UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2013 N° 6643

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Anthony Lopez

Le mardi 8 octobre 2013

RISQUE ACCRU DE LEUCÉMIES AIGUËS MYÉLOÏDES ET DE SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS PAR THIOPURINES POUR UNE MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE INTESTINALE

Examinateurs de la thèse :

Monsieur Laurent PEYRIN-BIROULET	Professeur	Président
Monsieur Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur	Juge
Monsieur Pierre FEUGIER	Professeur	Juge
Monsieur Vincent BILLIOUD	Docteur en Médecine	Juge

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI

Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD

Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1er Cycle :	**Professeur Bruno CHENUEL**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle : • « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
• « *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Paolo DI PATRIZIO**
- Commission de Prospective Universitaire :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Développement Professionnel Continu :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	**M. Christophe NEMOS**
- Vie Étudiante :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Vie Facultaire :	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Étudiants :	**M. Xavier LEMARIE**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médecine)***
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET
3ème sous-section : ***(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)***
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteure Lina BOLOTINE
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteure Laure JOLY

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et président de thèse,

Monsieur le professeur Laurent Peyrin-Biroulet,

Professeur de Gastroentérologie et Hépatologie,

pour me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail, pour m'avoir donné la chance de travailler sur ce sujet inédit, passionnant et de qualité. Vous faites preuve d'une énergie admirable, d'une disponibilité sans faille et d'une pédagogie synthétique de qualité. Le service d'hépato-gastroentérologie du CHU de Nancy peut être fier de vous compter parmi ses rangs. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, je donnerai le maximum pour être à la hauteur de vos espérances. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, ma profonde reconnaissance et mes sincères considérations.

A notre Maître et juge,

Monsieur le professeur Jean-Pierre Bronowicki,

Professeur de Gastroentérologie et Hépatologie,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, pour votre simplicité malgré votre statut, pour votre disponibilité et vos immenses connaissances en hépatologie. Merci pour votre implication dans notre formation et votre accompagnement dans notre cursus. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Monsieur le professeur Pierre Feugier,

Professeur d'Hématologie,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, pour vos grandes connaissances en hématologie. Veuillez accepter, monsieur et cher Maître, le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le docteur Vincent Billioud,

pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail. J'admire ton sérieux, ta rigueur et ton implication au quotidien. Merci pour tes nombreux conseils pratiques et pour ta disponibilité. C'est avec un grand plaisir que j'ai travaillé avec toi, aussi bien dans le service que sur des travaux scientifiques communs. Je te souhaite toute la réussite que tu mérites ainsi qu'une heureuse vie de famille.

A notre Maître

Monsieur le professeur Marc-André Bigard,

Professeur de Gastroentérologie et Hépatologie,

vous forcez l'admiration de générations entières de gastro-entérologues, par vos connaissances encyclopédiques, votre expérience clinique et votre modestie. Merci pour votre disponibilité et votre approche ludique de la pédagogie. Vos traits d'humour quotidiens sont autant de parenthèses de légèreté dans des journées parfois difficiles. Veuillez recevoir, monsieur et cher Maître, mon profond respect et ma sincère admiration.

Au docteur Hélène Barraud, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour votre accessibilité, votre encadrement, et pour m'avoir transmis de solides bases en hépatologie.

Au docteur Laurence Chone, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour votre grande rigueur, vos qualités humaines envers les patients et votre implication pédagogique. Je m'efforcerai de garder ces principes dans ma pratique future.

Au docteur Hervé Hudziak, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour votre sérieux et votre rigueur.

Au docteur Jérôme Watelet, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour votre encadrement toujours sympathique.

Au docteur Stéphane Ruck, praticien hospitalier dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital Emile Durkheim à Epinal,

pour m'avoir tout appris à mes débuts, en restant disponible et indulgent. Votre rigueur professionnelle et vos qualités humaines sont admirables.

Au docteur Anne Dietemann, praticien hospitalier dans le service d'oncologie médicale de l'hôpital Emile Durkheim à Epinal,

pour votre sérieux dans la pratique de la médecine et votre sagacité clinique.

Au docteur Alain Courrier, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie, au CHR Metz-Thionville,

pour m'avoir tout appris en endoscopie digestive à mes débuts, avec une pédagogie et une patience sans égales. Je garderai toujours en mémoire votre encadrement rigoureux, votre engagement total et votre humilité. Je vous dois beaucoup.

Aux docteurs Eric Kull et Moussine Benghanem, praticiens hospitaliers dans le service d'hépato gastroentérologie, au CHR Metz-Thionville,

pour tout ce que vous m'avez appris, tant en endoscopie qu'en pratique clinique, le tout dans une ambiance détendue.

Aux docteurs Christian Marchal, Mihai Levitchi et Labib El Hajj, praticiens hospitaliers dans le service de radiothérapie de l'hôpital Emile Durkheim à Epinal,

pour m'avoir enseigné les bases de la radiothérapie. Cela m'a permis de m'ouvrir à d'autres horizons.

Aux docteurs Marc Réville, Jean-Louis Mougenel et Simon Zirabé, praticiens hospitaliers dans le service d'hépato gastroentérologie à l'hôpital Robert Schumann de Metz,

pour m'avoir fait passer six mois inoubliables. Merci de votre accessibilité et votre encadrement actif. Merci de m'avoir laissé la possibilité de pouvoir pratiquer l'endoscopie digestive quotidiennement. Merci de la confiance que vous m'avez accordée. Et merci pour votre sympathie.

Aux docteurs Philippe Rey, Marie-Pauline Massoure, Damien Corberand et Claudia Sava médecins dans le service d'hépato gastroentérologie à l'hôpital d'instruction des armées de Legouest à Metz,

pour vos qualités médicales et humaines indéniables.

Au docteur Jean-Baptiste Chevaux, gastroentérologue,

pour ta simplicité, ton énergie, ta grande rigueur de travail et ta sympathie. Tu es un modèle pour de nombreux internes. Je te souhaite une pleine réussite professionnelle et personnelle.

Au docteur Laurence Delique, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie, au CHR Metz-Thionville,

pour tes connaissances, ta disponibilité et tes qualités de cœur.

Au docteur Claire Pillot, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie, au CHR Metz-Thionville,

pour ton sérieux dans le travail et ta gentillesse.

Au docteur Nicolas Williet, praticien hospitalier dans le service d'hépato gastroentérologie, au CHR Metz-Thionville,

pour ta rigueur et ton sérieux, c'est avec plaisir que j'ai travaillé sur un article en commun avec toi.

Au docteur Abdenour Babouri, gastroentérologue dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour ta présence rassurante et pédagogique aux côtés de tous les internes.

Au docteur Abdelbasset Nani, gastroentérologue dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour tes impressionnantes connaissances en hépatologie et ton calme en toutes circonstances.

Au docteur Camille Zallot, gastroentérologue dans le service d'hépato gastroentérologie au CHU de Nancy,

pour ton accessibilité, tes précieux conseils (« Tu as dosé le zinc ? ») et ta bonne humeur.

Au professeur Laurent Beaugerie et au Dr Fabrice Carrat, gastroentérologues à l'hôpital St-Antoine à Paris,

pour m'avoir accordé le privilège de travailler sur la cohorte CESAME et pour leur relecture attentive du manuscrit soumis à publication.

Au professeur Marc Maynadié, hématologue au CHU de Dijon,

pour ses remarques pertinentes concernant le manuscrit soumis à publication.

A Morgane Mounier, du registre des hémopathies malignes de Côte d'Or de la faculté de médecine de Dijon,

pour son travail statistique exemplaire et rigoureux, pour sa réactivité et sa disponibilité.

A tous mes co-internes anciens ou nouveaux et à tous les autres : Arthur, Nafissa, Marie-Caroline, Anne-Laure S. Benjamin, Charlène, Virginie, Emmanuel, Oliviane, Guillaume, Sébastien, Emeline, Marjorie, Claire, Linda, Bastien, Chloé, Mouni, Abderrahim. Anne-Laure H., Jean-Philippe, Jérôme,

merci à vous toutes et tous, pour votre professionnalisme, pour votre sympathie. Continuons d'être soudés et conservons cette bonne entente dans la spécialité que d'autres nous envient. Anne-Laure, je t'avais promis une dédicace personnalisée, je tiens parole : merci pour ton soutien lors de notre 2ème semestre qui fût intense et parfois difficile.

A Abigaël,

ma princesse, c'est un bonheur quotidien depuis ta naissance, le moindre de tes sourires me fait oublier la pire des journées. Je t'aime de tout mon cœur.

A ma mère et à Gilles,

pour votre présence aimante et sans faille. Pour votre soutien inconditionnel. Merci pour tout.

A mon père,

pour les valeurs que tu m'as transmises : le travail, la persévérance et l'ambition entres autres.

A mon grand-père,

toi qui rêvait de fermer les yeux en ayant vu ton petit-fils médecin. La vie en a malheureusement décidé autrement. Merci pour ton amour et pour tout ce que tu as fait pour moi. Je pense à toi.

A mes grands-mères,

pour leur amour, leur disponibilité, pour tout ce qu'elles ont fait pour moi. Je vous aime.

A mes frères et sœurs,

je vous aime de tout mon cœur et serai toujours là pour vous.

A Jean-Marie,

qui m'a accueilli à bras ouverts, avec une gentillesse incomparable et une grande simplicité. Merci pour tout, je pense bien à vous.

A Annie,

qui elle aussi m'a accueilli tout naturellement. Merci pour vos grandes qualités de cœur.

A Rémi, Geoffroy et Anaïs,

qui m'ont accepté comme un frère. Merci notamment à Geoffroy pour ses connaissances informatiques !

A Patricia et Sylvain,

pour votre présence et votre soutien. Merci de votre gentillesse sincère.

A Véronique,

pour ses qualités humaines et sa simplicité.

A Frédéric,

merci pour ces moments sympathiques. Là où tu es, nous pensons à toi.

A Thibault,

je te souhaite toute la réussite personnelle et professionnelle que tu mérites.

A mes amis,

merci de m'avoir apporté un indispensable équilibre.

Aux infirmières, aide-soignantes, agents hospitaliers et secrétaires que j'ai pu côtoyer,

vous m'avez appris à travailler en équipe et à mieux communiquer. Merci pour votre dévouement au quotidien.

Aux patients et à leurs familles,

vous êtes la raison pour laquelle je me suis engagé dans cette voie. La richesse et l'intensité des échanges, malgré la gravité de certaines situations, sont certainement le plus bel aspect de la médecine.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION…….. 24

II. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES…….. 26

1. Définition……. 26

2. Epidémiologie…….. 26

2.1. Dans le Monde…… 26

2.2. En France…… 27

3. Génétique…… 28

4. Facteurs environnementaux…… 29

4.1. Maladie de Crohn…… 29

4.2. Rectocolite hémorragique…… 30

5. Physiopathologie……..... 30

5.1. Maladie de Crohn…… 30

5.2. Rectocolite hémorragique…… 31

6. Diagnostic…… 32

6.1. Maladie de Crohn…… 32

6.2. Rectocolite hémorragique…… 34

7. Evolution…….. 36

7.1. Maladie de Crohn……. 36

7.2. Rectocolite hémorragique…… 38

8. Traitement…… 39

8.1. Maladie de Crohn……. 39

8.1.1. Maladie légère à modérée…….. 39

8.1.2. Maladie modérée à sévère…….. 40

8.1.3. Maladie fistulisante et lésions ano-périnéales…… 41

8.1.4. Atteinte du tractus digestif supérieur…….. 42

8.1.5. Colite grave……. 42

8.1.6. Mesures associées…… 42

8.1.7. Manifestations extra-intestinales……. 43

8.2. Rectocolite hémorragique…… 44

8.2.1. Maladie légère à modérée……. 44

8.2.1.1. Proctite isolée…… 44

8.2.1.2. Colite gauche…… 45

8.2.1.3. Pancolite…… 45

8.2.2. Maladie sévère…….. 46

8.2.3. Chirurgie…… 47

8.2.4. Pochite…… 47

8.2.5. Mesures associées…… 47

8.2.6. Manifestations extra-intestinales…… 48

III. LES NEOPLASIES MYELOIDES…… **49**

1. Définition et classification…… 49

2. Les néoplasies myéloprolifératives…… 50

2.1. Définition……. 50

2.2. Leucémie myéloïde chronique……... 50

2.3. Polyglobulie essentielle…… 51

2.4. Thrombocytémie essentielle…… 53

2.5. Myélofibrose primitive…… 54

3. Les néoplasies myéloïdes avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1…… 57

3.1. Définition…… 57

3.2. Epidémiologie……. 58

3.3. Présentation clinique…… 58

3.4. Examens sanguins et médullaires…….. 58

3.5. Analyses génétiques…… 59

3.6. Traitement…… 60

4. Les syndromes myélodysplasiques / néoplasies myéloprolifératives……. 61

4.1. Définition……. 61

4.2. Leucémie myélomonocytaire chronique…… 61

4.3. Leucémie myéloïde chronique atypique……. 65

4.4. Leucémie myélomonocytaire juvénile…… 66

4.5. Anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneaux et thrombocytose…… 68
5. Les syndromes myélodysplasiques……..... 70
5.1. Définition…… 70
5.2. Epidémiologie……..... 70
5.3. Présentation clinique…… 71
5.4. Examens sanguins et médullaires…… 71
5.5. Analyses génétiques…… 73
5.6. Stratification du risque…… 73
5.7. Traitement…….. 75
6. Les leucémies aiguës myéloïdes et apparentées…… 76
6.1. Définition…… 76
6.2. Epidémiologie…… 77
6.3. Facteurs de risque et pathogénie…… 77
6.4. Présentation clinique…… 78
6.5. Examens sanguins et médullaires…… 79
6.6. Stratification du risque…… 80
6.6.1. Mortalité liée au traitement…… 80
6.6.2. Résistance au traitement…… 80
6.6.3. Scores pronostiques…… 81
6.7. Traitement…… 82
7. Les leucémies aiguës de lignée ambiguë…… 84
7.1. Définition…… 84
7.2. Epidémiologie…… 85
7.3. Présentation clinique…… 85
7.4. Examens sanguins et médullaires…… 85
7.5. Analyses génétiques…… 86
7.6. Traitement…… 86

IV. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES ET LE RISQUE DE MALADIES MYELOIDES…… **88**

1. Risque de cancer chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale…… 88

2. Risque de cancers liés aux thiopurines chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale…… 89

2.1. Les thiopurines…… 89

2.2. Relation entre thiopurines et cancers chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale…… 91

V. ETUDE …… 93

1. Patients et méthodes…… 93

1.1. Cohorte CESAME et population…… 93

1.2. Incidence des néoplasies myéloïdes…… 96

1.3. Incidence des néoplasies myéloïdes selon l'exposition aux thiopurines…….. 96

2. Résultats…….. 97

2.1. Incidence des néoplasies myéloïdes et impact de l'exposition aux thiopurines…….. 97

2.2. Caractéristiques des néoplasies myéloïdes…… 98

VI. DISCUSSION…… 100

VII. CONCLUSION…… 103

VIII. BIBLIOGRAPHIE…… 104

IX. ANNEXE…… 121

RESUME DE LA THESE…… 142

I. INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont caractérisées par une inflammation intestinale chronique dont l'étiologie précise est à ce jour incomplètement élucidée. La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les principales MICI. Malgré de récentes avancées thérapeutiques, les thiopurines, représentées par l'azathioprine (AZA) et le 6-mercaptopurine (6-MP), restent recommandées en première intention pour le traitement d'entretien des MICI (1-4), en raison de leurs propriétés immunosuppressives. Au sein de la cohorte de patients suivis pour une MICI au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy, les probabilités cumulées de recevoir une thiopurine étaient de 40 %, 71 % et 83 % à 1, 5 et 9 ans après le diagnostic (5). De même, la probabilité cumulée de prescription de thérapies immunosuppressives dans une étude de cohorte britannique était de 45 % cinq ans après le diagnostic de MC pour les cas détectés entre 1998 et 2003 (6).

Cependant, ces molécules ont des effets mutagènes et carcinogènes potentiels, à la fois en lien avec la dose totale administrée et la durée de traitement (7). Des données récentes de la littérature ont montré une augmentation du risque de cancers cutanés non mélaniques (8) et de maladies lymphoprolifératives (MLP) (9) chez les patients traités par thiopurines pour leur MICI.

