'indice de comorbidité de Charlson est une méthode d'évaluation et de prédiction de la mortalité par pondération des comorbidités. L'article original de 1987 a été largement utilisé par les chercheurs en santé avec plus de 23000 citations (référencées en août 2019 sur la base de données Scopus) (24). L'indice a été validé comme un indicateur pronostique valable de la mortalité dans divers sous-groupes de maladies et notamment les syndromes myélodysplasiques (25–27). Cet indice a été développé et validé par Charlson *et al.* en 1984,

en pondérant d'un score, dix-sept comorbidités associées à une mortalité toute cause confondue à un an. Cependant grâce aux progrès réalisés dans la gestion des maladies chroniques et à l'amélioration des traitements, les patients survivent plus longtemps qu'en 1984. En tant que tel, nous avons donc utilisé l'indice de comorbidité de Charlson ajusté sur l'âge et mis à jour par Bannay *et al.* (28) (Annexe 4). Il a l'avantage de réadapter l'indice aux conditions médicales actuelles, d'avoir été validé sur une base de données de plus de 6 millions de patients et sur une population française, comme la cohorte de l'étude actuelle. Dans notre étude, le syndrome myélodysplasique n'a pas été pondéré en lui-même, puisqu'il était commun à tous les patients et l'objet de l'étude.

En complément du premier, nous avons également calculé deux autres scores de comorbidités validés dans la population gériatrique et adulte avec syndrome myélodysplasique. Il s'agit respectivement de l'échelle CIRS-G (29) et du score ACE-27 (30) (cf. Annexes 5 et 6). Ces indices de comorbidités étaient calculés à la date d'hospitalisation pour l'évènement pulmonaire.

c) Recherche d'une éventuelle iatrogénie

Lors de la consultation des dossiers, si un évènement pulmonaire non infectieux était mis en évidence, il était recherché dans l'anamnèse du patient, la présence d'un traitement potentiellement responsable d'une iatrogénie. La base de référence prise en compte concernant ces traitements était « Pneumotox » (23).

3. Détermination des manifestations pulmonaires

Les dossiers médicaux des patients ont été consultés, in situ, de la manière la plus

exhaustive possible : dossier manuscrit, dossier informatisé, logiciel de résultats biologiques, logiciel d'imagerie médicale. La synthèse de l'ensemble des informations successives permettait de déterminer l'étiologie des manifestations pulmonaires. Le diagnostic pouvait avoir été posé pendant ou après les hospitalisations, ou posé a posteriori lors de la lecture des dossiers pour cette étude. Ce dernier était considéré sur la synthèse des données cliniques (symptomatologie, mode d'installation et évolution sous traitement), biologiques et radiologiques. Lorsque les diagnostics étaient posés a posteriori, les scanners ont été réinterprétés par un radiologue spécialisé en imagerie thoracique afin de confirmer la compatibilité avec le diagnostic retenu.

4. Estimation de l'incidence des événements pulmonaires lors des syndromes myélodysplasiques

Selon les mêmes critères spatio-temporels décrits ci-dessus (cf. paragraphe 1.), la population myélodysplasique « brute » des centres d'inclusions a été comptabilisée en appliquant uniquement les critères de codage SMD et SMD/SMP (cf. critères 1. A). Pour prendre en compte les erreurs de codage, un facteur correctif était ensuite appliqué. Il correspondait au pourcentage d'erreurs de codage (non SMD) établi à la lecture des dossiers incluables avec codage SMD + événements pulmonaires, pour chaque centre d'inclusion. Une estimation de la population myélodysplasique « nette » était donc obtenue pour chaque centre (Population nette = Population brute – taux d'erreur de codage du centre). L'incidence des événements pulmonaires sur la durée de l'étude était calculée en fonction de cette population « nette » estimée.

5. Analyses statistiques

Les variables quantitatives sont décrites par la médiane (1er quartile - 3ème quartile) [minimum - maximum]. Les effectifs sont décrits par n. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. La normalité des distributions a été évaluée graphiquement à l'aide d'histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk.

L'étude des facteurs associés à la mortalité a été réalisée par des modèles de Cox, en incluant les facteurs qui varient au cours du suivi comme des variables dépendantes du temps. Les variables qualitatives ordinales ont fait l'objet de tests trend. Pour les analyses spécifiques sur les manifestations pulmonaires, des modèles de Cox avec ajustement sur le score IPSS-R ont été élaborés. Les effets de chaque facteur sur la survie ont été évalués avec le Hazard ratio et l'intervalle de confiance à 95%.

Les tests statistiques ont tous été effectués avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute Inc. Cary, NC 25513, version 9.4).

6. Ethique médicale

Conformément au droit français en vigueur, la constitution de la base de données nécessaire à la réalisation de cette étude a fait l'objet d'une déclaration préalable à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) intégrée dans le registre de déclaration normale du CHU de Lille. Les patients inclus avaient été préalablement informés par mention dans leurs courriers de consultation ou d'hospitalisation, que leurs données médicales pouvaient être utilisées, de manière non nominative, à des fins de recherche médicale, sauf opposition de leur part. Aucune opposition n'avait été exprimée par les patients inclus.

RESULTATS

1. Description de la cohorte.

Au total, ce travail incluait 55 patients myélodysplasiques. Ils cumulaient 113 évènements pulmonaires. Le détail des inclusions, par centre, est présenté dans la Figure 3.

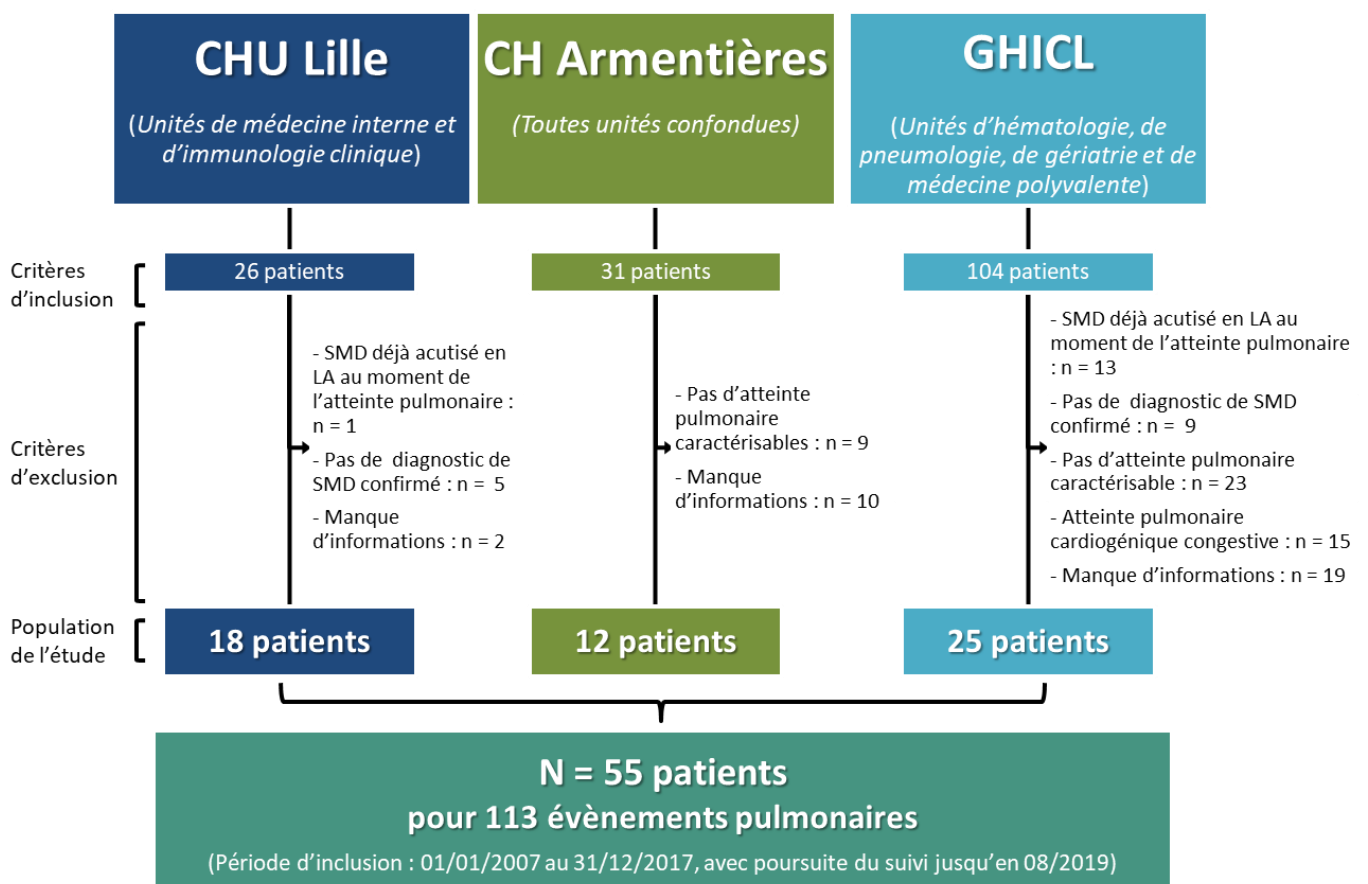


Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude.
(LA : leucémie aigüe)

a) Caractéristiques des syndromes myélodysplasiques

Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques générales des patients de la cohorte.

	CHU Lille (n=18)	CH Armentières (n=12)	GHICL (n=25)	Total (n=55)
Sexe ratio (H/F)	13/5 = 2,6	7/5 = 1,4	23/2 = 11,5	43/12 = 3,6
Age médian au diagnostic de SMD/SMP	69 (50-73) [29-87]	80 (78-82) [64-88]	78 (69-83) [56-92]	77 (66-83) [29-92]
Types de SMD/SMP				
SMD-DUL	1	2	4 §	7
SMD-DML	10	2 [¶]	10	22 (52,7%)
SMD-EB1	0	3	3 [¶]	6
SMD-EB2	3	1	8 [¶]	12 (32,7%)
LMMC	1	3	0	4 (7,3%)
SMP-EO-PDGFR ^A	1	0	0	1 (1,8%)
SMD/MPI	2	0	0	2 (3,6%)
Myélobiose primitive	0	1	0	1 (1,8%)
SMD/SMP				
Primaire	15	11	20	46 (83,6%)
Secondaire				
Chimiothérapie	1	1	4	6
Exposition [¶]	2	0	1	3 (16,3%)
IPSS				n=50
Favorable	4	1	4	9 (18%)
Intermédiaire 1	6	3	6	15 (30%)
Intermédiaire 2	5	1	11	17 (34%)
Défavorable	1	0	2	3 (6%)
NC	1	3	2	6 (12%)
IPSS-R				n=50
Très favorable	3	1	2	6 (12%)
Favorable	4	0	5	9 (18%)
Intermédiaire	3	3	7	13 (26%)
Défavorable	2	0	3	5 (10%)
Très défavorable	4	1	6	11 (22%)
NC	1	3	2	6 (12%)
CPSS				n = 4
Favorable	0	0	0	0
Intermédiaire 1	1	0	0	1 (25%)
Intermédiaire 2	0	1	0	1 (25%)
Défavorable	0	1	0	1 (25%)
NC	0	1	0	1 (25%)
Comorbidités au diagnostic de SMD/SMP				
Index de Charlson ¹	5 (3-6) [0-8] ^{&}	6 (5-7) [2-9]	7 (4-7) [1-16]	6 (4-7) [0-16] ^{&}
CIRS-G	9 (5-11) [0-18] ^{&}	8 (6-9,5) [3-12]	9 (7-10) [2-19]	9 (7-10) [0-19] ^{&}
ACE-27	2 (2-3) [0-3] ^{&}	2,5 (2-3) [1-3]	3 (2-3) [0-3]	3 (2-3) [0-3] ^{&}
MAI	12	0	1	13 (23,6%)

SMD/SMP : syndrome myéloblastique/myéloblastique ; SMD : syndrome myéloblastique ; DUL : dysplasie uni-lignée ; DML : dysplasie multi-lignées ; EB : excès de blastes ; LMMC : leucémie myéloblastique chronique ; SMD/MPI : syndrome myéloblastique/myéloblastique inclassé ; SMP-EO-PDGFR^A : syndrome myéloblastique

associé à une hyperéosinophilie et réarrangement du PDGFRA ; IPSS : index pronostique international initial ; IPSS-R : index pronostique international révisé ; NC : données manquantes ; CPSS : score pronostique de la LMMC ; CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics ; ACE-27 : Adult Comorbidity Evaluation-27 ; MAI : pathologies auto-immunes ou inflammatoires systémiques associées.

§ et ¶ : dont respectivement 3 et 1 cas avec sidéroblastes en couronnes. ¶ : secondaire à l'exposition professionnelle au benzène, aux hydrocarbures ou aux métaux lourds. & : données manquantes pour un cas. ¹ : selon Bannay *et al.* 2016 *Med. Care* (28).

Concernant le statut tabagique, 7 patients (16,3%) étaient tabagiques actifs, 19 (44,2%) étaient sevrés depuis plus de trois ans au moment du diagnostic de SMD et 17 patients (39,5%) n'avaient jamais fumé (12 données manquantes). Parmi les 55 patients, le statut biologique moléculaire « NGS SMD » était connu pour 22 d'entre eux (40%). Au moins une mutation pathogène était affirmée chez 19 patients sur 22 (86%). Le manque d'effectif des données moléculaires ne permettait pas de réaliser de statistiques analytiques de celles-ci.

Treize patients sur 55 (23,6%) présentaient également une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire systémique associée. Elles comprenaient : deux périartérites noueuses dont une avec atteinte myocardique, une granulomatose avec polyangéite, deux artérites à cellules géantes, une vascularite urticarienne, une vascularite-like indéterminée (« large-vessel vasculitis »), deux purpuras thrombopéniques immuns dont un associé à un lupus, un syndrome de Sharp, une spondylarthropathie psoriasique, un syndrome auto-inflammatoire indéterminé et une leucémie à grands lymphocytes avec lupus, SAPL et syndrome de Gougerot-Sjögren secondaires.

b) Ages aux diagnostics

L'âge au diagnostic du syndrome myélodysplasique était de 77 ans (66–83)[29–92].

L'âge au diagnostic des différents évènements pulmonaires associés (tous confondus) était de 76 ans (69–84)[29–92]. Le délai entre le diagnostic de SMD et celui de chaque évènement pulmonaire était de 13 mois (1–40)[-93–139].

L'âge au diagnostic de la pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire associée était de 69 ans (42–71)[6–79] (une donnée manquante). Cela correspondait à un délai de -39 mois (-139–0)[-361–16] entre le diagnostic de syndrome myélodysplasique et le diagnostic de la pathologie auto-immune ou inflammatoire ; qui le précédait donc majoritairement.

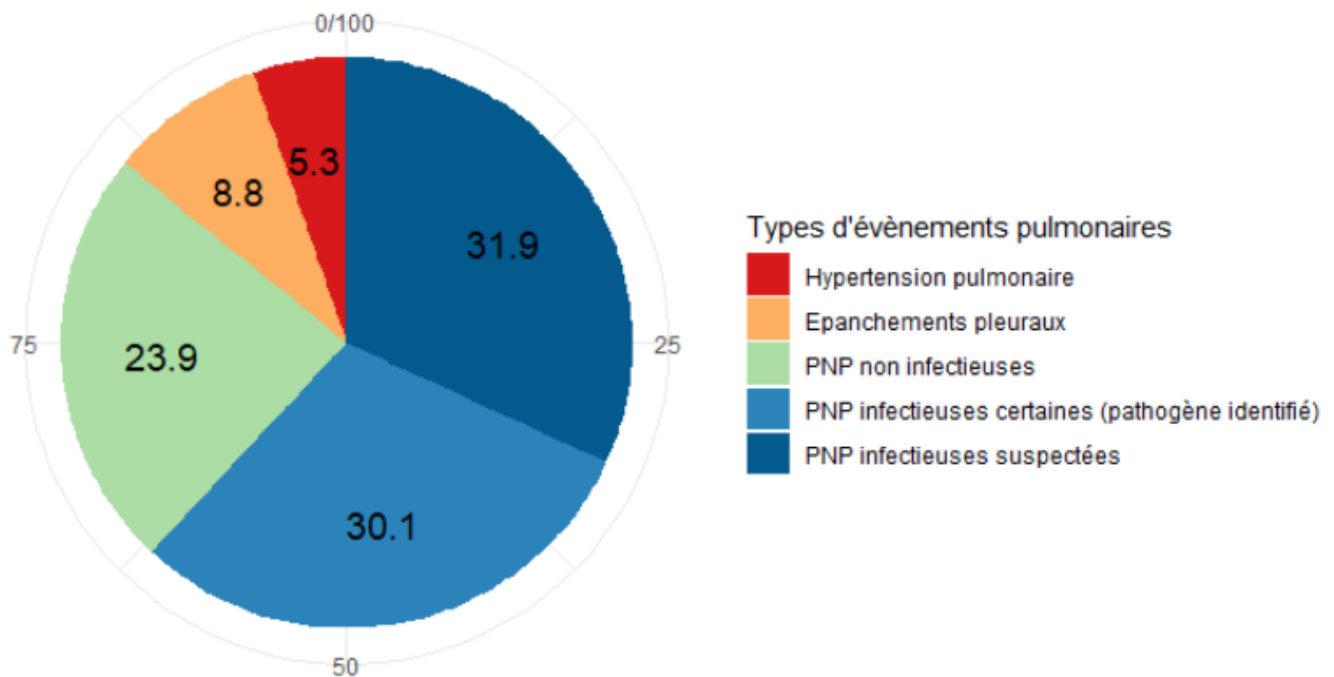
2. Manifestations pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques

a) Incidence

Six cents soixante-et-un patients avec un codage SMD (297 au CHU de Lille, 176 au CH d'Armentières et 188 au GHICL) avaient été hospitalisés au moins une fois dans les unités concernées entre le 01/01/2007 et le 31/01/2017. En appliquant le facteur correcteur de codage (cf. matériels et méthodes), notre population de SMD était estimée au total à 588 patients (240 au CHU de Lille, 176 au CH d'Armentières et 172 au GHICL), et 55 patients présentèrent au moins une manifestation pulmonaire nécessitant une hospitalisation. L'incidence était donc estimée à 9,4% sur 11 ans de suivi.

b) Proportions relatives des évènements pulmonaires en fonction de leur type

Les évènements pulmonaires étaient au nombre de 113 au total, dont 70 pneumopathies infectieuses (61,9%), 27 pneumopathies interstitielles diffuses (23,9%), 10 épanchements pleuraux (8,8%) et 6 hypertensions pulmonaires (5,3%) (cf. Figure 5).



Proportions relatives des évènements pulmonaires (%)

Figure 5 : Diagramme en secteurs des évènements pulmonaires survenant chez les patients myélodysplasiques.
(PNP : pneumopathies)

Dans 36 des 70 cas de pneumopathies infectieuses (51,4%) le pathogène était indéterminé (cf. **Figure 6**). Pour 5 cas d'entre eux (7,1%) l'étiologie infectieuse initialement retenue apparaissait douteuse à la lecture rétrospective du dossier et devant son évolution. Un diagnostic de pneumopathie organisée était suspecté pour ces cas. Lorsque le pathogène était mis en évidence, il s'agissait majoritairement d'infections bactériennes (n=26 soit 37,1%). Nous retrouvons par ailleurs 6 infections fongiques (8,6%), 1 cas d'infection à mycobactérie (1,4%) et 1 cas d'infection virale identifiée (1,4%). Les pathogènes sont détaillés dans le **Tableau 7**.

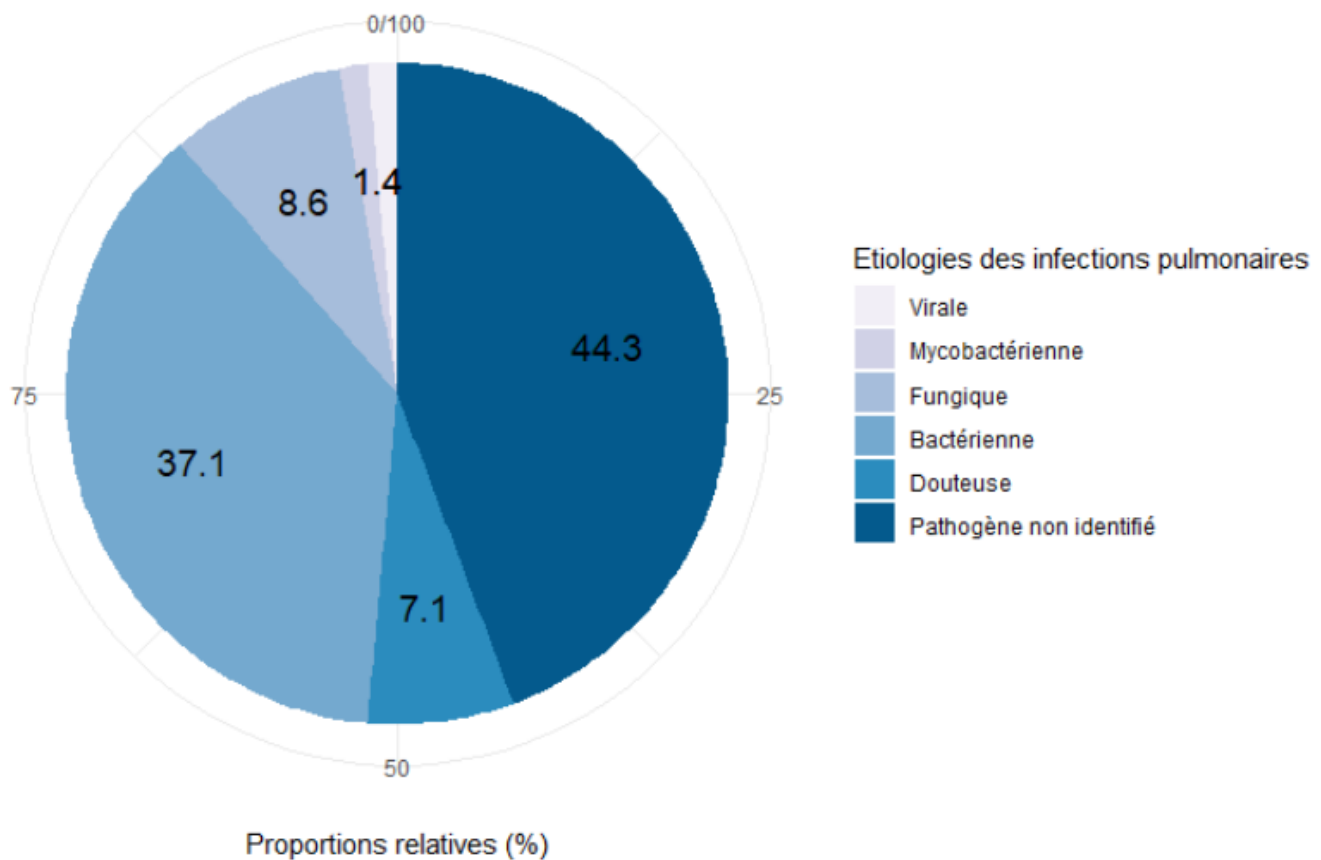


Figure 6 : Diagramme en secteurs des étiologies des infections pulmonaires associées aux patients myélodysplasiques.

Tableau 7 : Détails des pathogènes identifiés au cours des pneumopathies infectieuses survenues chez les patients myélodysplasiques.

Bactéries¹			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	<i>Hafnia alvei</i>	1
<i>Streptococcus A</i> bêta-hémolytique	1	<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Streptococcus</i> alpha-hémolytique	1	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	<i>Citrobacter</i>	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	<i>S. alpha-hémolytique / S. hominis</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	<i>S. aureus / Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	<i>S. aureus / Klebsiella oxytoca</i>	1
Fungi			
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	3	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1
<i>Candida glabrata</i>	1	<i>Aspergillus sp</i>	1
Mycobactéries		Virus	
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1	Epstein-Barr Virus	1

¹ : pour trois pneumopathies infectieuses, il était fait état d'une antibiothérapie bactérienne documentée sans que le germe en cause ne soit retrouvé à la consultation du dossier.

Concernant les pneumopathies non infectieuses, nous distinguons :

- les pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) (n=6), parmi lesquelles étaient retrouvées des formes avec une composante fibrosante diffuse (n=4) ou focale (n=3) ;
- les pneumopathies organisées cryptogéniques (POC) (n=4) ;
- les bronchiolites oblitérantes (n=3) ;
- les protéinoses alvéolaires pulmonaires (PAP) (n=1) ;
- les dommages alvéolaires diffus (n=1).

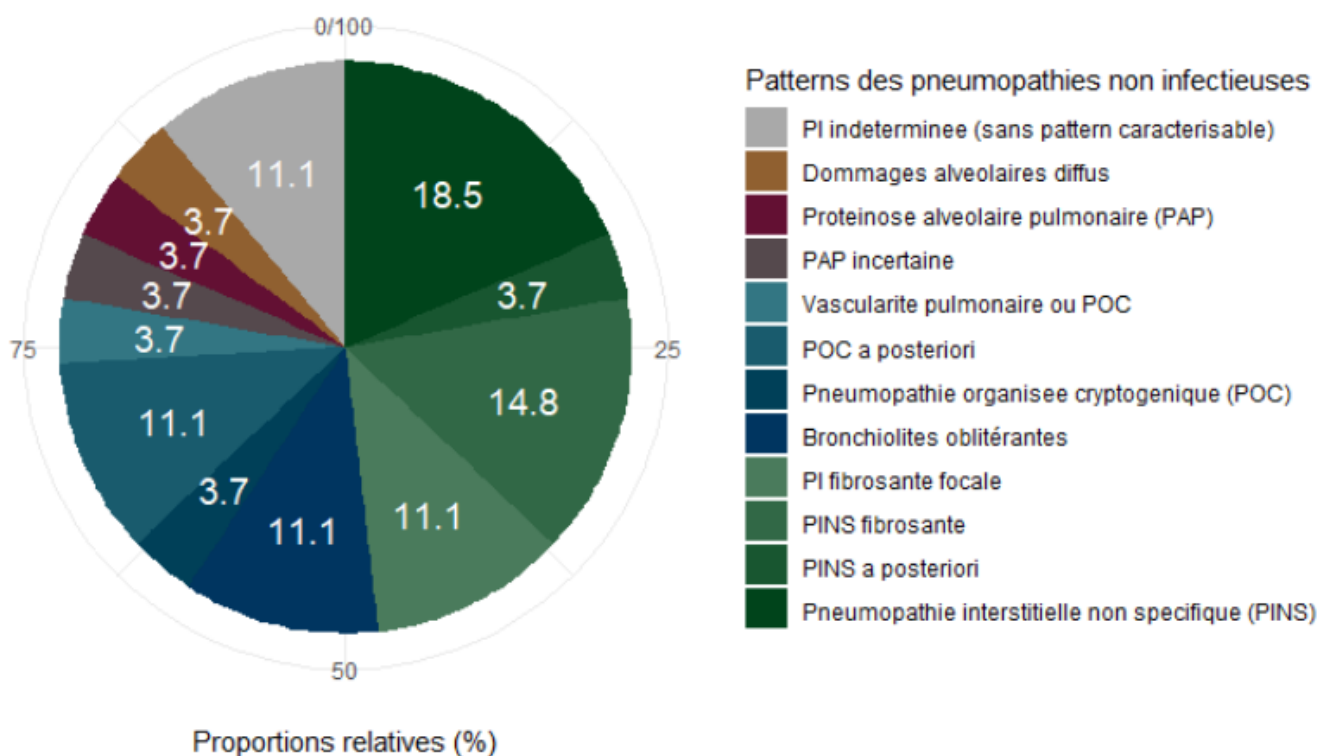


Figure 8 : Diagramme en secteurs des pneumopathies non infectieuses survenues chez les patients myélodysplasiques.

Il était également retrouvé un cas dont les données ne permettaient pas a posteriori de distinguer une vascularite pulmonaire ou une POC (n=1) et un cas dont les coupes scanographiques et l'histoire clinique étaient évocatrices d'une PAP mais sans confirmation par

coloration à l'acide périodique de Schiff (non réalisé) au lavage bronchoalvéolaire (n=1). Enfin 3 cas présentaient une pneumopathie interstitielle sans pattern caractérisable sur les seules données des dossiers médicaux (cf. Figure 8).

Concernant les 7 pneumopathies avec une composante fibrosante, 4 patients n'avaient pas d'auto-anticorps (en particulier sclérodermique) au bilan immunologique, 2 avaient des anticorps anti nucléaires positifs mais sans spécificité et un avec un DOT myosite faiblement positif anti-SRP mais non significatif.

Concernant les 10 épanchements pleuraux, ils comportaient 4 pleurésies exsudatives organisées chroniques, 2 cas de plaques pleurales calcifiées avec épanchement exsudatif, un exsudat lymphocytaire, un transsudat lymphocytaire, un transsudat et une pleurésie purulente à *Escherichia coli*.

Concernant l'hypertension pulmonaire (HTP), ils incluait 4 HTP précapillaire du groupe V, 1 HTP précapillaire du groupe III et 1 HTP avec une composante pré et postcapillaire).

L'historiogramme de la cohorte est représenté par la Figure 9, dévoilant le suivi de chaque patient avec les différents évènements pulmonaires au cours du temps.