Les néoplasies myéloïdes (NM) sont un groupe hétérogène de pathologies malignes touchant les cellules myéloïdes, dont le pronostic est souvent sombre malgré l'engagement de thérapeutiques spécifiques (10). Parmi les NM, les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont définies comme une prolifération clonale hétérogène de cellules progénitrices hématopoïétiques ayant perdu la capacité de se différencier normalement, pouvant conduire à des infections létales, des saignements ou des infiltrations d'organes (11). En France, l'incidence annuelle durant la période 1980-2004 était de 2,5 pour 100 000 personnes, avec une survie relative à 5 ans de 19 % (12). Dans les MICI, Askling *et al*. ont montré une augmentation du risque de LAM de 1,8 fois parmi les patients atteints de RCH, mais sans évaluation de l'impact des thiopurines sur ce risque (13).

Il existe des cas rapportés dans la littérature de LAM chez des patients traités par thiopurines pour leur MICI (14-16), mais aucune étude n'a évalué de manière prospective le lien entre AZA/6-MP et NM en cas de MICI.

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact des thiopurines sur le risque de NM, incluant notamment les LAM et les syndromes myélodysplasiques (SMD), au sein d'une grande cohorte nationale prospective de patients suivis pour une MICI, nommée CESAME (Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies inflammatoires intestinales En France).

II. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES

1. Définition

La MC et la RCH sont les deux principales MICI, correspondant à une inflammation chronique de la muqueuse du tube digestif pouvant toucher l'ensemble de celui-ci dans la MC mais exclusivement le côlon dans la RCH (17). Les premières descriptions par Margagni de granulomes inflammatoires non spécifiques de l'iléon terminal remontent à 1761, même si l'on doit à Crohn *et al.* la reconnaissance de l'iléite terminale comme une entité clinico-pathologique à part entière en 1932 (18). Le terme de « colite ulcérée » est quant à lui employé pour la première fois en 1859, d'après une observation autopsique de Sir Samuel Wilks (19). L'étiologie précise de ces maladies reste à ce jour incomplètement élucidée. Cependant, il semblerait que certaines personnes porteuses de susceptibilités génétiques vont, sous l'action de facteurs environnementaux, développer une réponse immunitaire inadaptée vis-à-vis de leur flore intestinale commensale, entraînant ainsi une inflammation chronique de la muqueuse (20).

2. Epidémiologie

2.1. Dans le Monde

Les MICI toucheraient environ 6 millions de personnes dans le Monde, avec des variations d'incidence selon les régions. Pour la MC, l'incidence annuelle est estimée entre 0,3 et 12,7 / 100 000 habitants en Europe, entre 0 et 20,2 / 100 000 en Amérique du Nord et entre 0,04 et 5,0 / 100 000 en Asie (21). Pour la RCH, elle est de 0,6 à 24,3 / 100 000, de 0 à 19,2 / 100 000 et de 0,1 à 6,3 / 100 000 en Europe, Amérique de Nord et Asie, respectivement (21). La prévalence oscille entre 0,6 et 322 / 100 000 en Europe, entre 16,7 et 318,5 / 100 000 en Amérique du Nord et entre 0,88 et 67,9 / 100 000 en Asie pour la MC (21). Pour la RCH, ces chiffres vont de 4,9 à 505 / 100 000, de 37,5 à 248,6 / 100 000 et de 4,9 à 168,3 / 100 000 en Europe, Amérique du Nord et Asie, respectivement (21). On ne retrouve pas de sexe ratio en faveur des hommes ou des femmes, aussi bien pour la MC que pour la

RCH (21). La majorité des nouveaux cas survient entre la 2ème et la 4ème décade (21). Sur les cinquante dernières années, l'incidence des MICI a augmenté partout dans le Monde, avec une augmentation du taux d'incidence variant de 1,2 à 23,3 % pour la MC et de 2,4 à 18,1 % pour la RCH (21). Ce phénomène s'est observé en premier avec la RCH, avec une stabilisation voire une régression actuelle, puis avec la MC, qui continue à progresser voire à se stabiliser dans certaines régions comme en Europe (22). Un gradient Nord-Sud et Ouest-Est a longtemps été observé pour les MICI. Celui-ci est toujours valable, mais les études les plus récentes montrent plutôt une différence d'incidence entre pays en voie de développement et pays industrialisés au profit de ces derniers (21). On trouve ainsi des incidences élevées dans des pays du Sud avec mode de vie occidental, comme l'Australie (29,3 / 100 000 habitants) (23) ou la Nouvelle-Zélande (prévalence de 308,3 / 100 000 habitants en 2005) (24). De même, l'incidence des MICI dans les pays de l'Ouest a augmenté parallèlement à l'adoption d'un mode de vie occidental. Dans une étude hongkongaise publiée par Leong *et al*. en 2004, elle avait ainsi triplé par rapport aux précédentes décennies (25). On observe également plus de MICI dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales, avec un « incidence rate ratio » (IRR) de 1.42 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,26-1,60) et de 1,17 (IC 95 % : 1,03-1,32) pour la MC et la RCH respectivement, dans une méta-analyse publiée en 2012 (26).

2.2. En France

Contrairement au reste du Monde, on observe plus de MC en France que de RCH, avec approximativement 60 000 et 40 000 patients atteints, respectivement, avec une incidence annuelle de 8,2 / 100 000 habitants pour la MC et de 7,2 / 100 000 pour la RCH (27). D'après le registre EPIMAD, qui collecte tous les cas incidents de MICI du Nord de la France depuis 1988, l'incidence annuelle dans cette région est de 7,6 / 100 000 habitants et 4,4 / 100 000 habitants pour la MC et la RCH, respectivement (28). Entre 1988 et 2008, cette incidence a augmenté de 2,3 / 100 000 habitants pour la MC, tandis qu'elle est restée stable pour la RCH (28). Pour la MC, l'augmentation de l'incidence a été particulièrement marquée chez les patients de moins de 20 ans, passant de 6,5 à 12,9 / 100 000 entre

1988 et 2008 (28). Concernant la répartition géographique, on note un gradient Nord-Sud pour la MC, puisque les incidences les plus élevées sont observées dans le tiers Nord du pays (27). En revanche, la distribution des cas de RCH apparaît plus homogène sur le territoire (27). Pour la MC, le pic d'incidence survient entre 17 et 39 ans, tandis que la répartition est plus ubiquitaire pour la RCH (27). Il existe une prédominance féminine pour la MC et masculine pour la RCH chez les adultes, avec une inversion de ce sexe ratio parmi les cas pédiatriques (27).

3. Génétique

Le poids génétique est illustré par l'existence de cas familiaux de MICI, avec une concordance parmi les jumeaux homozygotes oscillant entre 20 % et 50 % pour la MC (29-31) et entre 14% et 19 % pour la RCH selon les auteurs. Un antécédent de MICI chez un apparenté au premier degré est retrouvé dans environ 1 % à 15 % des cas (32-37), soit une augmentation du risque relatif de 10 à 20 fois par rapport à la population générale (37, 38). La MC est également 2 à 4 fois plus fréquente parmi les Juifs ashkénazes (39), et la RCH 3 à 5 fois plus fréquente (40). Récemment, 3 loci sur 5 chromosomes ont été mis en évidence parmi des populations de Juifs ashkénazes atteintes de MC, codant notamment pour les gènes RPL7, CPAMD8, PRG2, et PRG3 (41).

Pour la MC, une grande méta-analyse publiée en 2010 a permis d'identifier 71 loci sur 17 chromosomes potentiellement impliqués dans le développement de la maladie (42), en modifiant des processus liés à la flore bactérienne, à l'autophagie et à l'immunité innée. Parmi ces gènes, on peut citer SMAD3, IL10, IL2RA, TYK2, DNMT3A, BACH2 ou TAGAP. Pour la RCH, 47 loci ont été identifiés, dont 20 communs avec la MC (43), mettant en lumière le rôle-clé de la barrière intestinale, parmi lesquels IL1R2, IL8RA, IL7R, IL12B ou JAK2. Certains haplotypes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II comme DRB1*0103 sont significativement associés avec un surisque de développer une RCH plus extensive et avec un risque majoré de colectomie (44). Cependant, les susceptibilités génétiques n'expliqueraient que 20 % des MC (45).

Comme cité plus haut, il existe une répartition géographique particulière des MICI, au profit des zones du Nord et de l'Ouest du Monde. Cependant, ces différences semblent plus dues à des facteurs environnementaux que génétiques. En effet, ces gradients paraissent s'atténuer dans les études de population les plus récentes (46, 47). Cette hypothèse « environnementale » est soutenue par le fait que les immigrés provenant de pays à faible prévalence ont plus de risque de développer une MICI en habitant dans une zone à forte prévalence que s'ils étaient restés dans leur pays d'origine (48). Cette observation illustre bien la prépondérance de l'environnement sur la génétique dans la genèse des MICI.

4. Facteurs environnementaux

4.1. Maladie de Crohn

De nombreux facteurs de risque (FDR) environnementaux ont été évoqués. Le plus étudié est le tabagisme actif, avec un « odds ratio » (OR) de 1,76 (IC 95 % : 1,40-2,22) dans une méta-analyse publiée par Mahid *et al.* en 2006 (49). En revanche, aucun lien statistique n'a été retrouvé entre le tabagisme passif et les MICI (50). D'autres FDR ont été évoqués, comme un haut niveau d'éducation (51), un haut niveau socio-économique (52), un habitat urbain (26), l'absence d'allaitement maternel (53), une hygiène élevée (54), la pollution hydrique (55) et atmosphérique (56), la sédentarité (57), une alimentation riche en acides gras poly-insaturés, oméga 6 , viande et pauvre en fruits et légumes (58), une carence en vitamine D (59), l'exposition aux antibiotiques durant l'enfance (60), la contraception orale (61), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (62), la survenue récente d'une gastro-entérite infectieuse (63), notamment à Salmonella ou Campylobacter gastroenteritis (64); les infections à Helicobacter pylori (65) et par les Helminthes (66) seraient quant à elles protectrices vis-à-vis de la survenue d'une MC. D'autres FDR sont plus discutés, comme les vaccinations contre la coqueluche, la poliomyélite ou la rougeole (67, 68) et l'appendicectomie (69).

4.2. Rectocolite hémorragique

Pour la RCH, les principaux FDR évoqués sont l'habitat urbain (26), un haut niveau socio-économique (70), un niveau d'éducation élevé (70), la pollution hydrique (55), la sédentarité (57), une alimentation riche en acides gras poly-insaturés, oméga 6 , viande et pauvre en fruits et légumes (58), l'exposition aux antibiotiques durant l'enfance (60), la contraception orale (71), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (62), la survenue récente d'une gastro-entérite infectieuse (63), notamment à Salmonella ou Campylobacter gastroenteritis (64); les infections à Helicobacter pylori (65) et par les Helminthes (66) seraient quant à elles protectrices vis-à-vis de la survenue d'une RCH. Contrairement à la MC, le tabagisme actif serait un facteur protecteur pour la RCH, avec OR à 0,58 (IC 95% : 0,45-0,75) (49). En revanche, les anciens fumeurs ont un risque augmenté de RCH, avec « hazard ratio » (HR) de 1,56 (IC 95 % : 1,26-1,93) dans une méta-analyse publiée en 2012 (72). D'autres facteurs protecteurs ont été évoqués, comme l'allaitement maternel (53) ou l'appendicectomie (73). A l'image de la MC, d'autres FDR ont été avancés par certains auteurs, mais restent débattus, comme les vaccinations contre la coqueluche, la poliomyélite ou la rougeole (67, 68).

5. Physiopathologie

5.1. Maladie de Crohn

Malgré de considérables avancées dans la compréhension de la maladie, les mécanismes exacts conduisant à l'inflammation chronique de la muqueuse intestinale restent en partie méconnus. Cependant, on peut considérer que la MC résulte d'une interaction anormale entre le microbiote intestinal commensal et le système immunitaire de l'hôte. Le microbiote intestinal est constitué de quatre principales familles : Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria et Proteobacteria, dont la composition et la diversité sont propres à chaque individu (74), varient dans le temps (75) et sont modifiées par l'alimentation (76) et les antibiotiques (77). Chez les patients atteints de MC, il existe une modification du microbiote intestinal, avec notamment une diminution des Firmicutes et des Bacteroidetes (78). Cependant, la reproduction sur des modèles animaux de ces anomalies n'est pas

suffisante pour induire une MICI (79), suggérant l'implication d'autres facteurs. Un autre élément de la MC est l'augmentation de la perméabilité muqueuse, favorisée par des jonctions inter-cellulaires plus « lâches » (80) et une diminution du biofilm de mucus en raison notamment de mutations du gène MUC1 (81). La conséquence est une augmentation de la pénétration des antigènes luminaux au sein de la lamina propria, riche en cellules immunitaires. Ces antigènes sont alors reconnus par différents récepteurs comme les toll-like receptors (TLR) ou les nucleotide binding domains (NOD) like receptors, essentiellement portés par les cellules dendritiques. Dans la MC, il existe une surexpression des TLR2 et 4, conduisant à une réponse immunitaire exagérée (82). Les polymorphismes de NOD2 sont significativement associés à la MC (42), conduisant à une diminution de la réponse des cytokines au muramyl dipeptide, le ligand de NOD2. Les cytokines concernées sont le TNF-α, l'IL-1β et l'IL-8 (83). Les mutations de NOD2 conduisent également à une altération de l'autophagie, réduisant ainsi la destruction antigénique lysosomale et la clairance immune par les cellules dendritiques (84). La conséquence est une persistance antigénique et donc une réaction immunitaire durable. Il existe une balance entre les lymphocytes T helper (Th17 surtout) défendant la muqueuse contre les micro-organismes par la sécrétion de cytokines (interféron-γ, TNF-α, IL-17 et 22,…) et les lymphocytes T régulateurs (Treg) (IL-10, TGF-β, IL-35). Ces deux systèmes sont inversement régulés. Les gènes codant pour ces cytokines sont souvent mutés dans la MC (42), aboutissant à une prédominance des Th17 sur les Treg.

5.2. Rectocolite hémorragique

Comme pour la MC, il existe une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale vis-à-vis des antigènes luminaux , notamment par diminution de la synthèse de mucine (MUC2) (85) et par augmentation des espaces inter-cellulaires (86). Le microbiote joue également un rôle prépondérant. Dans la RCH, on note une diminution des Clostridium du cluster IV, Ruminococcus bromii, Eubacterium rectale, Roseburia sp., and Akkermansia sp. au profit des Fusobacterium sp., Peptostreptococcus sp., Helicobacter sp., Campylobacter sp. et Clostridium difficile (87). Une fois dans la lamina propria, les antigènes sont captés par les cellules dendritiques, plus abondantes chez les

patients atteints de RCH que chez les sujets sains (88), amplifiant ainsi la réponse immunitaire médiée par les cytokines. Les récepteurs antigéniques des cellules dendritiques, notamment les TLR et les NOD, sont altérés dans la RCH, avec une augmentation de l'expression des TLR4 (89), possiblement à l'origine d'une rupture de la tolérance immune vis-à-vis de la flore commensale de l'hôte. Dans la RCH, la balance lymphocytes T helper / lymphocytes Treg est altérée au profit des Th2, sous l'action de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-15 et l'IL-13, sécrétées par les cellules natural killer (NK) (90). Ces interleukines exercent alors un rétrocontrôle positif sur les cellules NK, entretenant et amplifiant la réaction inflammatoire. Cette dernière est aussi majorée par le recrutement de leucocytes circulants grâce à des chémokines (91) et à des molécules d'adhésion comme MadCAM-1 (mucosal addressin cellular adhesion molecule-1), constituant des cibles thérapeutiques pour le futur.

6. Diagnostic

6.1. Maladie de Crohn

Il repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques d'imagerie. Aucun test génétique n'est recommandé en pratique courante (3).

Les principaux symptômes sont : diarrhée chronique (> 6 semaines) et/ou nocturne, douleur abdominale, perte de poids, fièvre, lésions ano-périnéales et signes extra-digestifs (notamment uvéïte, spondylarthropathie, pyoderma gangrenosum, érythème noueux, cholangite sclérosante primitive [CSP]…) (92). Le début de la maladie est typiquement insidieux mais elle peut se révéler sous forme de colite aiguë grave. Il faut éliminer d'autres pathologies semblables infectieuses (tuberculose, Yersinia, enterovirus…) et non infectieuses (syndrome de l'intestin irritable, maladie de Behçet,…).