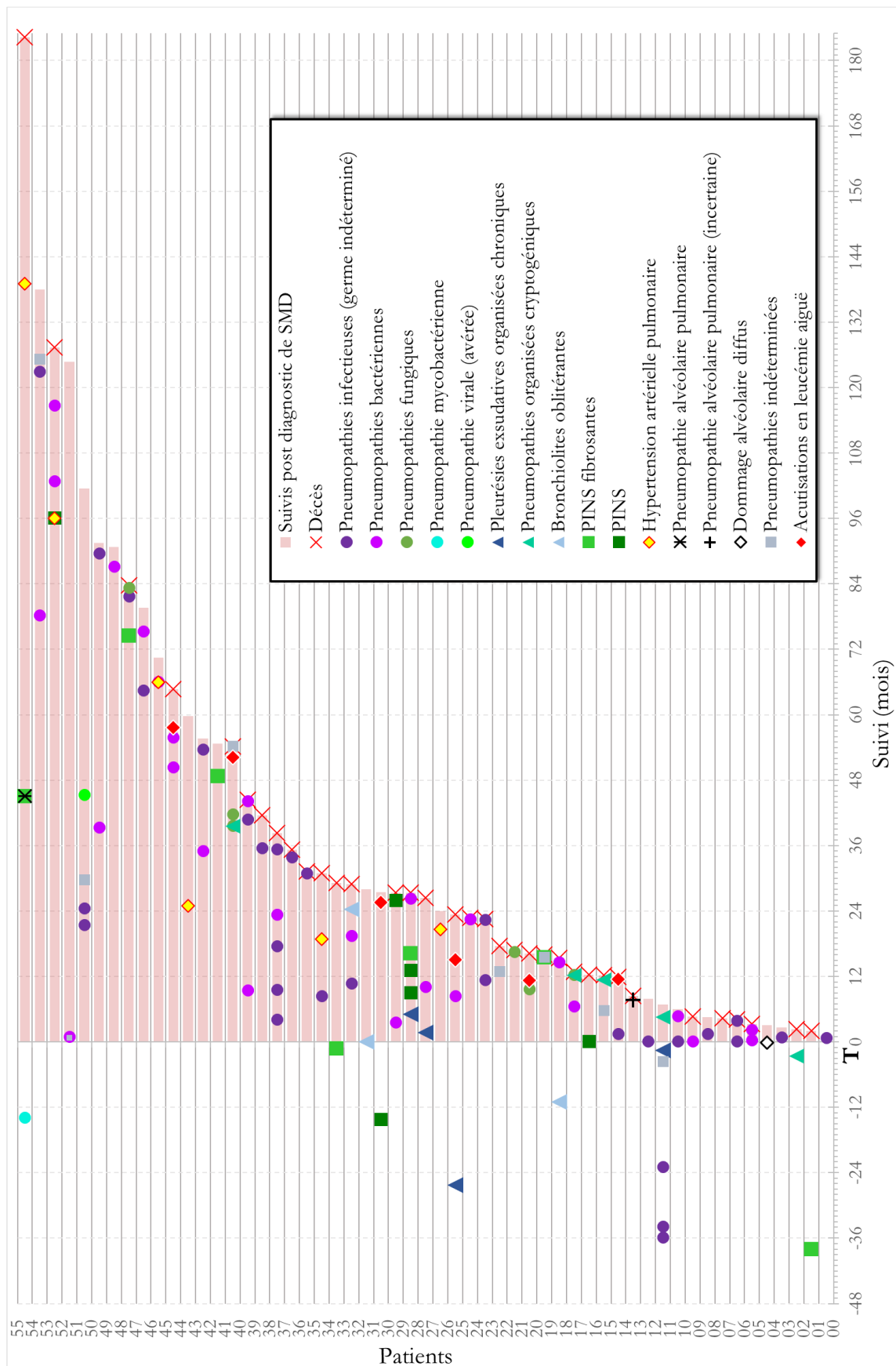


Figure 9 : Historiogramme de la cohorte : chronologie des événements pulmonaires chez les patients myélodysplasiques.

T₀ correspond à la date de diagnostic de SMD.

3. Constitution des groupes d'analyses

L'objectif secondaire de l'étude était de rechercher des différences de survies selon les types évènements pulmonaires. Pour ce faire, nous avons constitué des groupes de comparaison selon un rapprochement physiopathologique.

Les groupes étaient les suivants :

- Groupe A « Infectieux » : constitué des pneumopathies infectieuses (à l'exception des 5 cas douteux) ainsi que de la pleurésie purulente (soit 66 évènements pulmonaires cumulés (58%)).
- Groupe B « POC » : constitué des pneumopathies organisées cryptogéniques, des bronchiolites oblitérantes et des pleurésies exsudatives organisées chroniques (soit 12 évènements pulmonaires cumulés (11%)).
- Groupe C « PINS » : constitué des pneumopathies interstitielles non spécifiques avec ou non composante fibrosante (soit 13 évènements pulmonaires cumulés (11%)).

Les autres évènements pulmonaires (par exemple une seule PAP certaine ou 6 hypertensions pulmonaires) étaient d'effectifs trop faibles au sein de la cohorte pour permettre une analyse statistique en sous-groupes.

4. Analyses de survie

a) Données de survie de la cohorte

Trente-cinq des patients inclus (64%) sont décédés au cours de la période d'étude (12 ans et 8 mois). L'âge médian de décès était de 79 ans (72-85)[32-93]. La fonction de survie de

Kaplan-Meier post diagnostic de SMD est présentée en Figure 10. D'après celle-ci la médiane de survie (ou censure à droite) était de 29 mois (16-127)[1-184].

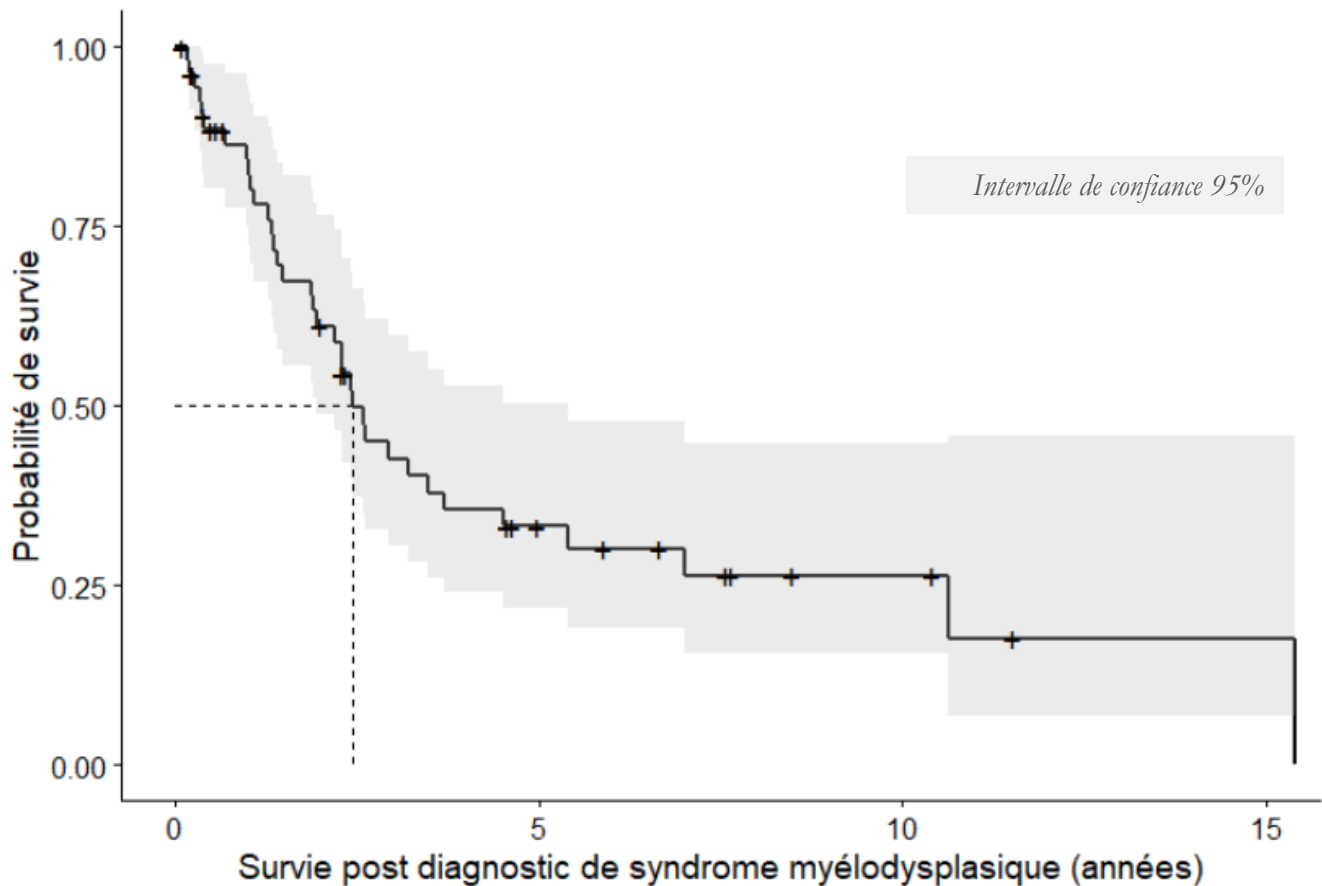


Figure 10 : Fonction de survie (Kaplan-Meier) post diagnostic de syndrome myélodysplasique de nos 55 patients.

Une acutisation en LAM était survenue chez 6 patients (11%) après un délai de 20 mois (11-45)[11-52]. Elle était très significativement prédictive de la survenue d'un décès ($p < 0,001$). Cinq patients sont décédés au cours du suivi, avec une survie médiane post LAM de 5 mois (2-7)[<1-8]. Un patient était toujours vivant 2 mois après le diagnostic (en date de clôture de l'étude).

La survie médiane post diagnostic des évènements pulmonaires (tous types) était de 10 mois (1-22)[0-198].

b) Analyses univariées de la survie post diagnostic de SMD

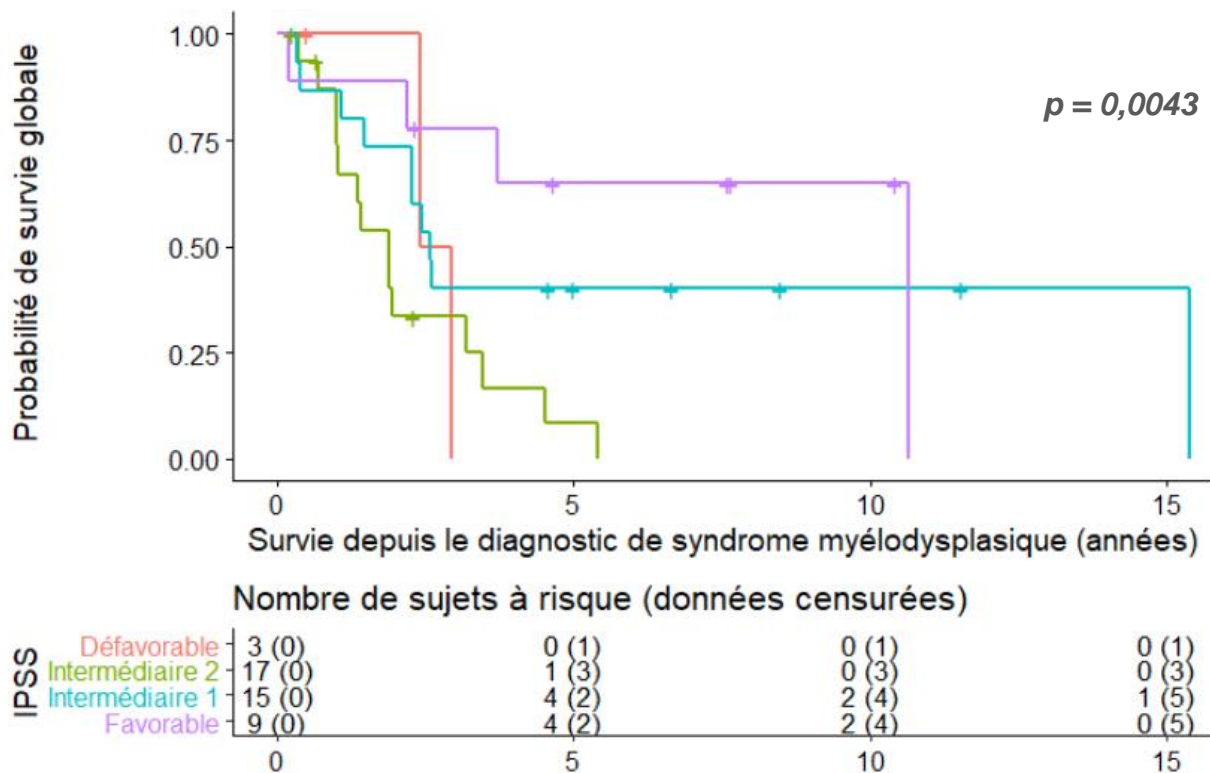


Figure 11 : Fonctions de survie (Kaplan-Meier) post SMD selon le score pronostic IPSS.

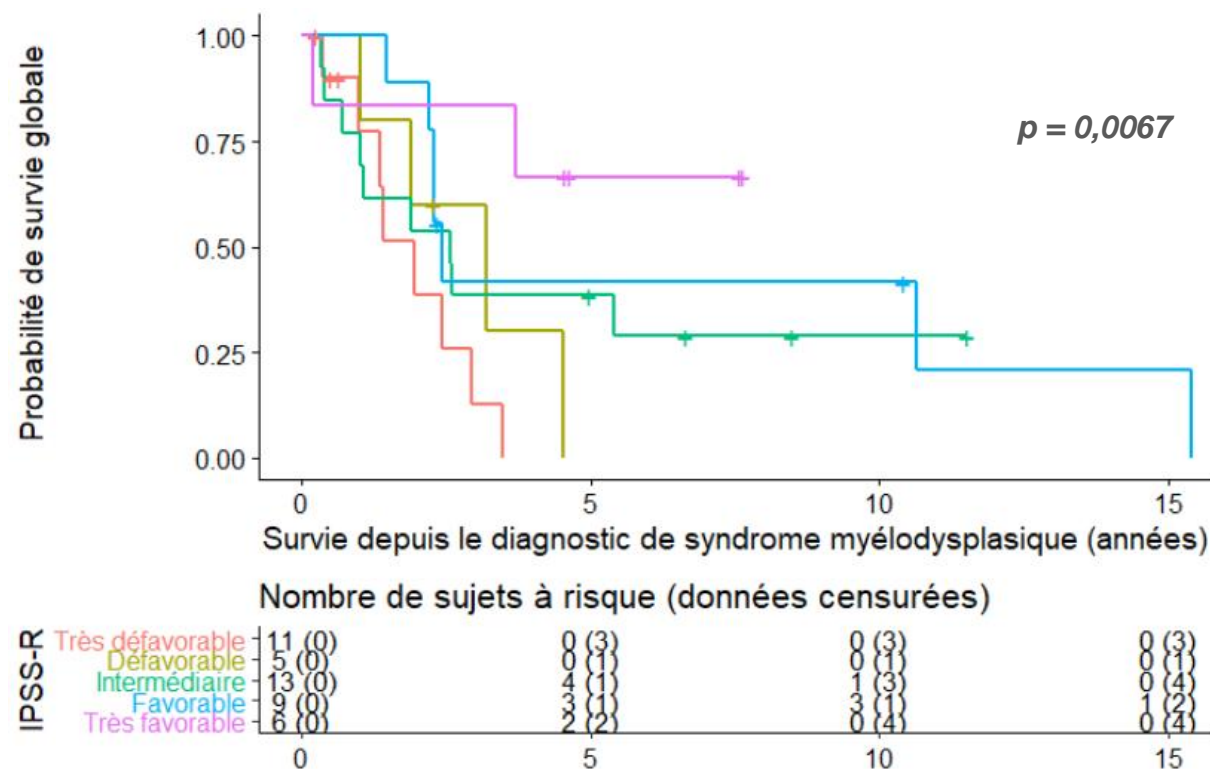


Figure 12 : Fonctions de survie (Kaplan-Meier) post SMD selon le score pronostic IPSS-R.

La survie post diagnostic de SMD était significativement influencée par les scores IPSS ($p < 0,01$) (cf. Figure 11), IPSS-R ($p < 0,01$) (cf. Figure 12), et les comorbidités. Le genre féminin avait tendance à être un facteur protecteur ($p < 0,05$) (cf. Tableau 13).

Tableau 13 : Synthèse des analyses univariées des facteurs prédictifs de la survie post diagnostic de SMD.

Paramètres	<i>p</i> value
Age au diagnostic de SMD	0,08
Sexe	0,05
Tabagisme ¹	0,84
Centre d'inclusion	0,11
SMD primaire versus secondaire	0,29
IPSS	< 0,01
IPSS-R	< 0,01
Indice de Charlson modifié ajusté sur l'âge ²	0,85
CIRS-G³	0,02
ACE-27	< 0,01
Pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire associée	0,37

SMD : syndrome myélodysplasique ; IPSS : index pronostique international initial ; IPSS-R : index pronostique international révisé ; CIRS-G : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics ; ACE-27 : Adult Comorbidity Evaluation-27

¹ : analyse catégorielle absence versus sévère depuis au moins 3 ans versus actif ; ² : selon Bannay *et al.* 2016 Med. Care (28), analyse catégorielle <5 versus ≥5 ; ³ analyse catégorielle ≤6 versus >6.

c) Analyses de la survie post complications pulmonaires

Le Tableau 14 présente les temps de suivi cumulés de la cohorte, standardisés en unité « patients/mois », pour les trois groupes d'évènements pulmonaires (A : Infectieux, B : POC et C :PINS). Dans la population de patients myélodysplasiques avec complications pulmonaires, le diagnostic d'une première pneumopathie infectieuse (groupe A), d'une atteinte organisée (groupe B) ou d'une PINS étaient semblablement prédictifs d'une diminution de survie post évènement à tout moment du suivi (cf. Tableau 14). La récurrence d'au moins une pneumopathie infectieuse avec hospitalisation majorait ce risque.

Tableau 14 : Comparaison des effets prédictifs sur la survie des trois principaux groupes d'évènements pulmonaires (Infectieux, POC, PINS) selon un modèle de Cox temps-dépendant multivarié.

Evènements pulmonaires	Patients/mois	Décès (n)	HR	[IC 95% HR]
Groupe A « Infectieux » :				
1 évènement	14644	15	5,6	[2,2 – 14,3]
≥ 2 évènements	5471	11	8,6	[2,8 – 26,3]
Non	43421	9		
Groupe B « POC »				
Oui	2991	6	4,5	[1,7 – 12,0]
Non	60545	29		
Groupe C « PINS »				
Oui	6655	7	5,8	[1,6 – 20,9]
Non	56881	28		

HR : hazard ratio ajusté sur le score IPSS-R ; IC 95% HR : intervalle de confiance à 95% de l'hazard ratio ; POC : type pneumopathies organisées cryptogéniques ; PINS : type pneumopathies interstitielles non spécifiques.

5. Evènements pulmonaires et éventuelle iatrogénie

Lors du recueil de données, il était mis en évidence qu'une des PINS fibrosante focale était survenue chez un patient sous méthotrexate, débuté au moins un an auparavant. Un second patient avec une LMMC était traité par hydroxyurée. Il était survenu durant son suivi un épisode de POC et une pleurésie exsudative organisée chronique. Enfin un cas de PINS, un cas de POC et le cas de vascularite pulmonaire ou POC étaient apparus sous azacitidine.

DISCUSSION

A notre connaissance, ce travail constitue la première étude rétrospective multicentrique étudiant l'incidence des événements pulmonaires (dans leur ensemble : infectieux et non infectieux) survenant dans la population atteinte de SMD, et décrivant les proportions et leurs effets relatifs sur la survie des patients.

1. Les caractéristiques générales des patients myélodysplasiques avec manifestations pulmonaires sont semblables à celles de la population myélodysplasique globale

Notre cohorte apparaît représentative des syndromes myélodysplasiques en général. L'âge médian de 77 ans est cohérent avec l'incidence croissante de la maladie après 50 ans (4–6,31). Le sexe ratio à prédominance masculine est attendu bien que généralement plus faible (en particulier pour le groupe de patients provenant du GHICL) (4). La distribution des types de SMD/SMP est globalement concordante avec les précédentes cohortes, cependant nous remarquons une tendance à la surreprésentation des atteintes multi-lignées (aux dépens des uni-lignées) et des SMD avec excès de blastes, comme pour les cohortes de SMD associées avec manifestations systémiques auto-immunes ou auto-inflammatoires (11). Quinze pourcents des SMD sont classiquement décrits comme secondaires à un facteur environnemental ou toxique (31). La répartition des scores IPSS est également similaire à celle de l'article princeps du score pronostic (8). Enfin on retrouve dans la littérature entre 15% et 33% des SMD présentant une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire associée, ce qui est concordant

avec notre proportion (1,32,12). Notre cohorte apparaît donc comme un échantillon représentatif. Cette représentativité a été permise par le caractère multicentrique de l'étude. En effet, les trois centres d'inclusion ont un recrutement varié contrant l'effet centre de chacun. Le CHU de Lille est un centre régional de référence de médecine interne avec une forte valence de maladies auto-immunes, le CH d'Armentières a un recrutement plus rural et le GHICL un recrutement plus citadin. Néanmoins le caractère rétrospectif de ce travail ne permet pas l'affranchissement complet des biais de sélection et d'information.

En somme, ce caractère représentatif de la cohorte signifie également que les patients myélodysplasiques atteints de manifestations pulmonaires au cours de leur histoire de la maladie ne forment pas une sous-population particulière, tout du moins clinique, des SMD. Et cela reste le cas si on se focalise sur les pneumopathies interstitielles non infectieuses (22).

2. Incidence estimée des complications pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques

La survenue d'une pneumopathie chez un patient ayant une hémopathie maligne est un événement fréquent pourvoyeur d'une morbidité et mortalité importantes (18). Plus de la moitié de ces patients développeraient une complication pulmonaire sur la durée totale de leur suivi (20). Dans notre étude, l'incidence des manifestations pulmonaires chez un patient myélodysplasique était estimée à 9,4% sur 11 ans de suivi. Cependant il s'agit d'une estimation basse, puisqu'elle ne répertorie que celles survenant en hospitalisation et dans nos centres d'inclusion. Et bien que la période de suivi soit longue elle n'était pas complète pour un tiers des patients.

3. Diversité des manifestations pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques

a) Pneumopathies infectieuses

Les SMD sont des pathologies chroniques et généralement immunodépressives par l'atteinte des lignées leucocytaires. Ainsi il est communément considéré qu'ils constituent un facteur de risque infectieux. Jusqu'à 60% des patients atteints de neutropénie (quel qu'en soit la cause) développeraient un infiltrat pulmonaire à un moment quelconque de leur suivi (33). En pratique courante, la plupart des pneumopathies des SMD sont donc attribuées à des causes infectieuses (19). Néanmoins, il est estimé par certains qu'un quart à la moitié des infiltrats pulmonaires, chez des patients immunodéprimés (non spécifiquement myélodysplasiques) ou avec une néoplasie, correspondraient à une cause non infectieuse (34).

Nos résultats confortent cette estimation puisque les pneumopathies infectieuses ne représentent au maximum que 70/113 (61,9%) des évènements pulmonaires. De plus, cette proportion est probablement surévaluée car 5 pneumopathies infectieuses initialement retenues dans le dossier médical, apparaissaient douteuses à la lumière de leurs évolutions clinico-radiologiques et pourraient en réalité correspondre à des pneumopathies organisées (anciennement dénommées BOOP) méconnues. Pour plus de la moitié des pneumonies, aucun germe n'a été identifié et donc une partie d'entre elles pourrait correspondre à un diagnostic par excès. Néanmoins, notre recrutement est purement hospitalier, les pneumopathies infectieuses ambulatoires et de fait moins sévères n'ont pas été évaluées.

b) Pneumopathies non infectieuses

Parmi la cohorte étudiée près de 27 évènements pulmonaires (24%) sont des pneumopathies non infectieuses. Ces pneumopathies ont été peu évaluées d'après les données

de la littérature en dehors de rapport de cas ou de séries de cas. Une analyse rétrospective de la Mayo Clinic, qui a étudié une population de 827 patients myélodysplasiques, constatait 18 (2%) pneumopathies interstitielles diffuses dont 10 probables et 8 certaines. Elles se composaient de 44% de PINS dont la moitié fibrosante et 22% de BOOP (22). Nous confirmons cette répartition relative des patterns avec 13 PINS (48%) dont 7 fibrosantes, versus 8 pneumopathies organisées ou bronchiolites oblitérantes (30%). En revanche, l'étude de la Mayo Clinic constatait une surreprésentation des délétions 5q avec 6 patients sur 14 dont la cytogénétique était connue (22), ce qui n'est pas le cas dans nos observations avec seulement 2 patients « del(5q) » avec une pneumopathie non infectieuse (une donnée manquante).

Les pneumopathies organisées correspondent à une pathologie inflammatoire du parenchyme pulmonaire distale (cf. **Figure 15**). On distingue les formes dites cryptogéniques des formes secondaires à une autre pathologie (35). Les étiologies secondaires sont variées. Parmi elles se retrouvent les hémopathies malignes mais dans lesquelles les SMD sont très souvent non cités contrairement aux lymphomes et leucémies aiguës (36–39). Pourtant pour appuyer nos résultats (11 pneumopathies organisées ou apparentées), des séries de cas de pneumopathies organisées secondaires aux SMD sont décrits (40–50) dont le premier date de 1990 (51). Du point de vue physiopathologique, dans cette atteinte pulmonaire, ce sont des cellules inflammatoires qui infiltrent l'interstitium alvéolaire après une lésion endothéliale primitive quelconque (37). Dès lors que les lignées leucocytaires neutrophiliques et éosinophiliques sont dysplasiques dans les SMD, ceux-ci représentent une potentielle étiologie de pneumopathies organisées.

Par ailleurs, le syndrome de Sweet est un autre argument fort pour une association causale entre SMD et pneumopathie organisée. En effet, la forme dite maligne (en opposition à la forme idiopathique) du syndrome de Sweet est connue comme un syndrome paranéoplasique,

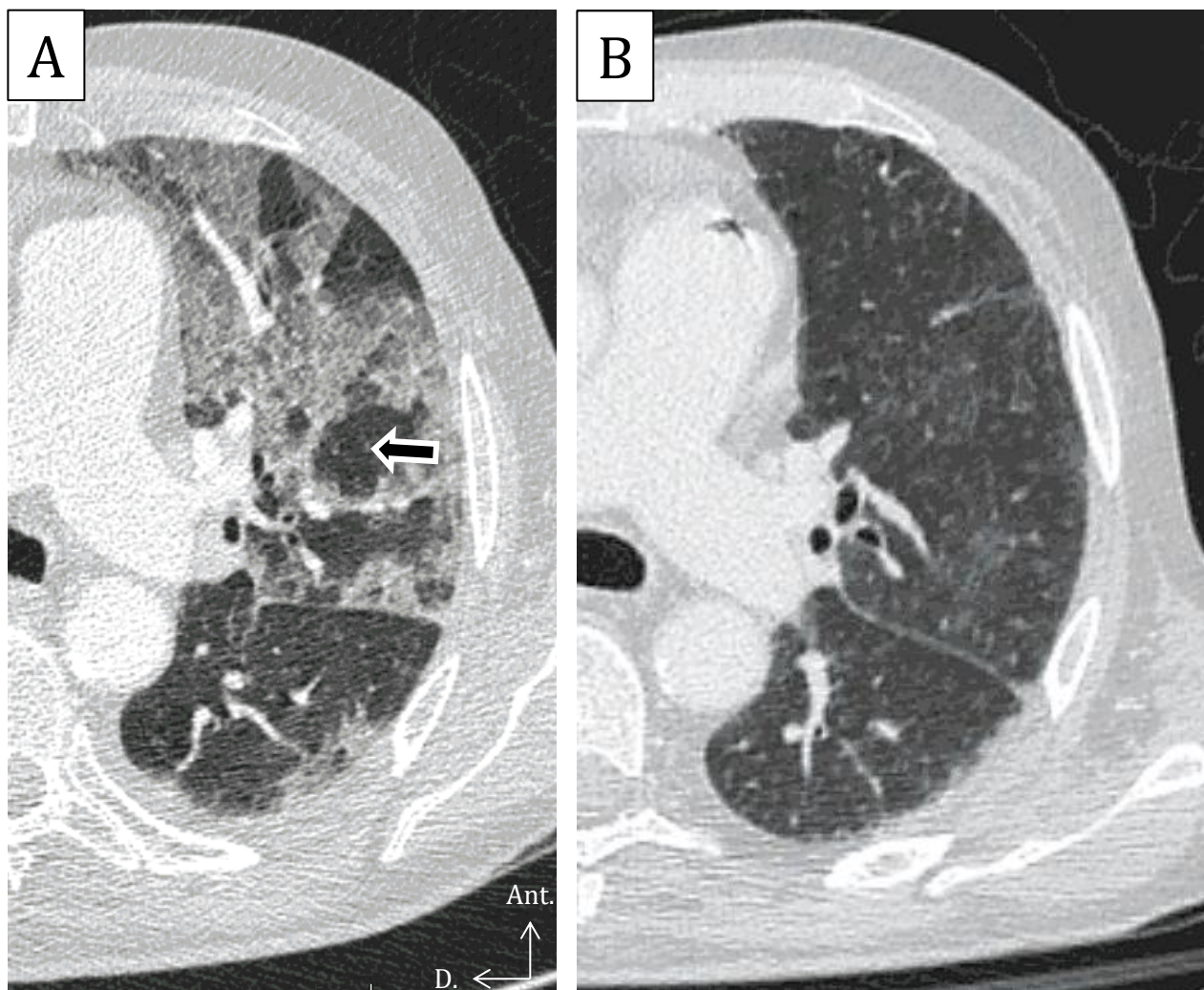


Figure 15 : Scanner thoracique injecté, au temps artériel pulmonaire, d'une pneumopathie organisée lobaire supérieure gauche secondaire à un SMD.