Biologiquement, l'anémie et la thrombocytose sont fréquentes (92). L'élévation de la protéine C réactive (CRP) est quasi constante (92). Certains auto-anticorps sont parfois augmentés, comme les anticorps anti Saccharomyces cerevisiae (ASCA) (93) ou les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA). Les ASCA ont une sensibilité de 54,6 % et une spécificité de

92,8 % pour le diagnostic de la MC (94). La calprotectine fécale semble être un bon marqueur de l'activité de la maladie (95) et permet aussi de faire le diagnostic différentiel avec le syndrome de l'intestin irritable (92). La lactoferrine fécale paraît également corrélée à l'activité endoscopique de la maladie (96) mais son dosage n'est pour l'heure pas disponible en pratique courante. Les coprocultures sont utiles pour éliminer les diagnostics différentiels (diarrhées à germes entéro-invasifs, Clostridium difficile…).

L'examen de référence pour le diagnostic de la MC reste l'iléocoloscopie avec biopsies étagées, au minimum deux par segment, en zone pathologique et en zone saine (92). La chromoendoscopie permet d'améliorer la détection des zones dysplasiques (97). Une oesogastroduodénoscopie doit être réalisée à la recherche de lésions du tractus digestif supérieur et pour éliminer les diagnostics différentiels (98). Les lésions élémentaires sont : ulcérations (aphtoïdes, linéaires, en carte de géographie), superficielles ou profondes (fissures), pseudo-polypes, sténoses, fistules, aspect de « route pavée » (cobblestone). Ces lésions sont séparées d'intervalles de muqueuse saine. Les critères de gravité : mise à nu de la musculeuse, décollement muqueux et > 30 % d'un segment colique atteint (92). La vidéo-capsule endoscopique peut être utilisée pour rechercher des lésions grêliques, avec des performances supérieures à l'imagerie (99). En cas de suspicion de sténose exposant au risque de rétention, une capsule test, dite « patency » pourra être réalisée. L'endoscopie grêlique double ballon ou poussée a surtout un intérêt thérapeutique (exérèse de polypes, dilatation de sténoses…).

Histologiquement, on retrouve des pertes de substance muqueuse, des distorsions glandulaires, une infiltration lympho-plasmocytaire du chorion muqueux +/- transmurale, des nodules lymphoïdes et dans environ 20 % des cas des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires sans nécrose caséeuse, typiques de la MC (100).

En imagerie, on peut utiliser le scanner, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM), +/- avec entéroclyse, et l'échographie +/- de contraste, qui a une sensibilité et une spécificité similaires aux autres techniques (101). Les principaux signes retrouvés sont : ulcérations, fissures, sténoses, fistules,

aspect peigné du mésentère (sclérolipomatose des mésos). On peut aussi évaluer le retentissement des sténoses, étudier le trajet des fistules, rechercher des abcès, différencier la composante fibreuse et inflammatoire des sténoses, évaluer l'activité de la maladie.

A l'issue du processus diagnostique, il est important de caractériser le phénotype de la maladie et de déterminer son activité. La classification de Montréal (102) distingue l'âge de survenue (A1 : < 17 ans, A2 : 17 à 40 ans, A3 : > 40 ans), la localisation (L1 : iléon terminal, L2 : côlon, L3 : iléo-côlon, L4 : tractus digestif supérieur, pouvant s'associer entre elles) et le phénotype (B1 : non sténosant non pénétrant, B2 : sténosant, B3 : pénétrant, p : atteinte périnéale, pouvant s'ajouter aux précédents) de la MC. Pour l'activité, plusieurs scores existent (103). Citons le CDAI (Crohn's Disease Activity Index) ou score de Best (104), le HBI (Harvey Bradshaw Index) (105) et le PCDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) (106), qui sont validés et unanimement reconnus. Ils se basent sur des critères cliniques (nombre de selles liquides, douleur abdominale, perte de poids, nombre de fistules périnéales…) et parfois biologiques (hématocrite). Le CDAI va approximativement de 0 à 600 (échelle ouverte). En dessous de 150, on parle de rémission, entre 150 et 220 d'activité légère, entre 220 et 450 d'activité modérée et de maladie sévère au-delà de 450. Pour l'activité endoscopique , le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) (107) et les SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) (108) sont les plus utilisés. Le score de Rutgeerts (109) est quant à lui utilisé pour évaluer la récidive post-opératoire de la MC et ainsi apprécier l'efficacité des thérapeutiques.

6.2. Rectocolite hémorragique

Comme pour la MC, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques et histologiques.

Les principaux symptômes sont : diarrhée glairo-sanglante persistante +/- nocturne, douleur abdominale et syndrome rectal (douleur à l'exonération, urgence à la défécation) (4). Les signes extra-digestifs sont notamment l'uvéïte, la spondylarthropathie et la CSP. Les diagnostics différentiels à

éliminer sont principalement les colites infectieuses (110) (Clostridium difficile, E.coli O157 : H7, parasitaires…) et non infectieuses (colites médicamenteuses, ischémiques, microscopiques, post-radiques…).

Biologiquement, la CRP est corrélée à l'activité de la maladie (111). Les p-ANCA sont positifs chez 50 à 60 % des patients, avec une spécificité de 89 % et une sensibilité de 59 % pour le diagnostic de la RCH (94). Les marqueurs fécaux comme la calprotectine fécale (112), la lactoferrine (113), l'élastase (113) et le S100A12 (114) sont utiles pour apprécier l'activité de la maladie et pour faire le diagnostic différentiel avec le syndrome de l'intestin irritable. Les coprocultures sont utiles pour éliminer les diagnostics différentiels (diarrhées à germes entéro-invasifs, Clostridium difficile…) (115).

L'iléocoloscopie avec au moins deux biopsies par segment reste l'examen-clé (115). Les lésions élémentaires sont la perte de la vascularisation, un aspect granité, la friabilité, les ulcérations (115). Les lésions débutent à la marge anale, sont circonférentielles, sans intervalle de muqueuse saine, avec des limites nettes. Une « iléïte de reflux » est possible en cas de pancolite, par diffusion de l'inflammation à l'iléon terminal (115). L'oesogastroduodénoscopie peut s'envisager en cas de symptômes évoquant une atteinte du tractus digestif supérieur (115). La vidéo-capsule endoscopique du grêle n'est pas recommandée mais elle permet en cas de normalité d'écarter la MC avec une forte valeur prédictive négative (116).

Histologiquement, on retrouve des anomalies architecturales (cryptes « branchées », distorsion des cryptes, atrophie cryptique, irrégularités de surface), des anomalies muqueuses (métaplasie des cellules de Paneth) et des lésions inflammatoires (plasmocytose basale, hypercellularité de la lamina propria [prédominance des polynucléaires neutrophiles], nodules lymphoïdes) (115).

Les examens d'imagerie ne sont pas recommandés en dehors des colites aiguës graves ou en cas de coloscopie incomplète, notamment en cas de sténose (115).

Une fois le diagnostic de RCH établi, il est nécessaire de caractériser son phénotype et son activité à l'aide d'outils validés. La classification de Montréal (102) permet de caractériser l'extension

(E1 : maladie limitée au rectum, E2 : jusqu'à l'angle gauche, E3 : pancolite) et la sévérité (S0 : rémission ; S1 [légère] : ≤ 4 selles / jour, pas de symptôme extra-digestif, marqueurs inflammatoires normaux ; S2 [modérée] : 4 à 6 selles / jour, signes généraux minimes ; S3 [sévère] : ≥ 6 selles / jour, fréquence cardiaque ≥ 90/min, T° ≥ 37,5 °C, hémoglobine < 10,5 g/dL, vitesse de sédimentation [VS] > 30 mm/h) de la maladie. Pour l'activité, les scores sont très nombreux (117). Le dernier consensus européen a retenu le score de Truelove et Witts (118) pour définir les colites aiguës graves. Il est basé sur la fréquence des selles, la fréquence cardiaque, la température, l'hémoglobine, la vitesse de sédimentation et la CRP. On peut également citer le CAI (Clinical Activity Index) ou score de Rachmilewitz (119), le score de Lichtiger (120), le PGA (Physician Global Assessment) (121), le SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) ou score de Walmsley (122), l' UCCS (Ulcerative Colitis Clinical Score) (123). Ces scores prennent en compte des critères cliniques (douleur abdominale, fréquence des selles, saignement dans les selles, bien être général…) et biologiques (hémoglobine, VS, albumine…). D'autres scores sont quant à eux composites : le score de Mayo (Mayo Clinic Score ou Disease Activity Index) (124) ou l'UCDAI (Ulcerative Colitis Disease Activity Index) (125) par exemple.

7. Evolution

7.1. Maladie de Crohn

La MC évolue par poussées entrecoupées de phases de rémission. La définition de la poussée n'est pas univoque, mais le CDAI est l'outil le plus utilisé (104). On distingue poussée légère (CDAI entre 150 et 220, patient ambulatoire, alimentation orale possible, perte pondérale < 10 %, apyrexie, pas de déshydratation, abdomen non chirurgical, pas de masse abdominale, CRP normale), modérée (CDAI entre 220 et 450, vomissements intermittents, perte pondérale > 10 %, traitement de 1ère ligne inefficace, absence d'occlusion, masse abdominale douloureuse, CRP augmentée) et sévère (CDAI > 450, index de masse corporelle < 18 kg/m^2 ou occlusion ou abcès, persistance des symptômes malgré les traitements, CRP augmentée) (115). La rémission correspond à un CDAI < 150 (au minimum

pendant 12 mois selon les études) (115). La réponse correspond à une baisse du CDAI d'au moins 70 points (ou 100 selon les études) (115). La rechute correspond à augmentation du CDAI après la rémission d'au moins 70 (voire 100) points, avec un total > 150 (115). Elle est dite précoce si elle survient moins de 3 mois après la rémission (115). Les rechutes sont fréquentes à partir de 2 par an, ou non fréquentes en deçà (115). La corticorésistance est définie par une maladie active après 4 semaines de traitement à la dose de 0,75 mg/kg de prednisolone (115). La corticodépendance correspond soit à l'impossibilité de diminuer la prednisolone en dessous de 10 mg / jour après 3 mois sans voir une rechute, soit à une rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt de la corticothérapie (115). Le terme de récidive est réservé à la réapparition des symptômes et/ou des lésions après un traitement chirurgical (115).

Au diagnostic, environ 1/3 des patients ont une localisation iléale, 1/3 une localisation colique et 1/3 une localisation iléo-colique (126). La localisation de la maladie est globalement la même au cours du temps (126). Après 20 ans d'évolution, 50 % des patients ont une complication intestinale (126) et 50 % développent une fistule (127). Seulement 10 % sont en rémission clinique prolongée (126). Dix ans après le diagnostic, un patient sur deux aura une chirurgie (126). Le risque de récidive après chirurgie est estimé entre 44 et 55 % à 10 ans (126). Le taux d'incidence annuel d'hospitalisation est de 20 % (126). La corticodépendance concerne un patient sur trois (126). Une méta-analyse publiée en 2006 retrouvait un risque cumulé de cancer colorectal (CCR) de 2,9 % à 10 ans, 5,6 % à 20 ans et 8,3 % à 30 ans (128).

L'objectif thérapeutique est la cicatrisation muqueuse (ou rémission profonde), correspondant à l'absence complète d'ulcérations et d'inflammation, même si la définition exacte varie selon le score utilisé (129). La cicatrisation muqueuse est significativement associée à une rémission clinique prolongée (130).

Un autre objectif est de déterminer les patients les plus à risque de développer une maladie sévère : c'est le concept porté par le score de Lémann, avec en abscisse le temps et en ordonnée les destructions intestinales (131). Des facteurs de mauvais pronostic ont ainsi été identifié : un âge < 40

ans, un recours rapide aux corticoïdes, une atteinte périnéale, une résection colique, des résections grêliques multiples, un phénotype sténosant, une perte pondérale significative et des lésions endoscopiques spécifiques (132). Dans une méta-analyse publiée en 2013, l'espérance de vie des patients atteints de MC était légèrement inférieure à celle de la population générale, avec un « standardized mortality ratio » (SMR) de 1,38 (IC 95 % : 1,23-1,55) (133).

7.2. Rectocolite hémorragique

La RCH évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission. La définition de la maladie active repose sur les critères de Truelove et Witts selon le consensus européen de 2012 (115), même si les scores cités plus haut peuvent aussi être utilisés. La rémission correspond à la complète résolution des symptômes associée à une cicatrisation muqueuse. En pratique, elle se traduit cliniquement par moins de trois selles / jour, sans urgence ni sang (115). La réponse correspond à une baisse d'au moins 30 % des scores d'activité clinique, avec réduction des saignements et des sous-scores endoscopiques (115) La rechute correspond à un retour des symptômes après la rémission, notamment les saignements et les diarrhées, avec des modifications endoscopiques (115). Elle est dite précoce quand elle survient dans les trois mois après la rémission, fréquente à partir de deux épisodes par an (115). On parle de RCH continue en l'absence de périodes de rémissions (115). Les définitions de la corticodépendance et corticorésistance sont identiques à la MC (115). On peut parler de résistance aux immunosuppresseurs en cas de RCH active après trois mois de traitement à dose efficace (115). En cas de persistance de symptômes après 4 à 8 semaines de 5-ASA et de corticoïdes per os et locaux, on parle de colite distale réfractaire (115).

Au diagnostic, seuls 10 % des patients ont une maladie sévère (134). On distingue environ 1/3 de localisation E1, 1/3 de E2 et 1/3 de E3 (135). Parmi les patients avec une atteinte distale initiale, 25 à 50 % auront une extension de la maladie au cours du temps (136). Durant la première année, environ 40 % des patients auront une poussée (135). Ce taux monte à 90 % à 25 ans (134). Le taux cumulé de première hospitalisation est de 29,4 % à 5 ans, 38,7 % à 10 ans et 49,2 % à 20 ans (137). Le taux

cumulé de colectomie est de 13,1 % à 5 ans, 18,9 % à 10 ans et 25,4 % à 20 ans (137). Les facteurs de mauvais pronostic sont un âge jeune (< 40 ans) au diagnostic, une forme extensive, une CSP concomitante (136). Le risque cumulé de CCR était < 1 % à 10 ans, entre 0,4 et 2 % à 15 ans et entre 1,1 et 5,3 % à 20 ans dans une méta-analyse publiée en 2012, regroupant uniquement des études de cohorte (138). Dans une méta-analyse publiée en 2013, l'espérance de vie des patients atteints de RCH était légèrement inférieure à celle de la population générale, avec un SMR de 1,19 (IC 95 % : 1,06-1,35) (133).

8. Traitement

8.1. Maladie de Crohn

Le traitement dépend de la localisation de la maladie, de son activité et des complications associées (3). Il faut également prendre en compte les effets indésirables de chaque traitement et s'adapter à la réponse chaque patient. Il paraît également nécessaire d'intégrer les facteurs initiaux de sévérité pouvant inciter à une escalade thérapeutique rapide. Il faut d'abord induire une réponse thérapeutique puis la maintenir dans le temps. La chirurgie est réservée aux lésions néoplasiques et prénéoplasiques, aux occlusions, aux lésions suppuratives et aux échecs du traitement médical (3).

8.1.1. Maladie légère à modérée

Le traitement de référence pour les formes iléo-coliques est le budésonide, à la dose de 9 mg/j (recommandation de grade A) (3, 139). La prednisolone est également utilisable en première intention pour les formes iléo-coliques et coliques pures, mais son profil de tolérance est inférieur à celui du budésonide (139). La sulfasalazine peut être utilisée dans les formes iléo-coliques et coliques, à la dose de 3 à 6 g/j (3). Bien que souvent prescrits, les 5-aminosalicylates (5-ASA) et leurs dérivés ne sont pas recommandés dans la MC (3, 139). Les antibiotiques ne sont pas recommandés en dehors des complications infectieuses (grade C) (3, 139).

8.1.2. Maladie modérée à sévère

La prednisone est le traitement de première intention, à la dose de 40 à 60 mg/j, jusqu'à résolution des symptômes (grade A) (3, 139). En dehors des cas pédiatriques, la nutrition entérale n'a qu'un rôle adjuvant (139). Les thiopurines sont recommandées en première intention pour maintenir une rémission cortico-induite, en cas de corticorésistance ou en cas de rechute précoce (grade A) (3, 139). La dose initiale d'AZA est de 2,5 mg/kg. En seconde intention, le méthotrexate (MTX), à raison de 25 mg/semaine en sous-cutané, peut être prescrit en traitement d'entretien, en cas d'intolérance aux thiopurines, de corticorésistance ou de corticodependance (grade B) (3, 139). En cas d'absence de réponse malgré un traitement par corticothérapie ou thiopurines bien conduit, les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNFα (TNF pour Tumor Necrosis Factor) sont recommandés (grade A) (3, 139). En Europe, il s'agit de l'infliximab (REMICADE ®) et de l'adalimumab (HUMIRA ®). Ces biothérapies sont plus efficaces que les immunosuppresseurs chez les patients naïfs n'ayant pas répondu aux corticoïdes (grade A) (3, 139). L'association thiopurine et anti-TNFα est plus efficace pour induire et maintenir la rémission que les monothérapies (140, 141). Il faut cependant éviter cette association au long cours, notamment chez les hommes de moins 35 ans, en raison du risque de lymphome T hépato-splénique (139). En cas d'échec, il est nécessaire d'optimiser le traitement (augmentation des posologies, raccourcissement des intercures…) avant de discuter des possibilités chirurgicales (139). Une fois la rémission obtenue, il faut poursuivre la ou les drogues efficaces en l'absence de mauvaise tolérance (thiopurines, MTX, anti-TNFα) (139). La prednisone n'a pas sa place dans le maintien de la rémission, du fait de ses effets indésirables au long cours (grade A) (3). Le budésonide à la dose de 6 mg/jour n'apporte pas de bénéfice au-delà de 6 mois (grade A) (3). La durée de traitement n'est pas clairement établie. Pour les thiopurines, un arrêt peut s'envisager après 4 ans de traitement et en cas de maladie quiescente (139). Pour les anti-TNFα et le MTX, aucune recommandation n'est disponible, mais la poursuite ou l'arrêt du traitement doit se discuter selon l'activité de la maladie et la tolérance des drogues, ainsi que leurs potentiels effets indésirables (139). Concernant la chirurgie, elle est indiquée en cas de maladie symptomatique malgré un traitement médical bien conduit (notamment en cas de corticodépendance), d'abcès, de fistules internes ou

périnéales persistantes malgré un traitement médical bien conduit, de sténose(s) symptomatiques, de dysplasie ou de cancer (3, 139). En cas de MC iléo-caecale, la résection iléo-caecale est indiquée. En cas d'abcès, le drainage +/- associé à une antibiothérapie est indiqué avant d'envisager une résection chirurgicale. En cas de sténose(s) grêlique(s), on peut proposer une (des) résection(s) (la (les) moins étendue(s) possible). La stricturoplastie est indiquée en cas de sténose < 10 cm. En cas d'atteinte colique < 1/3 du segment, on peut proposer une résection. En cas de sténose colique courte accessible, une dilatation per-endoscopique est envisageable (139). Après une résection iléo-caecale, la récidive post-opératoire survient dans 80 à 100 % des cas à 3 ans en l'absence de traitement préventif (139). Les FDR de récidive sont connus : tabagisme, antécédent de résection intestinale (y compris appendicectomie), phénotype pénétrant, présence de lésions ano-périnéales, nécessité d'une résection intestinale étendue, absence de traitement préventif (142). En l'absence de FDR, on peut discuter l'absence de traitement ou des 5-ASA (à la dose de 4 g/j). Si un seul FDR existe, les thiopurines +/- des antibiotiques peuvent être utilisés. Les biothérapies peuvent être envisagées. A partir de deux FDR, les biothérapies semblent être indiquées (142). L'arrêt du tabac est toujours indiqué. Quelle que soit la thérapeutique, indication à réaliser une iléo-coloscopie entre 4 et 12 mois après la chirurgie pour définir le score de Rutgeerts. S'il est < à i2, poursuite du même traitement, s'il est $\geq$ i2, il faut changer de traitement ou l'optimiser (142). Le traitement doit être instauré dans les 2 semaines post-opératoires et être poursuivi au moins 2 ans (143).

8.1.3. Maladie fistulisante et lésions ano-périnéales

L'IRM pelvienne est recommandée pour évaluer le nombre, la topographie, le trajet et le retentissement des fistules (143). Un examen sous anesthésie générale peut être effectué, permettant un traitement dans le même temps. La classification de Parks (144) est souvent utilisée pour distinguer fistules simples et complexes. En cas d'abcès, indication à un drainage chirurgical +/- associé à un seton (grade C) (3, 143). En cas de fistule simple symptomatique, drainage par seton ou fistulotomie associé à une antibiothérapie (métronidazole +/- ciprofloxacine) (143). En cas de fistule complexe, le

drainage par seton est recommandé (143). Un traitement d'entretien par antibiotiques, (grade C) thiopurine (grade C) ou anti-TNFα (grade A) est recommandé pendant au moins un an (143).

8.1.4. Atteinte du tractus digestif supérieur

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la corticothérapie orale, les thiopurines ou le MTX peuvent s'utiliser (3, 139). En cas d'échec ou de maladie sévère, les anti-TNFα sont indiqués (3, 139). En cas de symptômes obstructifs, les dilatations endoscopiques et la chirurgie sont envisageables (3, 139).

8.1.5. Colite grave

Cela concerne les patients en échec thérapeutique (corticothérapie orale ou anti-TNFα) avec tableau sévère associant fièvre élevée, vomissements fréquents, occlusion, cachexie, abcès. Ces patients doivent être hospitalisés. La prise en charge repose sur la corticothérapie intraveineuse (grade C) à la dose de 40 à 60 mg/j, un support nutritionnel (support entéral à privilégier), réhydratation et correction des troubles hydro-électrolytiques (3). Support transfusionnel en cas d'anémie et antibiothérapie en cas d'abcès sont recommandés. En cas de non réponse aux corticoïdes, la ciclosporine ou le tacrolimus peuvent être envisagés (3). Aucun essai contrôlé n'a étudié l'effet des anti-TNFα dans cette indication (3). Par la suite, la ciclosporine ou le tacrolimus seront progressivement relayés par des thiopurines (3).

8.1.6. Mesures associées

L'arrêt total et définitif du tabac est indispensable, puisqu'il augmente l'activité de la maladie, le risque évolutif vers un phénotype pénétrant ou sténosant, le risque de recours à la chirurgie, le

risque d'hospitalisation, le recours aux immunosuppresseurs (145). Le tabac augmente aussi le risque de récidive post-opératoire (146).

La dénutrition et les carences nutritionnelles doivent être recherchées et corrigées, mais il n'y pas de preuve chez l'adulte d'une efficacité des supports nutritionnels utilisés en tant que thérapeutique exclusive (139).

Intérêt à dépister et à traiter les troubles psychologiques dus à la MC (147).

Il est nécessaire d'informer les patients sur la nécessité pour eux d'être à jour dans leurs vaccinations, en raison du risque infectieux lié à la fois à la maladie et aux traitements (82).

La plupart des traitements n'est pas contre-indiquée en cas de désir de grossesse, de grossesse ou d'allaitement. L'exception concerne le MTX. Il y a donc une indication à une contraception efficace en cas de prescription de MTX. Les antibiotiques et la sulfasalazine sont contre-indiqués en cas d'allaitement maternel (82).

Les risques néoplasiques et leur prise en charge seront abordés dans un chapitre ultérieur.

8.1.7. Manifestations extra-intestinales

L'épisclérite est traitée par corticoïdes locaux (147). L'uvéïte nécessite un avis spécialisé en ophtalmologie car elle est potentiellement grave. Elle sera traitée par corticoïdes locaux voire systémiques. Les thiopurines, le MTX et l'infliximab sont également efficaces (147).

Les arthropathies périphériques peuvent se traiter par AINS, injections locales de corticoïdes, physiothérapie, sulfasalazine. Les anti-TNFα sont indiqués en cas de spondylarthropathie (147).

L'ostéoporose, plus fréquente dans la MC, sera recherchée par une ostéodensitométrie. En cas d'ostéoporose ou de corticothérapie prolongée, la supplémentation en calcium et vitamine D est indiquée. Les biphosphonates seront prescrits en cas de fracture (147).

L'érythème noueux et le syndrome de Sweet requièrent une corticothérapie systémique (147). Le pyoderma gangrenosum sera traité par corticothérapie systémique, anti-calcineurine ou biothérapies (147). Les manifestations cutanées liées aux anti-TNFα (eczéma, psoriasis) se traitent par dermocorticoïdes, kératolytiques, analogues de la vitamine D, MTX, changement voire arrêt de l'anti-TNFα concerné.

La CSP sera évoquée devant une perturbation des tests hépatiques et affirmée par la cholangio-IRM. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) sera prescrit à la dose de 20 mg/kg. La transplantation hépatique peut s'envisager dans les formes avancées (147).

L'anémie est fréquente, et peut nécessiter une supplémentation martiale parentérale, de l'érythropoïétine (EPO) voire une transfusion de culots globulaires rouges (CGR) (148).

Les patients atteints de MC ont un risque accru de maladie thrombo-embolique veineuse. Il y a donc une indication à une thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés (147).

8.2. Rectocolite hémorragique

Les objectifs sont l'induction et le maintien de la rémission ainsi que la cicatrisation muqueuse, permettant de diminuer le recours aux corticoïdes, d'améliorer la qualité de vie, de réduire le risque d'hospitalisation et de cancer (4). Le traitement sera adapté à la maladie (extension, activité, évolution sous traitement) et au patient (tolérance des traitements, observance prévisible, souhaits personnels) (1, 4).

8.2.1. Maladie légère à modérée

8.2.1.1. Proctite isolée

En cas de proctite isolée, les suppositoires de mésalazine à 1 g/j sont indiqués en 1ère intention (grade A). On peut proposer des lavements, mais ils sont moins bien tolérés et délivrent moins de

principe actif localement (1). Les corticoïdes topiques sont indiqués en 2ème ligne, réservés aux patients intolérants aux 5-ASA car moins efficaces que ces derniers (grade A) (1). Les 5-ASA topiques sont plus efficaces que les 5-ASA oraux (grade A). L'association de 5-ASA topiques et oraux est supérieure aux drogues prescrites seules (grade A) (1, 4). En cas d'échec, une corticothérapie orale (40 à 60 mg/j) peut être instaurée, voire un traitement par infliximab (grade C) (4). Une fois la rémission obtenue, l'entretien peut se faire par suppositoires de 5-ASA (grade A) ou par 5-ASA oraux (grade A) (4). En cas d'induction par biothérapie, celle-ci doit être maintenue en entretien (grade A) (4). Les thiopurines peuvent aussi être utilisées comme traitement d'entretien (grade A) (4). Ce qui n'est pas le cas des corticoïdes, quelle que soit leur forme (4). La durée du traitement d'entretien n'est pas clairement définie.

8.2.1.2. Colite gauche

En 1ère intention, indication d'une association de 5-ASA en lavement (1 g/j) et per os (> 2 g/j) (1). Les topiques (corticoïdes et 5-ASA) seuls ou les 5-ASA oraux seuls sont moins efficaces (1). Les topiques à base de corticoïdes sont moins efficaces que ceux à base de 5-ASA (1). En cas d'échec du traitement de 1ère ligne, indication à une corticothérapie systémique (40 à 60 mg/j) (1). Le traitement d'entretien est identique à celui de la proctite.

8.2.1.3. Pancolite

En 1ère intention, prescription de 5-ASA oraux (2 à 4 g/j), qui peuvent être associés à des 5-ASA topiques pour augmenter les chances de rémission (grade A) (1). La corticothérapie locale est indiquée en cas d'échec du traitement de 1ère ligne (grade B). En cas d'échec des corticoïdes, les thiopurines sont recommandées (grade A) (4). L'infliximab est indiqué en cas de corticorésistance ou de corticodépendance malgré un traitement par thiopurines bien conduit, ou en cas d'intolérance à ces traitements (grade A) (4). Une fois la rémission obtenue, l'entretien peut se faire par 5-ASA oraux,

thiopurines ou par infliximab si cette thérapeutique a été utilisée en induction (grade A) (4). La durée du traitement d'entretien n'est pas clairement définie. Les recommandations européennes de 2012 proposent également les probiotiques à base de E.coli Nissle comme alternative aux 5-ASA en traitement d'entretien (1)

8.2.2. Maladie sévère

Il s'agit ici des colites aiguës graves définies par les critères de Truelove et Witts (118), à savoir au moins 6 selles gliaro-sanglantes /j, fréquence cardiaque > 90 c/min, T° > 37,8 °C, Hb < 10,5 g/dL, VS > 30 mm/h. Ces patients doivent être hospitalisés. En 1ère intention, une corticothérapie intraveineuse (prednisolone 60 mg/j ou hydrocortisone 100 mg x 4/j) est indiquée (1, 4), avec une efficacité d'environ 67 % (149). Les mesures associées sont : le remplissage vasculaire, la correction des troubles hydro-électrolytiques, une rectosigmoïdoscopie (recherche de signes de gravité et du cytomegalovirus [CMV]), coprocultures (notamment à la recherche du Clostridium difficile), thromboprophylaxie, support nutritionnel, +/- corticoïdes ou 5-ASA topiques (n'ont pas été étudié dans cette situation), antibiothérapie uniquement en cas d'infection patente, transfusion pour un objectif d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dL (1).

En l'absence d'efficacité après 3 jours de corticothérapie intraveineuse, on peut soit proposer un traitement médical de 2ème ligne (grade A), soit proposer une colectomie (grade B) (1, 4). Trois traitements peuvent être utilisés : la ciclosporine intraveineuse (2 mg/kg/j), le tacrolimus ou l'infliximab (5 mg/kg) (1, 4). En cas d'absence de réponse après 3 jours de traitement, il y a une indication à une colectomie (1, 4).

En cas de « mégacôlon toxique », défini par un diamètre colique > 5,5 cm, sans occlusion, avec des signes systémiques (150), la prise en charge associera, outre les mesures précédentes, une position en « chien de fusil », une éventuelle colo-exsufflation et une éventuelle antibiothérapie empirique de type vancomycine per os (1, 4). En cas d'échec, la colectomie sera proposée (1, 4).

8.2.3. Chirurgie

En dehors de la colite aiguë grave, les indications sont les hémorragies profuses, les perforations, les cancers et lésions pré néoplasiques (4). L'intervention de référence reste la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir. En cas de colite aiguë grave ou de corticothérapie depuis au moins 6 semaines à une dose ≥ 20 mg/j, l'intervention se fera en 2 temps, avec une colectomie subtotale première (1). Cette intervention doit se faire par un chirurgien expérimenté. Elle expose les femmes au risque d'infertilité ultérieure (1).

8.2.4. Pochite

Elle correspond à une inflammation non spécifique du réservoir iléal, se traduisant par des diarrhées +/- sanglantes, douleurs abdominales, syndrome rectal, incontinence (4). Les facteurs de risque évoqués sont la pancolite, les manifestations extra-intestinales, l'absence de tabagisme, les AINS, les p-ANCA positifs (151). On utilise le PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) (152), basé sur des critères cliniques, endoscopiques et histologiques. On parle de pochite si le score est ≥ 7. Elle survient chez environ un patient sur deux (151). Le traitement de la pochite aiguë repose sur les antibiotiques : métronidazole (400 mg x 3/j ou 20 mg/kg/j) ou ciprofloxacine (500 mg x 2/j) (grade A) (4, 151). Le probiotique nommé VSL #3 a également montré une efficacité dans la prévention primaire et secondaire de la pochite et dans le maintien de la rémission (4, 151). Les antidiarrhéiques peuvent être prescrits pour diminuer la fréquence des selles mais ils n'ont pas d'effet sur la pochite (151). En cas de pochite chronique, les possibilités sont l'association de deux antibiotiques, le budésonide per os et l'infliximab (151).

8.2.5. Mesures associées

Elles sont identiques à celles appliquées dans la MC.

8.2.6. Manifestations extra-intestinales

Leur prise en charge est identique à celle appliquée dans le MC.