A/ Scanner à J0 : infiltrats en verre dépoli disséminés confluents au niveau du champ pulmonaire supérieur gauche, possible signe de l'atoll (flèche noire). B/ Scanner à J27 du même patient : régression des infiltrats en verre dépoli du lobe pulmonaire supérieur gauche

et plus particulièrement chez des patients ayant une hémopathie myéloïde (la dermatose peut précéder, suivre ou accompagner le diagnostic d'hémopathie) (52–54,49). Il s'agit d'une dermatose neutrophilique, le polynucléaire neutrophile étant la cellule pathologique centrale de cette entité. Or le syndrome de Sweet associe fréquemment à l'atteinte cutanée, une pneumopathie organisée secondaire (53,55–61). L'atteinte pulmonaire constitue parmi les plus fréquentes et les mieux étudiées des expressions de l'infiltration neutrophilique systémique. Elle est majoritairement contemporaine de la dermatose, mais certaines sont inaugurales donc isolées (62). D'autre part, une forme histologique particulière appelée le syndrome de Sweet

histiocytoïde par certains auteurs (62), ou *myelodysplasia cutis* par d'autres (63) fut individualisée. Dans cette forme, l'infiltrat dermique est majoritairement composé de cellules mononucléées exprimant en immunohistochimie la myéloperoxydase, indiquant une origine myéloïde, et des lymphocytes CD3+. Cette forme de syndrome de Sweet traduit une myélodysplasie cutanée. Etant donné l'existence de syndromes de Sweet purement cutanés et des *myelodysplasia cutis*, il est possible d'envisager des « syndromes de Sweet » purement pulmonaires associés aux SMD ou « pneumopathie organisée myélodysplasique ».

De plus, les profils de signatures des cytokines de patients myélodysplasiques confirment des niveaux plus élevés notamment de TNF- α , IFN- γ , TGF- β , IL-6, et IL-18 (64). De la même manière, les sujets touchés par une pathologie interstitielle pulmonaire se sont avérés avoir des taux sériques plus élevés d'IL-6 (65), de TNF- α (66), TGF- β (67), IFN- γ (68) et d'autres cytokines inflammatoires. La corrélation des pneumopathies interstitielles avec les SMD pourrait donc avoir pour origine une dérégulation immunitaire (22). Par ailleurs, les patients myélodysplasiques ont des taux plus élevés de G-CSF (64). Or les pneumopathies organisées secondaires au syndrome de Sweet médicamenteux surviennent le plus souvent après un traitement par G-CSF (52).

En outre, nous relevons un autre élément de corrélation. En effet, chez nos patients (comme dans d'autres rapports de cas) un parallélisme étroit d'évolution entre les pneumopathies interstitielles (cf. **Figure 16**) et les SMD est constaté (69). Devant l'ensemble de ces arguments nous proposons de classer et considérer les pneumopathies organisées chez des patients myélodysplasiques comme des pneumopathies organisées secondaires et non cryptogéniques.

Il est aussi parfois envisagé que les pneumopathies interstitielles soient causées par des vascularites leucocytoclasiques pulmonaires (15,70,59,71), associées à des pathologies systémiques auto-immunes ou auto-inflammatoires (37). L'atteinte pulmonaire ne constitue alors

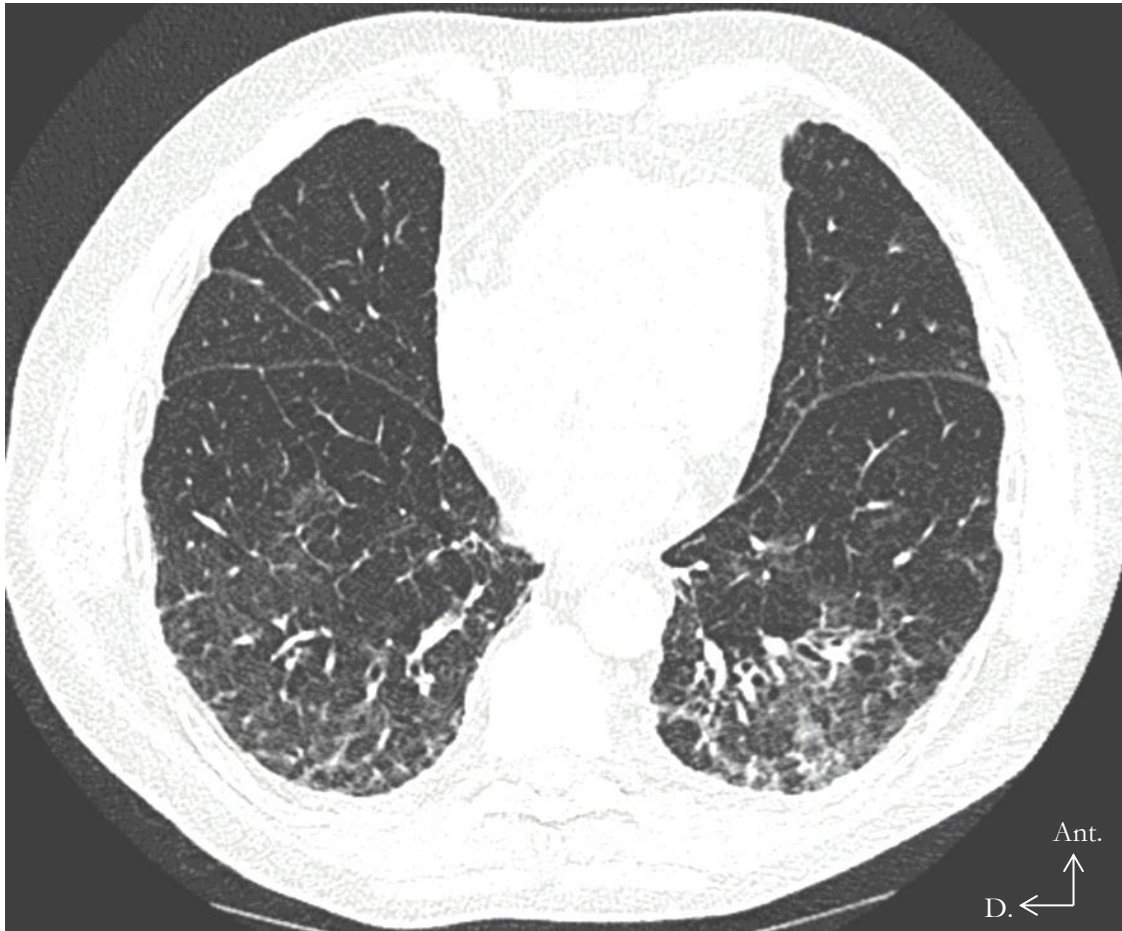


Figure 16 : Scanner thoracique injecté, au temps artériel pulmonaire, d'une pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) associée à un SMD.

PINS évoluant progressivement et de manière coordonnée avec le SMD, depuis plus de trois ans. Infiltrats réticulaires des lobes inférieurs avec atelectasies lamellaires.

qu'une partie de la vascularite systémique, elle-même corrélée au SMD. Dans notre cohorte, cette atteinte vascularitique était fortement envisagée pour une manifestation pulmonaire survenue chez le patient n°41 qui avait par ailleurs comme antécédent une vascularite urticarienne sévère (avec une amputation des membres inférieurs).

Nous retrouvons dans notre étude, comme autre pneumopathie non infectieuse une PAP. Une autre est fortement suspectée mais la coloration à l'acide périodique de Schiff n'avait pas été réalisée. La PAP est une pathologie rare se caractérisant par l'accumulation alvéolaire de composants du surfactant. Les PAP auto-immunes (anticorps sériques anti G-CSF) représentent 90% des PAP (72,73). Les autres sont secondaires (8%) ou héréditaires (2%).

Parmi les PAP secondaires, plus des trois-quarts sont causées par un SMD soit 6% des PAP au total (72,73) et celles-ci sont décrites comme de mauvais pronostic (74–77). Elles seraient la conséquence d'une incapacité fonctionnelle ou quantitative des macrophages alvéolaires d'assurer la clairance du surfactant (72,73,78). Les anomalies du chromosome 8 seraient fréquentes dans ce cas, bien que ce ne soit pas le cas pour nos deux patients (79,73,80).

Une haploinsuffisance de GATA2 a été décrite comme une étiologie possible de SMD et de PAP secondaires (81,82). Lorsque les SMD ± PAP s'associent à des infections mycobactériennes, HPV disséminées (human papilloma virus) ou fongiques opportunistes, et à des cytopénies de monocytes, lymphocytes B et lymphocytes NK, ils constituent le MonoMAC syndrome (83). C'est le cas de notre patiente n°55 : SMD multi-lignées + PAP + pneumopathie à *Mycobacterium kansasii* + pneumopathie interstitielle fibrosante. Il s'y associe également une hypertension artérielle pulmonaire (84).

D'autres complications pulmonaires décrites au cours des syndromes myélodysplasiques dans la littérature ne sont pas retrouvées ici. Premièrement, il s'agit des très rares hématopoïèses extra-médullaires pulmonaires survenant notamment dans des contextes de compensation d'une myélofibrose. Il s'y associe souvent une fibrose pulmonaire et/ou une HTP (85–93). Deuxièmement, il s'agit des pneumopathies éosinophiliques, en particulier en cas de SMD avec prolifération clonale de polynucléaires éosinophiles (94,95,59). Enfin, la coexistence chez un individu (en particulier en cas d'histoire familiale similaire) d'une fibrose pulmonaire et d'une insuffisance médullaire doit faire évoquer une téloméropathie et rechercher des mutations par exemple de TERT ou TERC (96).

Notons que les pneumopathies interstitielles constituent un terrain prédisposant aux infections pulmonaires (18), notamment fongiques. Dans notre cohorte une PINS préexistait pour 4 infections fongiques sur 6. Néanmoins, dans une étude rétrospective de patients avec

hémopathies malignes, pour lesquels étaient cliniquement et radiologiquement suspectées 32 cas d'aspergillose pulmonaire invasive, Kim *et al.* ont montré qu'une biopsie pulmonaire redressait le diagnostic en faveur d'une pneumopathie organisée dans 7 cas (22%) (97). Cela conforte notre suspicion de sous-diagnostic des pneumopathies organisées secondaires aux SMD.

c) Pathologies pleurales

Neuf épanchements pleuraux non purulents sont survenus, soit 8% des évènements pulmonaires de la cohorte. Cette proportion relativement importante (pour rappel les décompensations cardiaques étaient exclus) ouvre une nouvelle perspective sur les complications pleurales des SMD qui sont très peu étudiées. En effet, bien que les épanchements pleuraux soient fréquemment associés aux lymphomes, ils ne sont que rarement évoqués dans la littérature pour les SMD (98,99).

Le lien de causalité entre les épanchements lymphocytaires (un cas d'exsudat et un cas de transsudat) et les SMD n'apparaît pas directement évident. Cependant, plusieurs études suggèrent que le système immunitaire des patients atteints de SMD est largement perturbé et potentiellement impliqué dans l'évolution de la maladie (1). On ne peut donc formellement exclure une corrélation entre les deux phénomènes, même si les patients ne présentaient pas de maladie auto-immune associée, surtout qu'aucune autre étiologie n'a été établie pour ces épanchements lymphocytaires.

En parallèle, 4 pleurésies exsudatives organisées chroniques sont également constatées chez 4 patients distincts. Il s'agit d'une prolifération mésothéliale pleurale bénigne, avec divers degrés d'hyperplasie réactive plus ou moins fibreuse, lorsque la plèvre est lésée (100–102). Les étiologies connues de ces pleurésies sont : les infections, les vasculopathies collagéniques, les infarctus pulmonaires, les pneumothorax, certains médicaments, les carcinomes pulmonaires sous pleuraux et les chirurgies/traumatismes thoraciques (101,102). Les SMD n'en font

actuellement pas partie. Pour deux de nos patients sur quatre, des pneumopathies infectieuses ou une pleurésie purulente avaient précédé la pleurésie exsudative organisée chronique. Les infections ne peuvent donc pas être exclues des étiologies pour ceux-ci. Néanmoins l'histoire clinique des deux autres patients ne retrouvaient pas de tels antécédents, et donc constitue un argument en faveur de l'origine myélodysplasique de ces pleurésies, de manière analogue aux pneumopathies organisées secondaires. De plus s'ajoutent deux cas de plaques pleurales calcifiées radiologiques avec épanchement exsudatif qui posent la question d'une évolution calcifiée d'une pleurésie exsudative organisée chronique. Toutefois, une origine environnementale reste probable (le territoire d'inclusion est une ancienne région minière), et ce d'autant plus que les diagnostics de plaques pleurales avec exsudats intervenaient précocement après le diagnostic de SMD chez ces patients.

d) Hypertension pulmonaire

Six HTP sont recensées dans cette étude (5% des évènements pulmonaires). L'HTP est une pathologie d'évolution initiale insidieuse et paucisymptomatique et particulièrement en cas d'association avec un SMD car la dyspnée peut être attribuée à l'anémie. Mais elle peut conduire à terme à une insuffisance cardiaque droite terminale. On distingue actuellement 5 groupes d'HTP qui s'associent à des pathologies diverses (103). Parmi ces dernières, l'HTP est déjà décrite dans les syndromes myéloprolifératifs essentiels (estimation > 40% des cas) (104,105). Cependant, très peu de données chez les patients atteints de SMD sont disponibles pour le moment. Il s'agit de trois rapports de cas (88,106) et d'une étude prospective récente qui retrouvait 3 HTP (pression artérielle pulmonaire systolique > 35 mmHg en échocardiographie trans thoracique) sur 36 patients (8%) après exclusion de 4 cas de pathologies pulmonaires et des insuffisances cardiaques gauches (107). A noter que dans notre cohorte les cas d'HTP n'étaient pas en lien avec des formes de SMD/SMP. Le lien de causalité entre SMD et HTP n'est pas clairement établi, mais la dysplasie plaquettaire, les mégacaryocytes circulants, les

cytokines (TGF- β), l'infiltration pulmonaires par les cellules hématoïétiques (hématoïèse extra-médullaire) et des facteurs vasculaires sont évoqués comme pouvant jouer un rôle (19,88,106). Pour un patient ici (n°55), un déficit en GATA2 fut mis en évidence en biologie moléculaire (cf. ci-dessus).

4. Les manifestations pulmonaires de notre cohorte ne sont pas iatrogènes

Quid de l'iatrogénie ? Plusieurs traitements sont connus ou suspectés d'être un facteur d'apparition de pneumopathies interstitielles. Un des patients de l'étude a présenté une PINS fibrosante focale alors qu'il était traité depuis au moins un an par méthotrexate. Plusieurs études et la pharmacovigilance ont établi que la fibrose pulmonaire et les PINS sont un effet indésirable possible du méthotrexate et un motif d'interruption du traitement (108). Dans notre cas de PINS fibrosante, un effet iatrogène n'est donc pas exclu.