III. LES NEOPLASIES MYELOIDES

1. Définition et classification

Selon la dernière classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datée de 2008, le terme « myéloïde » inclue toutes les cellules appartenant aux lignées granulocytaire (neutrophile, éosinophile, basophile), monocytaire/macrophagique, érythrocytaire, mégacaryocytaire et mastocytaire (10). Cette classification utilise des critères cliniques, morphologiques, cytochimiques, immunophénotypiques et génétiques pour définir des entités pathologiques cliniquement pertinentes.

Les NM sont donc des pathologies malignes touchant les cellules myéloïdes regroupant de nombreuses entités : 1) les néoplasies myéloprolifératives (NMP) 2) les NM avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 3) les SMD/NMP 4) les SMD 5) les LAM et apparentées 6) les leucémies aiguës de lignée ambiguë (LALA) (10).

Pour classer une NM, il faut analyser avec précision le sang circulant et la moelle osseuse (myélogramme et/ou biopsie ostéo-médullaire [BOM]) après coloration de Wright-Giemsa. Cela permet de rechercher et d'estimer le pourcentage de blastes, qui sont des cellules myéloïdes indifférenciées, définies par des anomalies microscopiques nucléaires (rapport nucléocytoplasmique élevé, nucléoles bien visibles, chromatine fine) et cytoplasmiques (basophilie, granulations d'Auer, absence de zone de Golgi) (153). Quand le pourcentage de blastes est supérieur à 20 %, on parle de LAM (10). Ce pourcentage doit être calculé sur au moins 200 cellules dans le sang périphérique ou sur 500 cellules dans la moelle. La cytométrie de flux permet de définir la lignée atteinte par le processus néoplasique. Par la suite, d'autres analyses sont effectuées : immunohistochimie, cytochimie et cytogénétique (établissement d'un caryotype) +/- associée à des techniques de type RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) et FISH (Fluorescence In Situ Hybridization).

2. Les néoplasies myéloprolifératives

2.1. Définition

C'est en 1951 que William Dameshek fut le premier a remarquer des similitudes cliniques et morphologiques médullaires entre la leucémie myéloïde chroniques (LMC), la polyglobulie essentielle (PE) ou maladie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MP), suggérant un clone ancestral commun (154). Dans la classification OMS de 2008, d'autres entités sont venues s'y ajouter : la leucémie chronique à neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles (LCE) (sans autre précision), la mastocytose et les NMP inclassables (10), qui ne seront pas abordées ici.

2.2. Leucémie myéloïde chronique

Elle correspond à une prolifération myéloïde monoclonale sans blocage de maturation prédominant sur la lignée granulocytaire au niveau médullaire et splénique.

L'incidence annuelle est actuellement de 1,6 / 100 000 habitants, avec un âge médian au diagnostic de 64 ans (155). Les hommes apparaissent plus touchés que les femmes, avec une incidence annuelle de 2,1 / 100 000 et 1,2 / 100 000, respectivement (155). La survie relative à 5 ans est de 61 % (155).

La LMC est due à une translocation t(9;22)(q34;q11) (156), correspondant au chromosome de Philadelphie (157). La conséquence est une fusion des gènes ABL (chromosome 9) et BCR (chromosome 22) codant pour un transcrit BCR-ABL1 avec une activité tyrosine-kinase anormale (158).

Cliniquement, on peut retrouver une altération de l'état général (asthénie, amaigrissement et anorexie), une splénomégalie, des adénopathies, des symptômes en rapport avec l'anémie (pâleur, dyspnée…), des infections itératives liées à l'immunodépression.

L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose franche, prédominant sur la lignée granulocytaire. La confirmation diagnostique est obtenue par l'identification du chromosome de Philadelphie dans le sang périphérique ou dans la moelle. En cas négativité (5 % des cas) le transcrit BCR-ABL pourra être détecté par RT-PCR ou par FISH. Dans certains cas, ni l'un ni l'autre ne sont retrouvés. On parle alors de LMC Philadelphie et BCR-ABL1 négatifs ou de LMC atypique.

Différents scores pronostiques ont été développés, comme celui de Sokal (159) ou celui de Hasford (160), prenant en compte l'âge, la taille de la rate, le pourcentage de blastes, le nombre de plaquettes, d'éosinophiles et de basophiles. Certaines délétions du chromosome 9 sont également de mauvais pronostic (161).

D'un point de vue thérapeutique les inhibiteurs des tyrosine-kinases sont indiqués en 1ère ligne (162), permettant d'obtenir jusqu'à 87 % de rémission cytogénétique complète (163), définie par un taux de transcrit BCR-ABL1 $\leq$ 10 % à 3 mois, < 1 % à 6 mois et $\leq$ 0,1 % à 12 mois (162). Les molécules disponibles sont l'imatinib (163), le nilotinib (164) et le dasatinib (165). En cas d'échec, la recherche de mutants résistants est indiquée, pouvant conduire à une intensification des doses ou à un changement de ligne thérapeutique (166, 167). En seconde ligne, d'autres inhibiteurs des tyrosine-kinases peuvent être utilisés (162), comme le bosutinib (168) ou le ponatinib (169). En 3ème ligne, l'allogreffe de cellules souche est indiquée (162). L'hydroxyurée peut s'utiliser en attendant un inhibiteur des tyrosine-kinases (162). L'interféron α seul est exceptionnellement prescrit dans les cas où les inhibiteurs des tyrosine-kinases ne peuvent être utilisés (162). Les chimiothérapies cytotoxiques ne sont utiles que pour préparer les patients à l'allogreffe de cellules souches (162).

2.3. Polyglobulie essentielle

Elle est caractérisée par une prolifération clonale des trois lignées médullaires.

L'incidence annuelle en France est de 0,6 / 100 000 habitants, avec un sexe ratio de 1 (170). Cette incidence apparaît stable dans le temps (170). La médiane de survie est d'environ 19 ans (171). Le risque de transformation leucémique est estimé à 2,3 % à 10 ans et à 5,5 % à 15 ans (171).

Cliniquement, on retrouve une érythrose, un prurit à l'eau, des céphalées, des phosphènes, des acouphènes, une hépato-splénomégalie (172). Les complications (thromboses artério-veineuses, hyperuricémie avec colique néphrétique ou goutte, syndrome hémorragique…) peuvent être révélatrices.

Biologiquement, les signes habituels sont : une polyglobulie, une thrombocytose, une hyperleucocytose, un dosage de l'EPO normal, des gaz du sang normaux. La mutation V617F de JAK2 est présente dans environ 90 % des cas (173). Sa sensibilité est de 97 % et sa spécificité de 100 % pour distinguer la PE des autres causes de polyglobulie (174).

Le diagnostic repose sur les critères OMS (10) : soit les 2 critères majeurs et un critère mineur, soit présence du 1er critère majeur associé à 2 critères mineurs. Les 2 critères majeurs étant : 1) Hb >18,5 g/dL chez les hommes, > 16,5 g/dL chez les femmes 2) Mutation JAK2 V617F ou équivalente comme la mutation JAK2 sur l'exon 12. Les 3 critères mineurs sont : 1) Hypercellularité médullaire des 3 lignées (érythrocytaire, granulocytaire et mégacaryocytaire) à la BOM 2) EPO inférieure à la borne supérieure de la normale 3) Croissance spontanée des progéniteurs érythroïdes in vitro.

Les moyens thérapeutiques sont les saignées, l'aspirine, l'hydroxyurée, le busulfan et l'interféron α. L'objectif thérapeutiques est d'obtenir une hématocrite inférieure à 45 % (175).

Le traitement dépend du risque d'accident thrombotique, avec 2 facteurs pris en compte : un âge ≥ 60 ans et un antécédent personnel de thrombose. Les patients sont alors séparés en 2 groupes : faible risque (aucun facteur) et fort risque (1 ou 2 facteurs) (176). En cas de faible risque, le traitement associe saignées et aspirine (75 mg/j) (175). En cas de fort risque, le traitement associe saignées, aspirine et hydroxyurée (175). En cas de faible risque avec thrombocytose majeure (plaquettes > 1000 x 10^9 / L), il existe un risque hémorragique, faisant réserver la prescription d'aspirine aux patients dont l'activité de cofacteur de la ristocétine est supérieure à 30 % (175). Chez les patients à fort risque et

réfractaires au traitement de 1ère ligne, il existe une indication à l'interféron α avant 65 ans ou au busulfan après 65 ans (175).

2.4. Thrombocytémie essentielle

Cette NMP touche la lignée mégacaryocytaire. En France, l'incidence annuelle était de 1,4 / 100 000 habitants sur l'ensemble de la période 1980-2007, avec une tendance à l'augmentation puisqu'elle était de 3 / 100 000 sur la période 2005-2007 (170). La TE toucherait plus fréquemment les femmes (56 % des cas) (170). L'âge moyen au diagnostic était de 73 ans dans une grande cohorte anglaise (177). La survie relative à 5 ans est proche de 90 %, tous âges confondus (178). Les facteurs de mauvais pronostic sont : un âge au diagnostic > à 60 ans, une hyperleucocytose > 15 000/mm^3, le tabac et le diabète (179). Le risque de transformation leucémique est de 1,4 % à 10 ans, 8,1 % à 20 ans et 24 % à 30 ans (179).

Les symptômes les plus rencontrés sont les céphalées, les phosphènes, les érythromélalgies, les paresthésies et les saignements. Cliniquement, on peut retrouver une splénomégalie voire une hépatomégalie (180). La prévalence des thromboses artério-veineuses au diagnostic oscille entre 10 et 30 % selon les études (181). Dans une étude de cohorte internationale ayant porté sur 891 patients atteints de TE, les FDR de thromboses artérielles étaient un âge > 60 ans (HR : 1,7 ; p = 0,03), un antécédent de thrombose (HR : 2,1 ; p = 0.003), les FDR CV incluant le tabac, l'hypertension et le diabète (HR = 1,9 ; p = 0.007), une hyperleucocytose > 11 000/mm^3 (HR : 1,7 ; p = 0.04) et la mutation JAK2 V617F (HR : 2,6 ; p = 0.009). La thrombocytose majeure (> 1000 x 10^9 / L) était un facteur protecteur (HR : 0,4 ; p = 0.007). Seul le sexe masculin était un FDR de thrombose veineuse (182).

Biologiquement, il existe une thrombocytose ≥ 450 000 / mm^3 +/- associée à une inflation des autres lignées (172). L'analyse médullaire révèle des amas de volumineux mégacaryocytes polylobés et matures (172). Il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique mais on peut retrouver la mutation

JAK2 V617F dans 60 % des cas (183). Sept pourcent des patients ont d'autres anomalies comme une délétion (20q), une délétion (13q), +8, +9 ou des anomalies des chromosomes 1, 5 ou 7.

Le diagnostic repose sur la présence des 4 critères majeurs définis par l'OMS (10) : 1) Numération plaquettaire $\geq$ 450 000 / mm^3 2) Prolifération de volumineux mégacaryocytes sur la BOM 3) Absence de critères OMS pour une PE, une MP, une LMC BCR-ABL1 positive, un SMD ou une autre NM 4) Présence de la mutation V617F de JAK2 ou d'une autre anomalie génétique ou en l'absence de la mutation V617F de JAK2, absence de cause de thrombocytose secondaire.

Comme pour la PE, le principal but du traitement est de prévenir les complications thrombotiques sans augmenter le risque hémorragique et secondairement de contrôler les symptômes liés à la maladie (175). Les traitements disponibles sont l'aspirine, l'hydroxyurée, l'interféron α et le busulfan (175). On distingue également des patients à faible et à fort risque, selon les mêmes facteurs que cités précédemment (176). En cas de faible risque, le traitement repose sur l'aspirine. En cas de fort risque, il faut associer aspirine et hydroxyurée (175). En cas de faible risque avec thrombocytose majeure (plaquettes > 1000 x 10^9 / L), il existe un risque hémorragique, faisant réserver la prescription d'aspirine aux patients dont l'activité de cofacteur de la ristocétine est supérieure à 30 % (175). Chez les patients à fort risque et réfractaires au traitement de 1ère ligne, il existe une indication à l'interféron α avant 65 ans ou au busulfan après 65 ans (175).

2.5. Myélofibrose primitive

La MP (ou splénomégalie myéloïde) est une myéloprolifération clonale conduisant à une érythropoïèse inefficace, une hyperplasie/dysplasie mégacaryocytaire et une augmentation du ratio de granulocytes immatures par rapport au nombre total de granulocytes (184). Elle est caractérisée par une fibrose médullaire réactionnelle, une ostéosclérose, une angiogenèse accrue et une hématopoïèse extra-médullaire, le tout associé à une expression anormale de certaines cytokines (185).

En France, l'incidence était de 0,4 / 100 000 habitants sur la période 1980-2004, avec un sexe ratio de 2,9 en faveur des hommes (12). L'âge moyen au diagnostic était de 67 ans pour les hommes et de 73 ans pour les femmes (12). La survie à 5 ans était estimée à 34,6 % dans une étude de cohorte européenne multicentrique regroupant 58 800 cas de NM entre 1995 et 2002 (178). Les facteurs de risque de transformation leucémique sont des plaquettes < 100.10^9/L et un caryotype défavorable. (186). Le risque de transformation leucémique à 5 ans est de 12 % en l'absence de ces deux facteurs et de 31 % si un ou les deux facteurs sont présents (186).

Les symptômes habituels sont l'asthénie, les sueurs nocturnes, la fièvre (symptômes dits « constitutionnels »), la perte pondérale, le prurit, les douleurs osseuses et les saignements (184). Cliniquement, on peut retrouver une splénomégalie parfois douloureuse en cas d'infarctus splénique, une hépatomégalie, des signes associés à une hypertension portale (ascite, oedèmes des membres inférieurs, varices oesophagiennes +/- hémorragiques) et des signes liés à l'hématopoïèse extra-médullaire, pouvant touchant presque tous les organes (rachis, poumons, reins, yeux, vessie, peau…) (187).

Biologiquement, on peut retrouver une anémie, une thrombopénie et une hyperleucocytose (184). L'analyse médullaire révèle des amas de mégacaryocytes hyperplasiques et dysplasiques, avec ostéosclérose, fibrose médullaire, dilatation sinusoïdale et hématopoïèse intra-vasculaire. A des stades avancés, la moelle apparaît totalement fibrosée (184). Comme pour la TE, il n'y a pas d'anomalie cytogénétique spécifique, mais on peut mettre en évidence la mutation V617F de JAK2 dans 65 % des cas, des mutations de TET2 dans 14% des cas, de MPL dans 10 % des cas ou encore des gènes ASXL1, IDH, CBL, LNK ou EZH2 (188).

Le diagnostic repose la réunion des 3 critères majeurs et de 2 critères mineurs sur 4, proposés par l'OMS (10). Les critères majeurs sont : 1) Prolifération de mégacaryocytes atypiques en général associée à une fibrose réticulaire et/ou collagène ou en l'absence de fibrose significative, hypercellularité médullaire à composante granulocytaire +/- baisse de l'érythropoïèse 2) Absence de critère OMS pour une PE, une LMC BCR-ABL1 positive, un SMD ou une autre NM 3) Présence de la

mutation V617F de JAK2 ou d'une autre anomalie génétique ou en l'absence d'anomalie génétique, absence de cause de myélofibrose secondaire (infection, maladie auto-immune ou inflammatoire chronique, néoplasie lymphoïde, métastase, toxiques). Les critères mineurs sont : 1)Leucoérythroblastose 2) Augmentation des LDH dans le sang 3) Anémie 4) Splénomégalie palpable. A noter qu'il existe des critères internationaux pour le diagnostic des myélofibroses post-PE et post-TE, qui ne seront pas abordés ici (189).

Les objectifs thérapeutiques sont le contrôle des symptômes et le maintien d'une qualité de vie optimale, puisque les traitements actuels ne sont pas curatifs (en dehors de l'allogreffe de cellules souches) et n'ont pas non plus montré de bénéfice en terme de survie (185). Le traitement dépend du risque de mortalité du patient, évalué au diagnostic selon 5 facteurs prédictifs indépendants : âge > 65 ans, symptômes « constitutionnels », Hb < 10 g/dL, leucocytes > 25.10^9/L, blastes circulants ≥ 1 % (190). On sépare ainsi les patients à faible risque (0 facteur), risque intermédiaire-1 (1 facteur), intermédiaire-2 (2 facteurs) et fort risque (≥ 3 facteurs), dont les survies médianes respectives sont de 135, 95, 48, et 27 mois (190). C'est le score IPSS (International Prognostic Scoring System). En 2010, un score calculable à tout moment durant l'évolution de la maladie a été développé, le DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) (191). Il utilise les mêmes facteurs mais accorde 2 points en cas d'hémoglobine < 10 g/dL. Les catégories de risque sont : faible (0 facteur), intermédiaire-1 (1 ou 2 facteur(s)), intermédiaire-2 (3 ou 4 points) et fort (5 ou 6 points). Plus récemment, le DIPSS plus a intégré d'autres facteurs prédictifs de mauvais pronostic : caryotype défavorable, nécessité d'un support transfusionnel en CGR et numération plaquettaire < 100.10^9/L (186). Les catégories de risque sont : faible (0 facteur), intermédiaire-1 (1 facteur), intermédiaire-2 (2 ou 3 facteurs) et fort (≥ 4 facteurs). Il existe des patients à très haut risque en cas de présence d'un des facteurs suivants : caryotype monosomal, anomalies inv (3)/i(17q), blastes circulants > 9 %, leucocytes > 40.10^3/L, caryotype défavorable. L'allogreffe de cellules souches doit d'envisager rapidement chez ces patients.

Chez les patients à risque faible ou intermédiaire-1 asymptomatiques, il n'y a pas d'indication à un traitement (185). En cas de symptômes, ceux-ci sont traités au cas par cas. L'anémie est traitée

par androgènes, prednisone, danazol, thalidomide ou lenalidomide (en cas de del(5)(q31) (192)) +/- associés à la prednisone (185). L'EPO est souvent inefficace et peut majorer la splénomégalie (193). En cas de splénomégalie, l'hydroxyurée est prescrite en 1ère intention, permettant une réduction volumétrique de moitié chez 40 % des patients (194). Le thalidomide et le lenalidomide sont aussi utilisables dans cette indication (185). Chez les patients de risque intermédiaire-2 ou à haut risque, l'allogreffe de cellules souches peut s'envisager en cas de risque de transformation leucémique > 20 % et/ou de médiane de survie attendue < 5 ans (185). Sinon, les patients peuvent être inclus dans des essais thérapeutiques (pomalidomide, inhibiteur de JAK2 ATP mimétique, ruxolitinib, inhibiteurs de mTOR) (185). Chez les patients à très haut risque, l'allogreffe de cellules souches doit être considérée rapidement (185). Quel que soit le stade, la splénectomie (en cas de splénomégalie réfractaire à l'hydroxyurée, de thrombopénie, d'hypertension portale symptomatique, de transfusions fréquentes de CGR), la radiothérapie (soit sur la rate soit sur des foyers d'hématopoïèse extra-médullaire du rachis, du péritoine , de la plèvre ou des poumons), le TIPS ([Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt] en cas d'hypertension portale avec varices œsophagiennes hémorragiques ou d'ascite réfractaire) peuvent être proposés (185).

3. Les néoplasies myéloïdes avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1

3.1. Définition

Cette entité a été introduite dans la classification OMS de 2008 (10). Elle correspond donc à une NM avec prolifération clonale issue de la lignée granulocytaire éosinophile. Elle est associée à une hyperéosinophilie (HE), définie par un taux de polynucléaires éosinophiles (PNE) supérieurs à 1 500 / mm^3, avec des anomalies de PDGFRA (Platelet-Derived Growth Factor Alpha), de PDGFRB (Platelet-Derived Growth Factor Beta) ou de FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1) (195).

3.2. Epidémiologie

Les seules données disponibles faisaient état d'une incidence annuelle de 0,036 / 100 000 habitants sur la période 2001-2005 aux Etats-Unis, avec un sexe ratio de 1,47 en faveur des hommes et un âge moyen au diagnostic de 52,5 ans (196). Dans une série française de 1989, la survie à 5 ans en cas de syndrome HE était de 80% (197). Les facteurs de mauvais pronostic reconnus en cas d'HE sont l'atteinte cardiaque, la présence de blastes circulants, une hyperleucocytose > 100 000 / mm^3, la présence d'une NMP, une cortico-résistance, le sexe masculin et l'importance de l'HE (197, 198).

3.3. Présentation clinique

Les symptômes les plus rencontrés sont l'asthénie (26 %), la toux (24 %), la dyspnée (16 %), les myalgies (14 %), l'angio-oedème (14 %), le rash cutané (12 %), la fièvre (12 %) et la rhinite (10 %) (199). Tous les organes peuvent être touchés par l'HE, notamment le cœur (cardiomyopathie, péricardite, valvulopathie…), la peau (urticaire, prurit aquagénique, vascularite…), le système nerveux (neuropathie périphérique, méningite, encéphalopathie…), les poumons (fibrose, embolie, syndrome de détresse respiratoire aiguë…), la rate (splénomégalie, infarctus), le foie et la vésicule biliaire (hépatomégalie, hépatite, syndrome de Budd-Chiari, cholécystite…), le tube digestif (diarrhée, gastrite, colite…), le pancréas (pancréatite), l'appareil musculo-squelettique (arthrite, phénomène de Raynaud, polymyosite…) et les reins (syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë…) (200). Les atteintes les plus fréquentes sont dermatologiques (69 %), pulmonaires (44 %), gastro-intestinales (38 %), cardiaques et rhumatologiques (20 %) (201). Dans environ 6 % des cas, le diagnostic d'HE est fortuit (201). Historiquement, l'atteinte cardiaque était responsable de 65 % des décès (198).

3.4. Examens sanguins et médullaires

L'hyperéosinophilie a été définie par une conférence de consensus en 2011 comme un taux de PNE > 1 500 / mm^3 à deux reprises à un mois d'intervalle et/ou une HE tissulaire (> 20 % de PNE

dans la moelle et/ou infiltration tissulaire éosinophilique considérée comme massive par un anatomopathologiste et/ou dépôts tissulaires marqués de granulations éosinophiles en l'absence d'infiltration éosinophilique massive) (199). En cas d'atteinte organique attribuable à l'infiltration éosinophilique et en l'absence d'autre cause retrouvée, on parle de syndrome hyperéosinophilique (199). Selon son origine l'HE est classée en 4 catégories : HE familiale, HE de signification indéterminée, HE primaire (due à une prolifération clonale néoplasique de PNE) et HE secondaire (199). On peut également retrouver une hyperleucocytose (20 000 à 30 000 / mm^3 voire plus), une neutrophilie, une basophilie, des formes immatures circulantes de la lignée granulocytaire, des PNE dysplasiques +/- immatures (195). L'anémie est retrouvée dans 53 % des cas, la thrombopénie dans 31 % et la thrombocytose dans 16 % des cas (195). L'analyse médullaire retrouve une HE dans 33 % des cas, des cristaux de Charcot-Leyden, et parfois une myélofibrose et une majoration des blastes (195). Il peut exister également une neutrophilie, une basophilie et des PNE dysplasiques +/- immatures dans la moelle (195). Parfois, les taux de vitamine B12 et de tryptase sériques sont augmentés (202).

3.5. Analyses génétiques

Les analyses cytogénétiques par RT-PCR +/- FISH recherchent une anomalie de PDGFRA, à savoir une fusion FIP1L1-PDGFRA, généralement liée à une délétion 4q12, mise en évidence pour la 1ère fois en 2003 par Cools *et al.* (203). Il existe une prédominance masculine (204). Depuis, d'autres anomalies de PDGFRA ont été mises en évidence, comme BCR-PDGFRA, KIF5B-PDGFRA ou ETV6-PDGFRA (204). Huit sont actuellement connues (204). La fusion FIP1L1-PDGFRA est retrouvée chez environ 23 % des patients avec une HE (205). Les autres anomalies génétiques recherchées sont les fusions avec PDGFRB. Actuellement, 24 sont connues (204). Elles sont beaucoup plus rares que les anomalies de PDGFRA (206). Les réarrangements de FGFR1sont aussi possibles, au nombre de 10 actuellement (204). Ils sont également beaucoup plus rares que les anomalies de PDGFRA (206). Il est important de noter qu'aucune de ces anomalies n'est spécifique des néoplasies

myéloïdes, puisqu'elles peuvent se rencontrer dans les LAM, les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL), les LCE, les leucémies chroniques myélomonocytaires (LCMM) ou les MP (204).

3.6. Traitement

Aucun score pronostique n'est actuellement disponible. Le traitement va dépendre de la présence de symptômes et des anomalies génétiques susnommées. En cas d'anomalie de PDGFRA-B, il y a une indication à débuter une thérapeutique, que la maladie soit symptomatique ou pas (206). L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, à la dose de 100 mg/j (fusion FIP1L1-PDGFRA) ou de 400 mg/j (anomalies de PDGFRB) (195), peut ainsi permettre d'obtenir une rémission moléculaire (disparition du transcrit FIP1L1/PDGFRA), réduisant le risque de complications ultérieures (207). En cas d'échec, l'interféron α peut être utilisé (206). En cas de mutant FIP1L1-PDGFRA résistant à l'imatinib, d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase comme le nilotinib ou le sorafenib sont possibles en 2ème intention (206). En cas de néoplasie associée à une anomalie de FGFR1, il existe une indication à une polychimiothérapie d'induction suivie d'une allogreffe de cellules souches (195). Ce même traitement sera proposé dans toutes les situations où la maladie est considérée comme agressive (195).

Rappelons ici que l'HE primaire peut également être en rapport avec d'autres NM, une LCE, une HE lymphocyte-variant ou être idiopathique (195).Selon les critères OMS, la LCE correspond à une HE persistante avec des arguments morphologiques et/ou cytogénétiques pour une NM mais ne permettant pas de la classer (pas d'anomalie de BCR-ABL, aucune anomalie génétique susnommée, pas de blastose > 20 % ou autre critère de LAM, mais présence d'une anomalie cytogénétique/moléculaire ou d'une blastose > 2 % dans le sang ou > 5 % dans le moelle) (10) Le pronostic est mauvais, avec une médiane de survie de 22 mois (208). Le traitement repose sur l'hydroxyurée, l'interféron α, l'imatinib voire l'allogreffe de cellules souches (195). L'HE lymphocyte-variant correspond à une population clonale de lymphocytes T d'immunophénotype aberrant sécrétant des cytokines à l'origine de l'HE, sans qu'il y ait de critère diagnostique validé (195). L'évolution est souvent indolente mais il existe un potentiel malin (lymphome T, syndrome de

Sézary). Le traitement repose sur la corticothérapie (195). L'interféron ou d'autres immunosuppresseurs peuvent être prescrits en 2ème ligne (195). L'HE idiopathique est définie par un taux de PNE > 1500 / mm^3 pendant au moins 6 mois, responsable de lésion(s) tissulaire(s), et après élimination de toutes les autres causes d'HE (HE secondaire et toutes les entités précédemment décrites) (10). Le traitement sera instauré en cas de symptômes et/ou en cas d'HE « importante » même si aucun seuil n'est actuellement reconnu. Les corticoïdes sont prescrits en 1ère intention, puis successivement l'hydroxyurée et l'interféron α en cas d'échec (195).

Quelle que soit l'entité pathologique, les mesures associées envisageables sont la leucoaphérèse, la splénectomie, la chirurgie cardiaque et valvulaire (195).

4. Les syndromes myélodysplasiques / néoplasies myéloprolifératives

4.1. Définition

Cette catégorie a été introduite dans la classification OMS de 2008 afin de prendre en compte les NM dont les caractéristiques cliniques et paracliniques recouvrent à la fois les SMD et les NMP (10). Elle comprend 4 entités : la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), la LMC atypique BCR-ABL1 négative, la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) et les SMD/NMP inclassables dont l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneaux et thrombocytose (ARSA-T).

4.2. Leucémie myélomonocytaire chronique

La LMMC est une maladie clonale des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par une monocytose sanguine (> 1 000 / mm^3) et par des signes de myélodysplasie et de myéloprolifération dans la moelle (10).

A l'échelle européenne, l'incidence annuelle est de 0,29 / 100 000 habitants, soit environ 1432 nouveaux cas par an au sein des 27 pays de l'Union Européenne, avec environ deux hommes pour une

femme (209). La survie relative à 5 ans est de 18 % (209). D'après une étude de cohorte française, l'incidence annuelle de la LMMC sur la période 1980-2004 est de 0,5 / 100 000 habitants, avec un sexe ratio de 3,3 en faveur des hommes, un âge moyen et diagnostic de 76 ans pour les hommes et de 82 ans pour les femmes (12). La survie relative à 5 ans est de 34 % (12). Le risque de transformation en LAM varie de 15 à 52 % selon les études (210).

En cas de LMMC de type SMD, les symptômes sont le reflet des cytopénies, avec une asthénie et une dyspnée liées à l'anémie, une susceptibilité aux infections liée à la leucopénie et des hémorragies fréquentes liées à la thrombopénie. En cas de LMMC de type NMP, les symptômes reflètent l'état d'hypercatabolisme, avec perte pondérale, sueurs nocturnes profuses, douleurs de l'hypochondre gauche en rapport avec une splénomégalie. Des signes cutanés ont été décrits suite à l'infiltration de la peau par les monocytes (« leukemia cutis »), présents chez 10,2 % des patients dans une cohorte américaine de 108 patients atteints de LMMC (211). Certains cas de LMMC sont diagnostiqués fortuitement, en l'absence de symptômes ou parfois directement au stade de l'acutisation en LAM. Dans une étude de cohorte chinoise parue en 2013, les signes cliniques les plus fréquents étaient la fatigue (75 %), la splénomégalie (58 %), les douleurs osseuses et le rash cutané (41,7 %), la fièvre/l'hépatomégalie/les adénopathies (12,5 %) et les hémorragies (8,3 %) (212).

Biologiquement, il existe une monocytose > 1 000 / mm3 qui définit la maladie. La plupart du temps, elle oscille entre 2000 et 5000 / mm3 mais elle peut dépasser les 80 000 / mm3 chez certains patients (213). L'anémie et l'hyperleucocytose sont fréquentes, tandis que les plaquettes sont souvent normales (212). Les monocytes circulants peuvent présenter des anomalies de la chromatine mais sont la plupart du temps morphologiquement normaux (214). Ils expriment généralement le CD33 et le CD13 mais peuvent avoir des expressions variables concernant le CD68, le CD14 ou le CD64 notamment (215). On retrouve des blastes circulants (myéloblastes et monoblastes) et des promonocytes +/- dysplasiques (214).

L'analyse médullaire met en évidence une hypercellularité prédominant sur la lignée granulocytaire avec une dysgranulopoïèse et une augmentation des monocytes. L'érythropoïèse est en

général diminuée, avec parfois des contours nucléaires irréguliers, des sidéroblastes en anneaux et des modifications des précurseurs érythrocytaires (210). Les mégacaryocytes sont le plus souvent petits avec des noyaux hypolobulés (210). Une myélofibrose focale ou plus rarement extensive peut se voir (210). On retrouve enfin des myéloblastes et des monoblastes CD34+, dont le pourcentage est inférieur à 20 % (210). Les mêmes anomalies d'expression de certains CD rencontrés dans le sang peuvent s'observer dans la moelle (210).

Aucune anomalie cytogénétique n'est spécifique de la LMMC. Les modifications les plus répandues sont : la monosomie 7 (3,9 à 8,5 %), la trisomie 8 (4,1 à 7,8 %), les anomalies complexes du caryotype avec ≥3 modifications (4,4 à 6,3 %), la trisomie 21 (1 à 2 %), l'isochromosomie 17 (1 à 2 %), la délétion 5q (1,5 %) et la délétion 20q (0,7 à 1 %) (210). De nombreuses anomalies moléculaires ont été découvertes chez les patients atteints de LMMC, bien que leur impact thérapeutique ne soit pas connu à l'heure actuelle. Les anomalies les plus fréquentes sont les mutations de ASXL1, de RAS, de RUNX1, de TET2, de CBL et de EZH2 (210).