Concernant l'hydroxyurée, Pneumotox (23) référence les pleurésies et pneumopathies organisées comme des effets indésirables possibles. Néanmoins cette hypothèse d'iatrogénie doit être relativisée. D'une part, dans notre cohorte, puisque pour le cas qui a présenté la pleurésie et la pneumopathie organisée, ces deux évènements se produisirent respectivement 23 mois et 29 mois après l'arrêt de l'hydroxyurée. D'autre part dans la littérature, car un seul cas par atteinte a été publié. Le premier attribue un épanchement pleural bilatéral à l'hydroxyurée chez un patient avec une polyglobulie essentielle mais manque nettement d'arguments d'imputabilité (109). Concernant le second cas, il lui attribue une pneumonie organisée, mais souffre également de biais de confusion (110). Premièrement, l'hydroxyurée était concomitante à un traitement par IFN- α et par cytarabine qui sont eux même référencés comme possibles

causes de pneumopathies organisées. En outre, ce traitement avait été débuté pour traiter une leucémie myéloïde chronique dont on peut discuter l'imputabilité également.

Enfin, quelques rapports de cas décrivent différents types de complications pulmonaires (POC, PINS, pleurésie, autres pneumopathies interstitielles diffuses) qui seraient induites par l'azacitidine (111–121). Mais les indications de ce traitement hypométhylant sont les SMD (en particulier en cas d'aggravation de la pathologie), les LMMC et les LAM. Or toutes ces pathologies peuvent elles-mêmes et indépendamment de l'azacitidine être associées à des pleuro-pneumopathies interstitielles non infectieuses multiples, caractéristique soutenue par les données de notre étude pour les SMD. Bien qu'un rôle du traitement hypométhylant ne puisse être formellement exclu actuellement, l'imputabilité de ce traitement semble avoir été portée par méconnaissance des pneumopathies interstitielles associées aux SMD qui sont jusqu'à présent peu étudiées. De façon similaire, le G-CSF avait été incriminé pour des toxicités pulmonaires, mais Azoulay *et al.* montrèrent par une revue rigoureuse que seuls deux cas publiés pouvaient être liés au G-CSF, et que les autres cas suggèrent que le G-CSF peut augmenter la toxicité pulmonaire d'autres médicaments ou d'autres pathologies via son effet activateur sur les neutrophiles (122). Dans notre étude, aucun patient n'est traité par G-CSF.

En somme, la recherche d'éléments iatrogéniques éventuels constitue une qualité méthodologique importante de ce travail. En dehors de la participation possible du méthotrexate pour un cas de PINS fibrosante, il n'est pas retrouvé d'argument empirique solide en faveur d'autres iatrogénies.

5. La survie de notre cohorte est similaire à la survie générale des syndromes myélodysplasiques

La survie médiane de notre cohorte selon la fonction de Kaplan-Meier était de 29 mois. Cette survie est donc superposable à celle des grandes cohortes de la littérature (4). Les

patients myélodysplasiques présentant des complications pulmonaires ne semblent donc pas constituer une sous-catégorie de SMD avec un surrisque de décès. Néanmoins les complications pulmonaires sont des évènements conséquents dans l'histoire de la maladie. La survie médiane post complication pulmonaire (toutes confondues) n'est seulement que de 10 mois. Ces complications sont donc soit des facteurs précipitants du décès, soit un marqueur de l'aggravation du SMD sous-jacent. Le caractère rétrospectif de l'étude doit tout de même être gardé à l'esprit comme source de biais potentiels si le début ou la fin du suivi du patient n'ont pas été effectués dans nos centres d'inclusion.

Les critères d'inclusion de notre étude ne permettaient pas de déterminer la taille de ce facteur de risque de décès par rapport à la population SMD globale. Cependant, quel était l'effet sur la survie de chaque type de complications par rapport aux autres ? Nous montrons par un modèle de Cox temps-dépendant que le diagnostic d'une première complication pulmonaire infectieuse était similairement prédictif d'un décès (HR = 5,6), que le diagnostic d'une complication du groupe B (type POC) (HR = 4,5), ou que le diagnostic d'une complication du groupe C (type PINS) (HR = 5,8). Cela à tout temps t du diagnostic, de chaque complication au cours du suivi. Il convient cependant d'envisager que l'effet des complications des groupes B et C puisse avoir été sous-estimé par notre modèle du fait d'un plus faible effectif par rapport aux complications infectieuses. Nous remarquons également un logique effet cumulatif, puisque le diagnostic d'au moins une deuxième pneumopathie infectieuse majorait l'HR à 8,6 versus 5,6. Enfin il faut rappeler que notre étude portait sur les informations du dossier médical hospitalier. Ainsi les complications infectieuses connues n'étaient que celles motivant une hospitalisation ou survenant en hospitalisation, et donc présentant un critère de gravité par rapport à des pneumopathies ambulatoires.

Concernant les autres facteurs de risque de décès analysés, les scores pronostics IPSS et IPSS-R, et l'acutisation en LAM avaient logiquement (4–6) un effet significatif sur la survie de nos patients. Bien que nous manquons probablement de puissance pour mettre en évidence

l'effet du genre [le sexe féminin est connu comme un faible effet protecteur (4)] et de l'âge au diagnostic [la survie diminue avec l'âge au diagnostic (3–6)], nous trouvons une tendance pour ces deux paramètres. La présence d'une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire associée n'avait pas d'effet sur la survie de notre cohorte. L'influence de ce paramètre sur la survie globale des SMD est discordante selon les études dans la littérature (1). Néanmoins, dans une série de 123 patients myélodysplasiques avec une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire associée versus 665 patients sans, les survies ne différaient pas (13). Enfin, nous trouvons un effet significatif des comorbidités sur la survie de notre cohorte, via le score ACE-27 et l'échelle CIRS-G. De précédentes études avaient montré un apport du score ACE-27 pour le pronostic de patients myélodysplasiques (3,30,123). En revanche, il n'est pas mis en évidence d'effet de l'indice de comorbidité de Charlson mis à jour. Cela est à rapprocher du fait qu'il intègre un ajustement sur l'âge dans son calcul (28) contrairement aux autres. Or l'âge au diagnostic n'est pas significativement prédictif de la survie ici.

6. Proposition d'une stratégie de prise en charge

Afin d'adapter au mieux le traitement (anti-infectieux, versus corticoïdes, versus traitement spécifique du SMD), il est essentiel de faire le diagnostic le plus précocement possible de ces différentes pneumopathies interstitielles diffuses (cf. Tableau 17). En effet, elles peuvent être difficiles à distinguer des pneumonies qui ont des présentations initiales semblables, car les symptômes (toux, dyspnée, fièvre), les signes cliniques (crépitants diffus ou en foyer) et les signes de la radiographie standard (foyer condensation, syndrome interstitiel, adénopathies médiastinales, etc.) sont aspécifiques (22). Dès lors, le scanner thoracique apparaît important et à réaliser rapidement. Celui-ci doit permettre de proposer et de hiérarchiser des hypothèses diagnostiques à confronter aux autres éléments médicaux (18). En effet, certaines anomalies

sont très évocatrices d'un diagnostic. Par exemple le signe de l'atoll ou les condensations fugaces et migratrices sont en faveur de diagnostic de POS ; les hypodensités négatives (graisseuses) au sein de zones de condensation en *crazy-paving* évoquent plutôt une PAP. Néanmoins, il n'est souvent pas possible d'établir un diagnostic scanographique étiologique certain. Des examens paracliniques plus invasifs sont alors nécessaires, en première ligne desquels se place la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire ciblé. Seul examen à permettre (i) une enquête infectieuse large (cultures dont des milieux spécifiques, panel respiratoire des PCR virales, recherches fongiques) pouvant aboutir à une identification microbiologique de certitude ; (ii) une cytologie pouvant conforter une pneumopathie non infectieuse (formule mixte pour les PINS versus prédominance de lymphocytes \pm polynucléaires neutrophiles pour les POS) ; (iii) une coloration à l'acide périodique de Schiff pour le diagnostic positif de PAP ; (iv) un score de Golde à la recherche d'une hémorragie intra-alvéolaire ; (v) et \pm des prélèvements biopsiques. En l'absence de diagnostic, quelques publications sont en faveur de la réalisation de biopsie via thoracoscopie en dernière intention (49,97). L'indication doit cependant être discutée au cas par cas selon le risque hémorragique et/ou infectieux, et le bénéfice attendu. La gestion des complications pulmonaires des SMD est complexe. Une prise en charge multidisciplinaire apparaît donc importante.

Nous suggérons la stratégie thérapeutique suivante, en rappelant que l'étude présente était d'inclusion hospitalière (cf. Tableau 17). Bien que la part des pneumopathies infectieuses soient probablement surévaluée, celles-ci restent une étiologie importante. Une antibiothérapie probabiliste de première ligne doit être débutée. En revanche dès lors que cette première ligne apparaît inefficace à 48-72h, le scanner thoracique et le lavage broncho-alvéolaire nous semblent indiqués. Une deuxième ligne d'antibiothérapie probabiliste sera initiée et dès que possible adaptée si un germe est identifié. De plus, à la lumière de nos résultats et devant la prévalence non négligeable des complications pulmonaires non infectieuses (POS, PINS, PAP), nous préconisons l'initiation, d'une corticothérapie per os, conjointe à cette deuxième ligne

d'antibiotiques, d'autant plus en cas d'arguments scanographiques. La posologie est à adapter en fonction du risque, mais les POS aux SMD sont généralement très cortico-sensibles. Enfin une prophylaxie contre la pneumocystose et l'aspergillose est à débiter, car la combinaison du SMD, d'une atteinte pulmonaire interstitielle et d'une antibiothérapie constituent un terrain propice à l'émergence d'infections fongiques pulmonaires sévères.

Tableau 17 : Stratégie proposée de prise en charge des patients myélodysplasiques avec une complication pulmonaire.

Palier 1 : à l'entrée en hospitalisation ou à J0 de la complication pulmonaire d'un patient hospitalisé

- Examen clinique complet (notamment cutané) à la recherche d'autres manifestations systémiques
- Anamnèse et éventuel contagé
- Traitements en cours
- Radiographies pulmonaires face + profil
- Bilan biologique : NFS + bilan inflammatoire + bilan infectieux (hémocultures, ECBC, à élargir selon contexte à la recherche d'infections virales ou fongiques)
- Antibiothérapie probabiliste de première ligne

Palier 2 : dans les 72 premières heures d'hospitalisation (au mieux)

- Scanner thoracique

Palier 3 : à 72 heures

- Réévaluation de l'antibiothérapie, poursuite si efficace
- Fibroscopie bronchique + LBA
- Antibiothérapie probabiliste de deuxième ligne (à adapter dès que possible)
- Corticothérapie per os
- Prophylaxie antifongique

Palier 4 : à J5-J6 d'hospitalisation

Si pas d'amélioration et diagnostic toujours inconnu

- Antibiothérapie probabiliste à large spectre + antifongiques à dose curative
- **Et/ou** majoration de la corticothérapie

Palier 5 :

- Au cas par cas, ± biopsie pulmonaire

A moyen terme :

- discussion de la majoration du traitement de fond du SMD (par traitement hypométhylant notamment)

NFS : numération et formules sanguines ; ECBC : examen cyto bactériologique des crachats ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; SMD : syndrome myélodysplasique

CONCLUSION

Pour conclure, les complications pulmonaires sont des évènements non rares de l'histoire clinique des SMD, quel qu'ils soient, comme le souligne l'homogénéité de notre cohorte multicentrique avec les grandes populations myélodysplasiques connues. Ces manifestations pulmonaires sont variées et pour un nombre important d'entre elles (plus d'un tiers) des manifestations systémiques du SMD (entre autres : pneumopathies interstitielles non spécifiques avec composante fibrosante ou non, bronchiolites oblitérantes, protéinoses alvéolaires pulmonaires, hypertension pulmonaire) et non des pneumopathies infectieuses. Nous appuyons que les SMD puissent engendrer des pneumopathies organisées secondaires, et nous décrivons pour la première fois 4 cas de pleurésies exsudatives organisées chroniques associées aux SMD.

Ainsi en routine, devant une symptomatologie respiratoire chez un patient myélodysplasique, les pneumonies infectieuses ne doivent pas être les seules pathologies à évoquer. Elles semblent actuellement surdiagnostiquées, relativement aux manifestations systémiques pulmonaires des SMD, probablement au détriment des pneumopathies organisées secondaires. La corticothérapie doit donc être étudiée au même titre que l'antibiothérapie chez un patient myélodysplasique fébrile avec des symptômes ou signes cliniques pulmonaires résistant à une antibiothérapie de première ligne à large spectre.

Le diagnostic et la prise en charge des manifestations pulmonaires des SMD sont donc complexes et d'intérêt multidisciplinaire. Ce travail apporte des informations intéressantes du point de vue de plusieurs spécialités médicales.

Concernant les internistes et hématologues, il était déjà établi que les SMD soient associés de manière non fortuite à des pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires. Il faut donc considérer qu'un évènement pulmonaire dans cette population puisse constituer un point d'appel pour une pathologie auto-immune associée ou être une manifestation systémique pulmonaire de la myélodysplasie.

Du point de vue des pneumologues les SMD doivent faire partie intégrante des hypothèses étiologiques des pneumopathies interstitielles non spécifiques avec ou non une composante fibrosante, des pneumopathies organisées et des protéinoses alvéolaires pulmonaires. Un regard averti sur la NFS pourrait être une porte d'entrée vers des explorations hématologiques spécialisées.

Enfin les radiologues doivent considérer cette variété de complications dans l'interprétation d'un scanner thoracique d'un patient myélodysplasique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fozza C, La Nasa G, Caocci G. The Yin and Yang of myelodysplastic syndromes and autoimmunity: The paradox of autoimmune disorders responding to therapies specific for MDS. *Crit Rev Oncol Hematol.* oct 2019;142:51-7.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Beau MML, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.
3. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2018;93(1):129-47.
4. Zeidan AM, Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X. Epidemiology of myelodysplastic syndromes: Why characterizing the beast is a prerequisite to taming it. *Blood Rev.* mars 2019;34:1-15.
5. Ma X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. *Am J Med.* juill 2012;125(7 Suppl):S2-5.
6. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 5 nov 2009;361(19):1872-85.
7. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gundem G, Van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 21 nov 2013;122(22):3616-27.
8. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 15 mars 1997;89(6):2079-88.
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 20 sept 2012;120(12):2454-65.
10. Dayyani F, Conley AP, Strom SS, Stevenson W, Cortes JE, Borthakur G, et al. Cause of Death in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. *Cancer.* mai 2010;116(9):2174-9.
11. Grignano E, Jachiet V, Fenau P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* nov 2018;97(11):2015-23.
12. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Ali NHA, Kordasti S, Bart-Smith E, Craig BM, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2016;91(5):E280-3.
13. Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology.* févr 2016;55(2):291-300.