Le diagnostic repose sur les critères OMS (10) : 1) Monocytose sanguine > 1 000 / mm^3 2) Absence de BCR-ABL1 3) Absence d'anomalie de PDGFRA ou de PDGFRB 4) Blastes circulants et médullaires < 20 % 5) Dysplasie sur au moins une lignée myéloïde ou en l'absence de dysplasie. Le diagnostic de LMMC peut être retenu en cas d'anomalie acquise clonale cytogénétique ou moléculaire dans les cellules souches hématopoïétiques ou en cas de monocytose persistante > 3 mois avec exclusions des autres causes de monocytose. Il existe deux sous-types de LMMC : la LMMC-1 (blastes circulants < 5 % et médullaires < 10 %) et la LMMC-2 (blastes circulants entre 5 et 19 % et blastes médullaires entre 10 et 19 %) (10).

Un score pronostique, le MDPAS (MD Anderson Prognostic Score) a été mis en point en 2002 d'après une cohorte de 213 patients, permettant de définir 4 facteurs associés avec une réduction de la survie : Hb < 12 g/dL, présence de cellules immatures myéloïdes circulantes, leucocytes > 2 500 / mm^3 et une blastose médullaire > 10 % (216). Quatre groupes de patients ont pu être séparés : faible risque (0 ou 1 facteur), risque intermédiaire-1 (2 facteurs), risque intermédiaire-2 (3 facteurs) et fort

risque (4 facteurs), avec des survies médianes de 24, 15,8 et 5 mois respectivement (216). D'autres auteurs ont identifié le sexe masculin et un taux élevé de LDH comme autres facteurs de mauvais pronostic (217). Depuis, d'autres scores ont été validés, prenant en compte les anomalies cytogénétiques et moléculaires. Such *et al.* ont ainsi mis en évidence 3 groupes à risque : fort risque (trisomie 8 ou anomalies du chromosome 7 ou caryotype complexe), risque faible (caryotype normal ou perte isolée du chromosome Y) et risque intermédiaire (toutes les autres anomalies), avec des survies globales à 5 ans de 4, 35 et 26 % respectivement ($p < 0,001$) (218). Concernant les anomalies cytogénétiques, les données sont contradictoires, puisque la mutation de ASXL1 est considérée comme un facteur de mauvais pronostic pour certains auteurs (219) et sans impact sur la survie pour d'autres (220). Cependant, ces différents scores n'ont pour l'heure aucune conséquence thérapeutique.

Les possibilités thérapeutiques reposent sur les agents cytotoxiques, les agents hypométhylants et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien que souvent prescrits, les agents hypométhylants (azacitidine et decitabine) n'ont pas été évalué dans des essais de phase III (210). Les agents cytotoxiques ont un rôle limité, en dehors de l'hydroxyurée chez les patients avec une hyperleucocytose marquée (210). L'allogreffe de cellules souches est le seul traitement capable d'induire une rémission prolongée voire de guérir certains patients mais ses indications restent débattues. Elle paraît intéressante chez les patients jeunes avec peu de FDR cytogénétiques et avec donneur compatible, mais les bénéfices semblent à l'inverse plus limités chez les patients âgés avec un fort risque de morbidité liée au traitement (210). Ces derniers devraient être inclus dans des protocoles thérapeutiques. En cas de LAM, il y a une indication d'allogreffe de cellules souches précédée d'une chimiothérapie d'induction associant cytarabine et anthracycline (210). Les soins de support sont toujours indiqués : EPO en cas d'anémie, antibioprophylaxie en cas de neutropénie isolée, chélateurs du fer en cas de transfusions itératives de CGR (210).

4.3. Leucémie myéloïde chronique atypique

La LMC atypique est une NM caractérisée par une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) mais sans BCR-ABL1 ni anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1(221).

Du fait de sa rareté, l'incidence de la LMC atypique est difficilement évaluable. Selon la plus grande série connue de la littérature, elle serait de 1 à 2 cas pour 100 LMC BCR/ABL1 positive (222). L'âge moyen au diagnostic était de 62 ans, avec un sexe ratio de 1,3 en faveur des femmes (222). La survie globale médiane était de 25 mois, avec une transformation leucémique chez 40 % des patients (222). Les facteurs de mauvais pronostic sur la survie étaient en analyse multivariée un âge > 65 ans, le sexe féminin, des leucocytes > 50 000 / mm^3 et des précurseurs immatures circulants (222). Les seules données françaises disponibles rapportaient une incidence annuelle de 0,1 / 100 000 habitants, avec un âge moyen au diagnostic de 59 ans et une survie relative à 5 ans de 23 % (12). Les facteurs prédictifs de transformation leucémique sont : une hépatomégalie ou une splénomégalie palpable ($p = 0,03$), une monocytose (entre 3 et 8 %, < 1 000 / mm^3 ; $p = 0,03$), une blastose médullaire > 5 % ($p = 0,007$), une dysérythropoïèse marquée ($p = 0,004$) et une nécessité transfusionnelle ($p = 0,01$) (222).

Cliniquement, les signes les plus fréquents sont l'altération de l'état général, la splénomégalie, l'hépatomégalie, les adénopathies et les symptômes en rapport avec l'anémie (pâleur, dyspnée…) ou l'immunodépression (infections…) (221).

Biologiquement, il existe une hyperleucocytose ≥ 13 000 / mm^3 avec une proportion de granulocytes immatures ≥ 10 % des leucocytes, des blastes circulants < 20 %. On retrouve une dysplasie des granulocytes neutrophiles (hypogranulation, hypolobulation, anomalies de la chromatine, pseudo neutrophiles de Pelger-Hüet…). La monocytose et la basophilie sont modérées (< 10 % et < 2 % respectivement) (221). L'analyse médullaire retrouve une hypercellularité avec une hyperplasie myéloïde et une dysplasie granulocytaire prédominante même si toutes les lignées peuvent être touchées (221).

Les anomalies chromosomiques sont rencontrées dans 20 à 88 % des cas selon les séries, les plus fréquentes étant la trisomie 8 et la délétion 20q (221). Les anomalies moléculaires possibles sont la mutation V617F de JAK2 et les mutations de SETBP1, CSF3R, NRAS, IDH2 et CBL (221). Aucune n'est spécifique de la LMC atypique. En revanche, pour poser le diagnostic de LMC atypique, on ne doit pas retrouver de BCR/ABL1 ou d'anomalie de PDGFRA, PDGFRB et FGFR1 (10).

Aucun standard thérapeutique n'est actuellement disponible, mais les possibilités thérapeutiques sont l'hydroxyurée et l'interféron α, qui peuvent diminuer l'hypercellularité mais sans influencer l'évolution de la maladie (221). En cas d'acutisation en LAM, chimiothérapie d'induction et allogreffe de cellules souches peuvent s'envisager mais avec une morbi-mortalité non négligeable (221). En cas de splénomégalie symptomatique, l'irradiation et la splénectomie peuvent être discutées (221).

4.4. Leucémie myélomonocytaire juvénile

La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) est une maladie myéloproliférative létale touchant les jeunes enfants caractérisée par une hyperproduction de cellules myélomonocytiques (223).

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle est estimée à 1,2 / 1 000 000 d'habitants (224). Aucune donnée récente française n'est disponible dans la littérature. L'âge moyen au diagnostic était de 1,8 ans dans une série allemande de 110 patients (225). L'évolution se fait vers l'aggravation rapide dans 1/3 des cas, vers une maladie indolente dans 1/3 des cas, tandis qu'un tiers des patients ont un pronostic intermédiaire (226). En l'absence de greffe, la médiane de survie est inférieure à 12 mois avec une survie à 10 ans de 6 % (225). Le risque de transformation leucémique est estimé à 15 % (227).

Cliniquement, les signes les plus fréquents sont l'hépatosplénomégalie (97 % des cas), les adénopathies (76 %), la pâleur (64 %), la fièvre (54 %), les lésions cutanées (rash, xanthomes, tâches café au lait, eczéma) (36 %) (228). Les saignements sont également fréquents.

Biologiquement, il existe une hyperleucocytose, une monocytose, une hypersensibilité in vitro des progéniteurs hématopoïétiques au GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) (229). Ces progéniteurs sont essentiellement des macrophages et des monocytes, recouvrant tout le spectre de la différenciation cellulaire (blastes, promonocytes, monocytes et macrophages). L'anémie et la thrombopénie sont habituelles, tout comme l'augmentation de l'hémoglobine fœtale (HbF), retrouvée chez la moitié des patients (223). L'analyse médullaire montre une hyperplasie myéloïde avec de rares mégacaryocytes. La blastose est inférieure à 20 % (229).

Les anomalies chromosomiques concernent 36 % des patients, dont 26 % de monosomie 7 et 10 % d'autres anomalies, tandis que les 2/3 des patients n'ont pas d'anomalie (225). D'un point de vue moléculaire, il existe chez environ 66% des patients des anomalies des voies de signalisation du GM-CSF affectant RAS (229). Les anomalies moléculaires possibles sont les mutations de NF1, chez 15 % des patients, définissant la neurofibromatose de type 1, dans laquelle le risque de LMMJ est augmenté de 200 fois par rapport à la population générale (230). Les mutations de PTPN11 sont retrouvées dans 35 % des cas de LMMJ (231) et chez 50 % des enfants atteints du syndrome de Noonan. Les mutations de NRAS ou de KRAS sont quant à elles constatées chez 20 % des patients, touchant essentiellement le codon 12 (232).

Les critères diagnostiques proposés en 2006 étaient : 1) Absence de BCR-ABL1 2) Monocytes > 1 000 / mm^3 3) Blastose médullaire < 20 % 4) Deux critères parmi : précurseurs myéloïdes circulants, leucocytes > 10 000 / mm^3, HbF augmentée, hypersensibilité au GM-CSF. De nouveaux critères ont été proposés en 2007 (223) : tous les critères de la catégorie 1 (splénomégalie, monocytes > 1 000 / mm^3, blastes circulants/médullaires < 20 %, absence de BCR-ABL1, âge < 13 ans) et au moins critère de la catégorie 2 (mutation somatique de RAS ou de PTPN11, diagnostic clinique de neurofibromatose de type 1/mutation de NF1, monosomie 7) et au moins 2 des critères de la catégorie

3 (précurseurs myéloïdes circulants, leucocytes > 10 000 / mm^3, HbF augmentée pour l'âge, anomalies cytogénétiques clonales en dehors de la monosomie 7).

Les facteurs prédictifs péjoratifs concernant la survie sont un âge > 2 ans, des plaquettes < 33 000 / mm^3 et une HbF ≥ 15 % (225).

Le seul traitement curatif actuel est l'allogreffe de cellules souches, permettant une rémission complète et une survie de 25 à 50 % après 2 à 5 ans selon les études (229). Le conditionnement peut se faire par polychimiothérapie (busulfan, cyclophosphamide et melphalan) ou par irradiation du corps entier. En attendant la greffe, le seul traitement envisageable est le 6-MP, puisque les chimiothérapies actuelles sont inefficaces (229). Après la greffe, l'incidence cumulée de récidive est de 30 à 60 %, plus importante chez les filles de plus de deux ans (223). Les autres possibilités thérapeutiques sont les analogues de GM-CSF (GM-CSF-E21R) permettant une rémission clinique et hématologique après deux cycles mais entraînant des résistances au-delà (233). Les inhibiteurs de farnésyltransférase ont permis d'obtenir dans un essai de phase II 58 % de réponse globale (complète et partielle) chez 47 patients naïfs (234). L'acide zolédronique a été utilisé dans des cas de LMMJ avec mutation de PTPN11 en raison de son activité anti-RAS, permettant une réponse modeste (235). Les autres voies thérapeutiques concernent l'inhibition de Raf-1, l'activation de SHIP-1 et l'immunothérapie à base de LT cytotoxiques (229).

4.5. Anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneaux et thrombocytose

Initialement introduite dans la classification OMS de 2001, cette entité provisoire a été conservée dans la version de 2008 (10), bien que contestée en tant que telle par certains auteurs, du fait de ses nombreuses similitudes avec la TE. L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneaux et thrombocytose (ARSA-T) est caractérisée par des sidéroblastes en anneaux ≥ 15 % dans la moelle avec des plaquettes ≥ 450 000 / mm^3 (10). Elle fait partie des SMD/NMP inclassables.

L'incidence exacte de l'ARSA-T est difficilement évaluable en raison des difficultés nosologiques citées plus haut. Cependant, un registre allemand a rapporté une incidence annuelle de 4,9 / 100 000 habitants pour les SMD, dont 0,7 % d'ARSA-T, soit une incidence annuelle de 0,03 / 100 000 habitants (236). Une série européenne comportant 200 cas collectés dans 16 centres retrouvait un âge moyen au diagnostic de 73,6 ans, 47,5 % d'hommes, une survie médiane de 76 mois et un taux de transformation leucémique de 1,8 / 100 patients / an (237). Aucune donnée française concernant spécifiquement l'ARSA-T n'est disponible.

Cliniquement, il existe des symptômes en rapport avec l'anémie (asthénie, pâleur,dyspnée…) et parfois la leucopénie (infections fréquentes). Le risque d'événement thrombotique est majoré, à hauteur de 3,6 / 100 patients / an (237). Les céphalées, les phosphènes, les acouphènes et l'hépatosplénomégalie sont également possibles.

Biologiquement, il existe une thrombocytose > 450 000 / mm^3. L'anémie est fréquente, les leucocytes sont souvent dans les normes (237). L'analyse médullaire retrouve une dysérythropoïèse avec plus de 15 % de sidéroblastes parmi l'ensemble des précurseurs érythroïdes (238). Les sidéroblastes sont des érythroblastes avec des mitochondries riches en fer, formant des anneaux granuleux péri-nucléaires de couleur bleue après coloration au bleu de Prusse (153). On parle de sidéroblastes à partir de 5 anneaux occupant au moins 1/3 de la circonférence péri-nucléaire (153). La prolifération des mégacaryocytes est souvent présente, et ceux-ci sont +/- dysplasiques. La myélofibrose est rare.

Les anomalies moléculaires les plus fréquentes sont la mutation V617F de JAK2 (retrouvée dans environ 50 % des cas (239)) et la mutation W515L de MPL (retrouvée chez 3,5 % des patients (237)). D'autres mutations touchant les gènes TET2, ASXL1, ALAS2, ABCB7, PSIP1 sont plus anecdotiques (238) (240). Pour certains auteurs, la mutation V617F de JAK2 serait un facteur de bon pronostic au regard de la survie (241), mais sans impact dans d'autres études (237).

En raison de la faible incidence de la maladie, aucune recommandation thérapeutique n'est unanimement validée. Les soins de support sont toujours indiqués pour traiter l'anémie (transfusion de

CGR, EPO) (239). En revanche, il n'est pas clairement établi que les thérapies cytotoxiques et l'aspirine ont un intérêt pour traiter la thrombocytose (239). L'imatinib a ponctuellement été utilisé en cas d'ARSA-T avec mutation V617F de JAK2, permettant une baisse significative et durable des plaquettes (242).

5. Les syndromes myélodysplasiques

5.1. Définition

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe très hétérogène de NM caractérisées par des cytopénies périphériques avec dysplasie ≥ 10 % d'au moins une lignée myéloïde, présentant un risque de transformation leucémique (10). Les SMD comprennent : 1) La cytopénie réfractaire avec dysplasie d'une seule lignée (CRDUL) (anémie réfractaire, neutropénie réfractaire, thrombopénie réfractaire) 2) L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en anneaux (ARSA) 3) La cytopénie réfractaire avec dysplasie de plusieurs lignées (CRDPL) 4) L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) 5) Le SMD avec délétion 5q isolée 6) Les SMD inclassables 7) Les SMD de l'enfant dont la cytopénie réfractaire de l'enfant. Les SMD sont primitifs ou secondaires (post-chimiothérapie, post-radiothérapie, toxiques, tabac…) (243).

5.2. Epidémiologie

Aux Etats-Unis, l'incidence annuelle des SMD est estimée à 3,3 / 100 000 habitants, avec une augmentation avec l'âge puisque la prévalence oscille entre 7 et 35 / 100 000 après 60 ans (244). On compte environ deux hommes pour une femme, avec une survie à 3 ans de 45 % tous sexes confondus (244). En Europe, l'incidence annuelle est estimée à 1,5 / 100 000 habitants, avec un sexe ratio légèrement en faveur des hommes et une survie relative à 5 ans de 29 % (209). Les données françaises sur la période 1980-2004 faisaient état d'une incidence annuelle de 1,3 / 100 000 habitants, avec un

sexe ratio de 2 : 1 en faveur des hommes et un âge moyen au diagnostic de 75 ans (12).La survie relative à 5 ans était de 45 % (12).