14. De Hollanda A, Beucher A, Henrion D, Ghali A, Lavigne C, Lévesque H, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: A multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res.* août 2011;63(8):1188-94.
15. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology.* mai 2004;43(5):626-32.
16. Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP. Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J Rheumatol.* mai 1991;18(5):721-7.
17. Saif MW, Hopkins JL, Gore SD. Autoimmune Phenomena in Patients with Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma.* janv 2002;43(11):2083-92.
18. Bergeron A. Le point de vue du pneumologue en imagerie des pneumopathies au cours des hémopathies malignes. *J Radiol Diagn Interv.* févr 2013;94(2):222-6.
19. Lamour C, Bergeron A. Non-infectious pulmonary complications of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders. *Rev Mal Respir.* juin 2011;28(6):e18-27.
20. Chagnon K, Schlemmer F, Meignin V, Bergeron A. Pulmonary Manifestations of Hematological Malignancies: Focus on Pulmonary Chronic Graft-Versus Host Disease. In: Cottin V, Cordier J-F, Richeldi L, éditeurs. *Orphan Lung Diseases: A Clinical Guide to Rare Lung Disease.* London: Springer; 2015. p. 517-27.
21. Worthy SA, Flint JD, Müller NL. Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high-resolution CT and pathologic findings. *RadioGraphics.* nov 1997;17(6):1359-71.
22. Nanah R, Zblewski D, Patnaik MS, Begna K, Ketterling R, Iyer VN, et al. Deletion 5q is frequent in myelodysplastic syndrome (MDS) patients diagnosed with interstitial lung diseases (ILD): Mayo Clinic experience. *Leuk Res.* nov 2016;50:112-5.
23. Camus P. Référentiel Pneumotox - The Drug-Induced Respiratory Disease Website. v2.2. Disponible sur: <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
24. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
25. Davidoff AJ, Gardner LD, Zuckerman IH, Hendrick F, Ke X, Edelman MJ. Validation of Disability Status, a Claims-Based Measure of Functional Status for Cancer Treatment and Outcomes Studies. *Med Care.* juin 2014;52(6):500-10.
26. Sperr WR, Wimazal F, Kundi M, Baumgartner C, Nösslinger T, Makrai A, et al. Comorbidity as prognostic variable in MDS: comparative evaluation of the HCT-CI and CCI in a core dataset of 419 patients of the Austrian MDS Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* janv 2010;21(1):114-9.

27. Wang R, Gross CP, Halene S, Ma X. Comorbidities and Survival in a Large Cohort of Patients with Newly Diagnosed Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Res.* déc 2009;33(12):1594-8.
28. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care.* févr 2016;54(2):188-94.
29. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* mars 1992;41(3):237-48.
30. Daver N, Naqvi K, Jabbour E, Kadia T, DiNardo C, Cardenas-Turanzas M, et al. Impact of comorbidities by ACE-27 in the revised-IPSS for patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* mai 2014;89(5):509-16.
31. Duchmann M, Fenaux P, Cluzeau T. Prise en charge des myélodysplasies. *Bull Cancer (Paris).* nov 2015;102(11):946-57.
32. Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, Kahn J-E, Terriou L, Liozon E, et al. Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. *Autoimmun Rev.* 1 sept 2017;16(9):903-10.
33. Nováková IRO, Donnelly JP, Pauw BD. Potential Sites of Infection That Develop in Febrile Neutropenic Patients. *Leuk Lymphoma.* janv 1993;10(6):461-7.
34. Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 1 oct 2008;9(10):982-92.
35. Petitpierre N, Beigelman C, Letovanec I, Lazor R. Pneumopathie organisée cryptogénique. *Rev Mal Respir.* oct 2016;33(8):703-17.
36. Daniels CE, Myers JL, Utz JP, Markovic SN, Ryu JH. Organizing pneumonia in patients with hematologic malignancies: A steroid-responsive lesion. *Respir Med.* janv 2007;101(1):162-8.
37. Cordier J-F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* août 2006;28(2):422-46.
38. Oymak FS, Demirbaş HM, Mavili E, Akgun H, Gulmez I, Demir R, et al. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia. Clinical and roentgenological features in 26 cases. *Respir Int Rev Thorac Dis.* juin 2005;72(3):254-62.
39. Cazzato S, Zompatori M, Baruzzi G, Schiattone ML, Burzi M, Rossi A, et al. Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia: an Italian experience. *Respir Med.* juill 2000;94(7):702-8.
40. Kataoka K, Ichikawa M, Hangaishi A, Takahashi T, Imai Y, Kurokawa M. Interstitial pneumonia associated with progression of myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol.* juin 2009;89(5):718-9.
41. Kamiya H, Ishikawa R, Moriya A, Arai A, Morimoto K, Ando T, et al. Disseminated Cryptococcosis Complicated with Bilateral Pleural Effusion and Ascites during Corticosteroid Therapy for Organizing Pneumonia with Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med.* 2008;47(22):1981-6.

42. Mobeireek A, Al-Mohareb F, Al-Dayel F, Al-Gazlan S, Alabdely H, Khalid M. Obliterative bronchiolitis in a patient with myelodysplastic syndrome before bone marrow transplantation. *Respir Med.* févr 2007;101(2):359-62.
43. Hosono T, Hironaka M, Bando M, Hoshino M, Ohno S, Sugiyama Y. [An autopsy case of myelodysplastic syndrome complicated by recurrent organizing pneumonia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* mars 2006;44(3):185-91.
44. Yamakawa N, Mochizuki Y, Nakahara Y, Kawamura T, Sasaki S, Nishio C, et al. [A case of myelodysplastic syndrome complicated with organizing pneumonia]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* déc 2006;44(12):933-7.
45. Patel M, Ezzat W, Pauw KL, Lowsky R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with chronic myelogenous leukemia developing after initiation of interferon and cytosine arabinoside. *Eur J Haematol.* nov 2001;67(5-6):318-21.
46. Wohlrab JL, Anderson ED, Read CA. A Patient With Myelodysplastic Syndrome, Pulmonary Nodules, and Worsening Infiltrates. *Chest.* sept 2001;120(3):1014-7.
47. Kobara Y, Amemiya Y, Mieno T, Ono K, Moriuti A. [Clinical study of three myelodysplastic syndrome (MDS) patients with BOOP-like pulmonary disease]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* août 2000;38(8):605-9.
48. Mito K, Yamakami Y, Yamagata E, Yamasaki T, Hiramatsu K, Nagai H, et al. [A case of pulmonary manifestation associated with myelodysplastic syndrome]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* nov 2000;38(11):874-9.
49. Drent M, Peters FP, Jacobs JA, Maassen van de Brink KI, Wagenaar SS, Wouters EF. Pulmonary infiltration associated with myelodysplasia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* sept 1997;8(9):905-9.
50. Stemmelin GR, Bernaciak J, Casas JG. Bronchiolitis with leukemia. *Ann Intern Med.* 15 mai 1991;114(10):912-3.
51. Tenholder MF. The Myelodysplastic Syndrome and Bronchiolitis Obliterans. *Ann Intern Med.* mai 1990;112(9):714.
52. Orphanet - Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins [Internet]. Orphanet: Syndrome de Sweet. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3057&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sweet&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Sweet&title=Syndrome%20de%20Sweet&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3057&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=sweet&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Sweet&title=Syndrome%20de%20Sweet&search=Disease_Search_Simple)
53. Lepelletier C, Bouaziz J-D, Rybojad M, Bagot M, Georgin-Lavialle S, Vignon-Pennamen M-D. Neutrophilic Dermatoses Associated with Myeloid Malignancies. *Am J Clin Dermatol.* juin 2019;20(3):325-33.
54. Chan MP, Duncan LM, Nazarian RM. Subcutaneous Sweet syndrome in the setting of myeloid disorders: A case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 15 mai 2013;68(6):1006-15.

55. Tzelepis E, Kampolis CF, Vlachadami I, Moschovi M, Alamani M, Kaltsas G. Cryptogenic organizing pneumonia in Sweet's syndrome: case report and review of the literature. *Clin Respir J*. mars 2016;10(2):250-4.
56. Xu H-H, Xiao T, Gao X-H, Chen H-D. Ulcerative Sweet syndrome accompanied by interstitial lung disease and myelodysplastic syndrome. *Eur J Dermatol*. juill 2009;19(4):411-2.
57. Garg R, Soud Y, Lal R, Mehta N, Kone BC. Myelodysplastic Syndrome Manifesting As Sweet's Syndrome and Brochiolitis Obliterative Organizing Pneumonia. *Am J Med*. 1 nov 2006;119(11):e5-7.
58. Fett DL, Gibson LE, Su WPD. Sweet's Syndrome: Systemic Signs and Symptoms and Associated Disorders. *Mayo Clin Proc*. 1 mars 1995;70(3):234-40.
59. Matsushima T, Murakami H, Kim K, Uchiumi H, Murata N, Tamura J, et al. Steroid-responsive pulmonary disorders associated with myelodysplastic syndromes with der(1q;7p) chromosomal abnormality. *Am J Hematol*. oct 1995;50(2):110-5.
60. Takimoto CH, Warnock M, Golden JA. Sweet's Syndrome with Lung Involvement. *Am Rev Respir Dis*. janv 1991;143(1):177-9.
61. Angeline AL, Marion M, Arjang M. Pulmonary Involvement in Sweet's Syndrome (Acute Febrile Neutrophilic Dermatoses). *Chest*. déc 1986;90(6):922-4.
62. Vignon-Pennamen M-D, Wallach D. Dermatoses neutrophiliques. EMC Elsevier Masson SAS Paris. 2007;Dermatologie(98-540-A-10).
63. Osio A, Battistella M, Feugeas J-P, Cuccuini W, Noguera M-E, Petrella T, et al. Myelodysplasia Cutis Versus Leukemia Cutis. *J Invest Dermatol*. sept 2015;135(9):2321-4.
64. Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski DT, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. juill 2015;29(7):1458-69.
65. Malaviya R, Laskin JD, Laskin DL. Anti-TNF α Therapy in Inflammatory Lung Diseases. *Pharmacol Ther*. déc 2017;180:90-8.
66. Hou J, Ma T, Cao H, Chen Y, Wang C, Chen X, et al. TNF- α -induced NF- κ B activation promotes myofibroblast differentiation of LR-MSCs and exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2409-19.
67. Bao Z, Zhang Q, Wan H, He P, Zhou X, Zhou M. Expression of suppressor of cytokine signaling 1 in the peripheral blood of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)*. 5 juin 2014;127(11):2117-20.
68. Ishikawa Y, Iwata S, Hanami K, Nawata A, Zhang M, Yamagata K, et al. Relevance of interferon-gamma in pathogenesis of life-threatening rapidly progressive interstitial lung disease in patients with dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*. 26 oct 2018;20(1):240.
69. Farris AB 3rd, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Amrein PC, Greene RE, Mark EJ, et al. Diffuse Cellular and Fibrosing Interstitial Pneumonitis With Desquamative Interstitial Pneumonitis-

- like Features Associated With Myeloid Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* oct 2009;33(10):1485–1493.
70. Hamidou MA, Boumalassa A, Larroche C, Kouri DE, Blétry O, Grolleau J-Y. Systemic medium-sized vessel vasculitis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Semin Arthritis Rheum.* oct 2001;31(2):119-26.
71. Smail A, Ducroix JP, Sahir R, Lorette F, Desablens B, Sevestre H, et al. [Wegener's disease and myelomonocytic leukemia: a fortuitous association?]. *Rev Med Interne.* oct 1989;10(5):463-5.
72. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med.* sept 2016;37(3):431-40.
73. Jouneau S, Kerjouan M, Briens E, Lenormand J-P, Meunier C, Letheulle J, et al. La protéinose alvéolaire pulmonaire. *Rev Mal Respir.* déc 2014;31(10):975-91.
74. Hosoda C, Saito K, Fujimoto S, Yamanaka Y, Watanabe N, Miyagawa H, et al. Pulmonary alveolar proteinosis developing during steroid treatment in a patient with organizing pneumonia in association with atypical chronic myeloid leukemia. *Clin Case Rep.* 31 janv 2019;7(3):477-81.
75. Zhang D, Tian X, Feng R, Guo X, Wang P, Situ Y, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study (a case series and literature review). *BMC Pulm Med.* 25 janv 2018;18.
76. Liu Y, Chen LL, Qiu YY, Xiao YL, Cai HR. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis associated with myelodysplastic syndrome. *Medicine (Baltimore).* 3 nov 2017;96(44):e8184.
77. Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, et al. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 5 mars 2014;14:37.
78. Nagai Y, Kishimori C, Nakagawa M, Yasuda I, Honjo G, Ohno H. Cytogenetic evidence for the clonal hematopoietic cell origin of alveolar macrophages in myelodysplastic syndrome-associated pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Hematol.* déc 2017;96(12):2141-3.
79. Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease. *Respir Investig.* janv 2014;52(1):75-9.
80. Nishida A, Miyamoto A, Yamamoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, et al. Possible Association of Trisomy 8 with Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis in Myelodysplastic Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2011;184(2):279-80.
81. Griese M, Zarbock R, Costabel U, Hildebrandt J, Theegarten D, Albert M, et al. GATA2 deficiency in children and adults with severe pulmonary alveolar proteinosis and hematologic disorders. *BMC Pulm Med.* 12 août 2015;15.

82. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 6 févr 2014;123(6):809-21.
83. Vinh DC, Patel SY, Uzel G, Anderson VL, Freeman AF, Olivier KN, et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood*. 25 févr 2010;115(8):1519-29.
84. Sanges S, Prévotat A, Fertin M, Terriou L, Lefèvre G, Quesnel B, et al. Haemodynamically proven pulmonary hypertension in a patient with GATA2 deficiency-associated pulmonary alveolar proteinosis and fibrosis. *Eur Respir J*. mai 2017;49(5).
85. Rumi E, Passamonti F, Boveri E, Amici MD, Astori C, Braschi M, et al. Dyspnea secondary to pulmonary hematopoiesis as presenting symptom of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Am J Hematol*. févr 2006;81(2):124-7.
86. Koch CA, Li C-Y, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. oct 2003;78(10):1223-33.
87. Weinschenker P, Kutner JM, Salvajoli JV, Hanriot RM, Ribeiro AF, Capelozzi VL, et al. Whole-pulmonary low-dose radiation therapy in agnogenic myeloid metaplasia with diffuse lung involvement. *Am J Hematol*. avr 2002;69(4):277-80.
88. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained Pulmonary Hypertension in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Chest*. sept 2001;120(3):801-8.
89. Ueno H, Yoneda R, Ogawa W, Yoon S, Kitazawa S, Kitazawa R, et al. Bilateral Interstitial Pneumonic Shadows Caused by Perivascular Fibrosis and Extramedullary Megakaryopoiesis of the Lung in a Case of Advanced Agnogenic Myeloid Metaplasia and Myelofibrosis. *Acta Haematol*. 2000;104(4):212-6.
90. García-Manero G, Schuster SJ, Patrick H, Martinez J. Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases. *Am J Hematol*. févr 1999;60(2):130-5.
91. Yusen RDY, Kollef MH. Acute Respiratory Failure Due to Extramedullary Hematopoiesis. *CHEST*. oct 1995;108(4):1170-2.
92. Asakura S, Colby TV. Agnogenic Myeloid Metaplasia With Extramedullary Hematopoiesis and Fibrosis in the Lung: Report of Two Cases. *CHEST*. juin 1994;105(6):1866-8.
93. Lieberman PH, Rosvoll RV, Ley AB. Extramedullary myeloid tumors in primary myelofibrosis. *Cancer*. juin 1965;18:727-36.
94. Kuroda J, Kimura S, Akaogi T, Hayashi H, Yamano T, Sasai Y, et al. Myelodysplastic Syndrome with Clonal Eosinophilia Accompanied by Eosinophilic Pulmonary Interstitial Infiltration. *Acta Haematol*. 2000;104(2-3):119-23.

95. Forrest DL, Horsman DE, Jensen CL, Berry BR, Dalal BI, Barnett MJ, et al. Myelodysplastic Syndrome with Hypereosinophilia and a Nonrandom Chromosomal Abnormality dic(1;7). *Cancer Genet Cytogenet.* nov 1998;107(1):65-8.
96. Borie R, Kannengiesser C, Nathan N, Tabèze L, Pradère P, Crestani B. Familial pulmonary fibrosis. *Rev Mal Respir.* 6 mai 2015;32(4):413-34.
97. Kim K, Lee MH, Kim J, Lee KS, Kim SM, Jung MP, et al. Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol.* 2002;71(2):75-9.
98. Afessa B, Mullon JJ. Effusions in immunocompromised hosts. In: *Textbook of pleural diseases.* 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 415-6.
99. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural Effusions in Hematologic Malignancies. *CHEST.* avr 2004;125(4):1546-55.
100. Churg A, Galateau-Salle F. The Separation of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations. *Arch Pathol Lab Med.* 28 sept 2012;136(10):1217-26.
101. Oviedo SP, Cagle PT. Diffuse Malignant Mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 31 juill 2012;136(8):882-8.
102. Cagle PT, Churg A. Differential Diagnosis of Benign and Malignant Mesothelial Proliferations on Pleural Biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* nov 2005;129(11):1421-7.
103. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* janv 2016;37(1):67-119.
104. Gupta R, Perumandla S, Patsiornik Y, Niranjana S, Ohri A. Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *J Natl Med Assoc.* nov 2006;98(11):1779-82.
105. Garypidou V, Vakalopoulou S, Dimitriadis D, Tziomalos K, Sfikas G, Perifanis V. Incidence of pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Haematologica.* févr 2004;89(2):245-6.
106. Gámez-López AL, Bonilla-Palomas JL, Moreno-Conde M, López-Ibáñez MC, Villar-Ráez A. Effectiveness of bosentan in a case of pulmonary arterial hypertension associated with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* mai 2014;93(5):883-4.
107. Sill H, Kqiku-Kryeziu X, Avian A, Kovacs G, Gaal S, Zebisch A, et al. Pulmonary arterial pressure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma.* nov 2016;57(11):2723-6.
108. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med.* 23 oct 2019;6:238.

109. Kamal P, Imran M, Irum A, Latham H, Magadan J. Hydroxyurea-Induced Interstitial Pneumonitis: A Rare Clinical Entity. *Kans J Med.* 15 mai 2017;10(2):47-9.
110. Kalambokis G, Stefanou D, Arkoumani E, Kitsanou M, Bourantas K, Tsianos EV. Fulminant bronchiolitis obliterans organizing pneumonia following 2 d of treatment with hydroxyurea, interferon- α and oral cytarabine ocfosfate for chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol.* 2004;73(1):67-70.
111. Misra SC, Gabriel L, Nacoulma E, Dine G, Guarino V. How to Diagnose Early 5-Azacytidine-Induced Pneumonitis: A Case Report. *Drug Saf - Case Rep.* 20 févr 2017;4(1):4.
112. Alnimer Y, Salah S, Abuqayas B, Alrabi K. Azacitidine-induced cryptogenic organizing pneumonia: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports.* 20 janv 2016;10:15.
113. Verriere B, Ferreira V, Denis E, Zahreddine K, Deletie E, Quinsat D, et al. Azacitidine-Induced Interstitial Pneumonitis. *Am J Ther.* sept 2016;23(5):e1205-8.
114. Ahrari A, Sabloff M, Bredeson C, Pakhale S, Souza C, Zwicker J, et al. Rare Respiratory and Neurologic Adverse Reactions to Azacitidine in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome of Patients Treated at the Ottawa Hospital. *J Hematol.* 22 déc 2015;4(4):231-4.
115. Molina M, Yellapragada S, Mims M, Rahman E, Rivero G. Pulmonary Complications of Azanucleoside Therapy in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia. *Case Rep Hematol.* déc 2015;2015(2015):357461.
116. Kuroda J, Shimura Y, Mizutani S, Nagoshi H, Kiyota M, Chinen Y, et al. Azacitidine-associated Acute Interstitial Pneumonitis. *Intern Med.* 2014;53(11):1165-9.
117. Hayashi M, Takayasu H, Tada M, Yamazaki Y, Tateno H, Tazawa S, et al. Azacitidine-Induced Pneumonitis in a Patient with Myelodysplastic Syndrome: First Case Report in Japan. *Intern Med.* 2012;51(17):2411-5.
118. Pillai AR, Sadik W, Jones PAH, Thachil J. Interstitial pneumonitis—An important differential diagnosis for pulmonary sepsis in haematology patients. *Leuk Res.* janv 2012;36(1):e39-40.
119. Sekhri A, Palaniswamy C, Kurmayagari K, Kalra A, Selvaraj DR. Interstitial lung disease associated with azacitidine use: a case report. *Am J Ther.* mars 2012;19(2):e98-100.
120. Hueser CN, Patel AJ. Azacitidine-Associated Hyperthermia and Interstitial Pneumonitis in a Patient with Myelodysplastic Syndrome. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* déc 2007;27(12):1759-62.
121. Adams CD, Szumita PM, Baroletti SA, Lilly CM. Azacitidine-Induced Interstitial and Alveolar Fibrosis in a Patient with Myelodysplastic Syndrome. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mai 2005;25(5):765-8.
122. Azoulay E, Attalah H, Harf A, Schlemmer B, Delclaux C. Granulocyte Colony-Stimulating Factor or Neutrophil-Induced Pulmonary Toxicity: Myth or Reality? *Chest.* nov 2001;120(5):1695-701.

123. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, Oh J, Vigil CE, Pierce S, et al. Association of Comorbidities With Overall Survival in Myelodysplastic Syndrome: Development of a Prognostic Model. *J Clin Oncol*. 1 juin 2011;29(16):2240-6.
124. Such E, Germing U, Malcovati L, Cervera J, Kuendgen A, Della Porta MG, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 11 avr 2013;121(15):3005-15.

ANNEXES

Annexe 1 : Score pronostique des syndromes myélodysplasiques IPSS (adapté de Greenberg *et al.*, 1997 Blood (8)).

	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points
Pourcentage de blastes médullaires	< 5	5 – 10		11 – 20
Caryotype	Normal Perte de l'Y Délétion 5q Délétion 20q	Autres anomalies	Complexe (\geq 3 anomalies) Anomalies du chromosome 7	
Cytopénies (Hb < 10 g/dL ; PNN < 1,8 G/L ; plaq < 100 G/L)	0 ou 1	2 ou 3		

Somme des trois lignes = groupe pronostique

0 : favorable
0,5 – 1 : intermédiaire 1
1,5 – 2 : intermédiaire 2
 \geq 2,5 : défavorable

Annexe 2 : Score pronostique révisé des syndromes myélodysplasiques IPSS-R (adapté de Greenberg *et al.*, 2012 Blood (9)).

	0 point	0,5 point	1 point	1,5 points	2 points	3 points	4 points
Cytogénétique	Perte de l'Y Délétion 11q		Caryotype normal Délétion 5q Délétion 12q Délétion 20q Double avec délétion 5q		Délétion 7q Trisomie 8 Trisomie 19, Isochromosomie 17q Autre anomalie simple ou double	Délétion 7 inv(3)/t(3q)/del(3q) Double avec délétion 7 ou 7q Complexe avec 3 anomalies	Complexe avec > 3 anomalies
Pourcentage de blastes médullaires	\leq 2		> 2 et < 5		5 – 10	> 10	
Hb (g/dL)	\geq 10		8 – 10	< 8			
PlaQ (G/L)	\geq 100	50 – 100	< 50				
PNN (G/L)	\geq 0,8	< 0,8					

Somme des trois lignes = groupe pronostique

\leq 1,5 : très favorable
2 – 3 : favorable
3,5 – 4,5 : intermédiaire
5 – 6 : défavorable
 \geq 6 : très défavorable

Annexe 3 : Score pronostique des leucémies myélomonocytaires chroniques CPSS (adapté de Such *et al.* 2013 Blood (124)).

	0 point	1 point	2 points
Sous-type OMS	LMMC-1	LMMC-2	
Sous-type FAB	LMMC myélodysplasique avec GB < 13 G/L	LMMC myéloproliférative avec GB ≥ 13 G/L	
Cytogénétique	Caryotype normal Délétion de l'Y	Intermédiaire	Trisomie 8 Anomalie du 7 Complexe avec ≥ 3 anomalies
Dépendance transfusionnelle : au moins 2 culots globulaires en 4 mois	Non	Oui	

Somme des trois lignes = groupe pronostique

0 : favorable

1 : intermédiaire 1

2 – 3 : intermédiaire 2

4 – 5 : défavorable

Annexe 4 : Indice de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge mis à jour (selon Bannay *et al.*, 2016 Med. Care. (28)).

Pondération	de chaque comorbidité présentée	+	Pondération	de l'âge
1	Artériopathie oblitérante périphérique		0	< 50 ans
1	Accident vasculaire cérébral		1	50-59 ans
1	Maladie pulmonaire chronique		2	60-69 ans
1	Insuffisance rénale modérée à terminale		3	70-79 ans
1	Infection par le VIH/SIDA		4	80-89 ans
2	Insuffisance cardiaque congestive		5	90-99 ans
2	Démence			
2	Hémiplégie			
2	Insuffisance hépatocellulaire légère			
2	Néoplasie (tumeur solide ou hémopathie)			
3	Insuffisance hépatocellulaire modérée à sévère			
11	Tumeur solide métastatique			

Annexe 5 : Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).

Evaluation d'une atteinte organique, de troubles fonctionnels ou d'une limitation des activités	Pondération de la sévérité	
Cœur	0	Aucun problème
Hypertension artérielle	1	Problème léger
Vasculo-hématopoïétique et ganglionnaire	2	Problème modéré
Appareil respiratoire	3	Problème sévère
Ophtalmologique et ORL	4	Problème très grave
Appareil gastro-intestinal supérieur		
Appareil gastro-intestinal inférieur		
Foie		
Reins		
Appareil génito-urinaire		
Téguments musculosquelettiques		
Système nerveux central et périphérique		
Appareil endocrino-métabolique		
Troubles psychiatriques / comportementaux		

Annexe 6 : Score Adult Comorbidity Evaluation 27

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP < 90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥ 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers(≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Renal System			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
Neurological System			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
Psychiatric			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDS or no treatment
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4 ⁺ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV ⁺ w/o h/o AIDS defining illness. CD4 ⁺ > 200/μL
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
Body Weight			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

AUTEUR : Nom : SCANVION **Prénom :** Quentin

Date de Soutenance : 19 mai 2020

Titre de la Thèse : Manifestations systémiques pulmonaires associées aux syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective multicentrique de 55 patients

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : *Immunologie clinique*

DES + spécialité : *Médecine Interne*

Mots-clés : Syndromes myélodysplasiques ; pneumopathies ; pleurésies ; hypertension pulmonaire.

RÉSUMÉ :

Contexte : Bien que communément considérées comme fréquemment associées aux hémopathies malignes, les complications pulmonaires ont été peu étudiées dans le cadre spécifique des syndromes myélodysplasiques (SMD). L'objectif était de décrire leurs différents types, leurs proportions relatives et leurs effets relatifs entre elles sur la survie.

Méthode : Etude de cohorte rétrospective multicentrique régionale. Les patients ont été inclus à partir des bases de données de codage du Département d'Informations Médicales des différents hôpitaux. Ils présentaient au moins une hospitalisation entre le 01/01/2007 et 31/12/2017, un diagnostic de SMD selon la classification WHO 2016 et une complication pulmonaire. Le suivi des dossiers a été réalisé jusqu'en août 2019.

Résultats : Cinquante-cinq patients ont été inclus dans l'analyse. Ils cumulaient 113 événements pulmonaires différents. Treize patients (23,6%) présentaient une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire systémique associée au SMD. L'âge médian au diagnostic de SMD était de 77 ans (66–83). Le délai médian de survenue de chaque manifestation pulmonaire était de 13 mois (1–40). Les manifestations pulmonaires étaient composées de 70 pneumopathies infectieuses [34 dont le germe était identifié (30,1%) et 36 suspectées mais de germe indéterminé (31,9%)] ; 27 pneumopathies interstitielles diffuses (23,9%), dont 13 pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS) avec ou non une composante fibrosante et 7 pneumopathies organisées secondaires (POS) et bronchiolites oblitérantes ; 10 épanchements pleuraux (8,8%), dont 4 pleurésies exsudatives organisées chroniques ; et 6 hypertensions pulmonaires (5,3%). Dans notre cohorte, le diagnostic d'une première complication pulmonaire infectieuse était similairement prédictif d'un décès (HR = 5,6), que le diagnostic d'une POS (HR = 4,5), ou que le diagnostic d'une PINS (HR = 5,8). La survie médiane post manifestation pulmonaire était de 10 mois (1-22).

Conclusion : Les complications pulmonaires associées aux SMD sont diverses et de diagnostic complexe. Un nombre non négligeable d'entre elles (plus d'un tiers) sont des manifestations systémiques du SMD et non infectieuses. Ces patients présentent les mêmes caractéristiques générales que les autres SMD. Leur survie est semblable à celle de la population myélodysplasique globale. Cependant la survenue d'une manifestation pulmonaire semble être un facteur précipitant du décès ou un marqueur de l'aggravation du SMD sous-jacent. Des investigations complémentaires rapides et la concertation multidisciplinaire sont essentielles pour une prise en charge adaptée.

Composition du Jury :

Président : Pr HACHULLA Éric

Assesseurs : Pr HEDOUIN Valéry

Pr LAUNAY David

Dr STERVINO-WEMEAU Lidwine

Directeur : Dr TERRIOU Louis