Les incidences annuelles en France concernant l'anémie réfractaire, l'ARSA, l'AREB, le SMD del(5q) et les SMD inclassables sont de 0,3 , 0,4 , 0,5 , 0,1 et 0,1 pour 100 000 habitants, respectivement (12). La survie relative à 5 ans pour l'anémie réfractaire, l'ARSA, l'AREB, la CRDPL, le SMD del(5q) et les SMD inclassables sont de 57, 70, 22, 20, 47 et 31 %, respectivement (12).

5.3. Présentation clinique

Les symptômes ne sont pas typiques et varient selon le sous-type de SMD, allant de la maladie asymptomatique jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ils sont fonction de la ou des cytopénie(s) présentée(s) : asthénie (60 à 80 % des cas) en cas d'anémie, infections itératives en cas de neutropénie et de dysfonctionnement des PNN, et plus tardivement saignements (53 % des cas (243)) en raison des anomalies de la numération plaquettaire et de la thrombopathie (245). L'hépatosplénomégalie fait partie des signes cliniques à rechercher. Des manifestations thrombotiques, auto-immunes, cutanées, rénales, cardiaques peuvent survenir (243).

5.4. Examens sanguins et médullaires

Les traits communs aux SMD sont une ou plusieurs cytopénie(s) périphérique(s) avec dysplasie ≥ 10 % d'au moins une lignée myéloïde, +/- associées avec des anomalies cytogénétiques spécifiques (10). L'anémie est retrouvée chez 80 % des patients, la thrombopénie dans 30 à 45 % des cas, et la neutropénie dans 40 % (243).

En cas de CRDUL, l'analyse sanguine retrouve une voire deux cytopénie(s), avec une absence de blastes ou < 1 %. Dans la moelle, il existe une dysplasie touchant au moins 10 % d'une lignée myéloïde, avec des blastes < 5 % et moins de 15 % de sidéroblastes en anneaux parmi les précurseurs érythroïdes (10).

En cas d'ARSA, l'analyse sanguine retrouve une anémie sans blastes circulants. Dans la moelle, les blastes sont inférieurs à 5 %, les sidéroblastes en anneaux représentent plus de 15 % des précurseurs érythroïdes et il existe une dysplasie uniquement sur la lignée érythroïde (10).

En cas de CRDPL, on retrouve une ou plusieurs cytopénie(s), les blastes sont absents ou < 1 %, il n'y a pas de corps d'Auer et les monocytes sont inférieurs à 1 000 / mm^3. La dysplasie médullaire est supérieure à 10 % et atteint au moins deux lignées myéloïdes, les blastes sont inférieurs à 5 % et il n'y a pas de corps d'Auer (10).

L'AREB est séparée en deux sous-types selon le pourcentage de blastes et la présence de corps d'Auer (10) :

- AREB-1 : cytopénie(s), blastes < 5 %, absence de corps d'Auer, monocytes < 1 000 / mm^3 dans le sang ; dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s), blastes entre 5 et 9 %, absence de corps d'Auer dans la moelle
- AREB-2 : cytopénie(s), blastes entre 5 et 19 %, corps d'Auer présents, monocytes < 1 000 / mm3 dans le sang ; dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s), blastes entre 10 et 19 %, corps d'Auer présents dans la moelle

En cas de SMD del(5q), l'analyse sanguine retrouve une anémie, des plaquettes normales ou augmentées, des blastes absents ou < 1 %. Dans la moelle, les mégacaryocytes sont normaux ou augmentés avec des noyaux hypolobulés, les blastes sont inférieurs à 5 %, il existe une délétion isolée 5q et il n'y a pas de corps d'Auer (10).

Dans les SMD inclassables, l'analyse sanguine retrouve plusieurs cytopénies et des blastes < 1 %. Dans la moelle, les blastes sont inférieurs à 5 % et il existe une dysplasie touchant moins de 10 % dans une ou plusieurs lignée(s) myéloïde(s) avec une anomalie cytogénétique considérée comme une preuve suffisante de SMD (10).

5.5. Analyses génétiques

De nombreuses mutations ont été identifiées ces dernières années, affectant des gènes impliqués dans la méthylation de l'ADN, la modification des histones, la modification des résidus de cytosine ou l'épissage des ARN pré-messagers (246).

Les mutations les plus fréquentes sont celles de SF3B1, retrouvées dans environ 28 % des cas (247) et jusqu'à 75 % des cas en cas d'ARSA (246). Ce gène est impliqué dans l'épissage des ARN pré-messagers. Cette mutation serait associée à un meilleur pronostic (248). Les mutations de TET2, gène qui contrôle l'hydroxyméthylation de la cytosine, concernent 21 % des patients (247). Elles n'auraient pas d'impact pronostique (249). Les mutations de ASXL1, qui est un régulateur épigénétique, sont retrouvées dans 14 % des cas (247). Elles sont associées à un mauvais pronostic (249). Les mutations de SRSF2 (facteur d'épissage) concernent 12 % des patients, surtout en cas d'AREB. Elles sont de mauvais pronostic (249). Les mutations de TP53, qui est un facteur de transcription, affectent 8 % des patients (247) et jusqu'à 17 % en cas de SMD del(5q) (250). Elles sont de mauvais pronostic (249). Les mutations de EZH2, survenant dans 8 % des cas (247), sont également associées avec un risque de mortalité accrue (249). Les mutations de IDH1 et IDH2, gènes intervenant dans le métabolisme cellulaire et la régulation épigénétique, concernent 1 à 2 % des patients (247) et seraient de mauvais pronostic (251). D'autres mutations sont plus anecdotiques comme DNMT3A, U2AF1 ou encore ZRSR2 (246).

A noter que certaines anomalies chromosomiques et génétiques sont considérées comme des facteurs de risque de SMD, comme la trisomie 21, la monosomie 7, la neurofibromatose, le syndrome de Kostmann… (243).

5.6. Stratification du risque

Le score le plus utilisé est l'IPSS (International Prognostics Scoring System) (252), incluant 3 facteurs : le pourcentage de blastes, les cytopénies et les anomalies cytogénétiques. Quatre groupes ont

ainsi été mis en évidence selon leur risque de mortalité et de transformation leucémique : faible risque, risque intermédiaire-1, risque intermédiaire-2 et fort risque. La survie médiane était de 0,4 , 1,2 , 3,5 et 5,7 ans respectivement, tandis que le durée d'évolution en LAM était de 9,4 , 3,3 , 1,1 et 0,4 an respectivement (252). Ce score a été révisé en 2012 (IPSS-R), avec comme facteurs pris en compte : les anomalies cytogénétiques, le pourcentage de blastes dans la moelle, l'hémoglobine, les plaquettes et les PNN. Cinq catégories de risque ont été individualisées : très faible, faible, intermédiaire, fort et très fort, avec des survies médianes de 8,8 , 5,3 , 3,0 , 1,6 et 0,8 ans respectivement (253). D'autres facteurs pronostiques péjoratifs ont été retrouvés : un âge >60 ans, un performance status (PS) ≥ 2, un taux élevé de LDH et une ferritinémie > 350 ng/mL (253). Les anomalies chromosomiques constituent donc un facteur pronostic indépendant tant pour la survie globale que pour la transformation leucémique. Les sous-groupes sont ainsi définis : très bon [del(11q), -Y], bon [caryotype normal, del(5q), del(12p), del(20q), double inclusion del(5q)], intermédiaire [-7/7q- +8, +19, +21, iso(17q), tout autre clone simple ou double], mauvais [der(3)(q21)/der(3)(q26), double anomalie dont -7/7q-, 3 anomalies] et très mauvais [≥ 3 anomalies], avec des survies médianes respectives de 61, 49, 25, 15 et 6 mois (254).

Le score WPSS (WHO classification–based prognostic scoring system) prend en compte 3 paramètres : le classification OMS du SMD, le caryotype et le besoin transfusionnel, séparant les patients en 5 groupes à risque : très faible, faible, intermédiaire, fort et très fort (255). La survie médiane était respectivement de 103, 72, 40, 21 et 12 mois pour chaque groupe. Ce score a été modifié en 2011, avec le remplacement de l'item « besoin transfusionnel » par le taux d'hémoglobine (256). Les résultats étaient similaires. Le score MDACC (MD Anderson Cancer Center) a été développé afin d'intégrer certains patients qui ne pouvaient être intégrés dans les précédents scores, comme les SMD secondaires ou les patients antérieurement traités (257). Il prend en compte le PS, l'âge, les plaquettes, l'hémoglobine, le pourcentage de blastes dans la moelle, les leucocytes, l'altération du chromosome 7 ou un nombre d'altérations ≥ 3 et un antécédent transfusionnel. Quatre groupes à risque ont été individualisés : faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et fort, avec des survies médianes de 54, 25, 14 et 6 mois, respectivement (257). En raison de l'hétérogénéité des patients à faible risque, un score

spécifique leur est consacré, adapté du MDACC (258). Six critères sont utilisés : anomalies cytogénétiques défavorables, l'âge, l'hémoglobine, les plaquettes et le pourcentage de blastes dans la moelle, permettant d'individualiser 3 catégories : 1, 2 et 3, avec des survies à 4 ans de 78, 40 et 9 mois, respectivement (258). Enfin, le score ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation-27) a la particularité de prendre en compte les comorbidités, en plus de l'âge et du score IPSS. En cas d'absence de comorbidités, de comorbidités faibles, modérées ou sévères, la survie médiane était de 31,8 , 16,8 ,15,2 et 9,7 mois respectivement (259).

5.7. Traitement

A l'heure actuelle, le score IPSS est toujours utilisé et deux groupes de patients sont individualisés : faible risque et risque plus élevé (associant risque intermédiaire-1, risque intermédiaire-2 et fort risque) (247).

En cas de faible risque, l'arsenal thérapeutique de 1ère ligne comprend les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), le lenalidomide et les azanuclesoides. En cas d'anémie isolée, les ASE ont permis une amélioration de la survie dans une cohorte française (HR : 0.43, IC 95% : 0,25-0,72) (260). En cas de SMD à faible risque avec anémie, absence de thrombopénie et présence de del(5q), le lenalidomide permet de réduire le besoin transfusionnel mais sans impact sur la survie (261). Ce traitement est validé aux Etats-Unis mais pas en Europe, en raison du risque majoré de transformation leucémique. Les azanuclesoides (5-azacitidine et decitabine) sont utilisables chez les patients nécessitant un support transfusionnel régulier, généralement après échec des deux précédents traitements (247). Dans un essai de phase III, les patients sous 5-azacitidine avaient une survie médiane de 24,5 mois contre 15 mois pour les patients traités de manière conventionnelle (soins de support, cytarabine ou chimiothérapie intensive), avec un p = 0, 0001 (262). La decitabine a permis dans un essai de phase III un taux de réponse complète de 9 %, tandis que ce taux était de 0 % dans le groupe « soins de support » (p < 0,001) (263). En cas d'échec avec ces traitements de 1ère ligne, les options discutables sont l'inclusion dans un protocole de recherche (inhibiteurs de MAP kinase par

exemple) et l'allogreffe de cellules souches (247). Les soins de support comprennent, outre les transfusions, les chélateurs du fer quand la ferritinémie dépasse les 2500 ng/mL (247).

En cas de risque plus élevé, les traitements de 1ère ligne comprennent les azanuclesoides, les chimiothérapies « LAM-like » et l'allogreffe de cellules souches (247). Les chimiothérapies « LAM-like » sont classiquement à base d'anthracycline et d'aracytabine, mais leur efficacité est moindre que dans les LAM, avec des pourcentages de rémission complète de 40 à 60 % durant en moyenne 10 à 12 mois (264). Certains caryotypes défavorables sont prédictifs d'une mauvaise réponse, comme le caryotype – 7/délétion 7q ou les caryotypes complexes, tandis que la réponse est plus favorable en cas de diploïdie. Ces traitements sont donc à réserver aux patients jeunes avec caryotype favorable (247). L'allogreffe de cellules souches +/- précédée d'une chimiothérapie d'induction est le seul traitement potentiellement curatif, avec une survie prolongée sans maladie chez 30 à 50 % des patients (265). En cas de greffe précoce chez les patients avec SMD de risque plus élevé, les résultats sont meilleurs (266). En cas de rechute après un traitement de 1ère ligne, seule l'inclusion dans un protocole thérapeutique est envisageable (247).

6. Les leucémies aiguës myéloïdes et apparentées

6.1. Définition

Les LAM constituent un groupe hétérogène de NM caractérisé par une prolifération clonale de cellules progénitrices hématopoïétiques appelées blastes, représentant plus de 20 % de la lignée myéloïde dans le sang ou dans la moelle (10). La classification OMS de 2008 reconnaît 7 sous-types de LAM : 1) les LAM avec des anomalies génétiques récurrentes (LAM-AGR) 2) les LAM avec modifications liées à une myélodysplasie (LAM-MLM) 3) les LAM liées aux traitements (LAM-t) 4) les LAM non spécifiées (LAM-NS) 5) les sarcomes myéloïdes 6) les prolifération myéloïdes liées au syndrome de Down 7) les néoplasies blastiques à cellules dendritiques plasmocytoïdes (NBCDP).

6.2. Epidémiologie

D'après un registre européen ayant collecté les cas incidents de NM entre 1995 et 2002, l'incidence des LAM serait de 3,7 / 100 000 habitants / an, avec une légère prédominance masculine, soit 18 376 nouveaux cas par an dans les 27 pays de l'Union (209). L'incidence annuelle atteint 13,7 / 100 000 personnes au-delà de 65 ans (209). La survie relative à 5 ans était de 19 % (209). D'après le registre des néoplasies hématologiques de la Côte d'Or, qui a collecté les cas incidents de NM entre 1980 et 2004, l'incidence annuelle des LAM serait de 2,5 / 100 000 habitants, avec un sexe ratio de 1,3 en faveur des hommes et un âge moyen au diagnostic de 62,5 ans (12). La survie relative à 5 ans était de 19 % (12). Ces données françaises et européennes sont en accord avec les données américaines les plus récentes (155).

6.3. Facteurs de risque et pathogénie

Les FDR reconnus sont l'exposition aux radiations ionisantes, au benzène et aux chimiothérapies cytotoxiques. En effet, on note parmi les survivants d'explosions nucléaires un excès de mortalité par LAM attribuable à l'exposition aux radiations (267). Les personnes travaillant dans l'industrie nucléaire ont également un risque accru de leucémie (268). L'exposition professionnelle au benzène est également associée à un risque accru de LAM (269), tout comme le tabagisme actif (270). Entre 10 à 15 % des LAM sont secondaires à une chimiothérapie cytotoxique (LAM-t), le plus souvent pour une tumeur solide (271). On distingue deux principaux types de LAM-t. Les plus fréquentes sont celles survenant 5 à 10 ans après une chimiothérapie à base d'agents alkylants, caractérisées par des monosomies ou des délétions 5q ou 7q (272). A noter que ces anomalies chromosomiques sont également répandues en cas de LAM faisant suite à une exposition aux radiations ou au benzène (11). Les autres LAM-t sont celles survenant 1 à 5 ans après des traitements à base de doxorubicine ou d'étoposide, qui interagissent avec la topoisomérase II (11). Les anomalies chromosomiques les plus rencontrées sont la délétion 11q, la translocation t(15 ;17) ou t(8 ;21) (11).

Le processus conduisant à la leucémie requiert au minimum des mutations activatrices des gènes de classe I qui vont stimuler les voies de transduction et induire une prolifération cellulaire, en association avec des mutations des gènes de classe II qui vont affecter les facteurs de transcription et compromettre la différentiation cellulaire (273). Les gènes de classe I les plus fréquemment atteints sont notamment FLT3, KIT et RAS (274). Parmi les mutations de classe II, on peut citer les transcrits issus de la fusion de RUNX1/ETO, CBFB/MYH11 et PML/RARα, conséquences respectives des anomalies chromosomiques récurrentes t(8;21), inv(16) et t(15;17) (275). Certains facteurs transcriptionnels comme RUNX1, CEBPα et MLL font également partie de ce groupe. Un troisième groupe de gènes intervient dans la pathogénie des LAM, mais leur rôle est moins bien connu. Ce sont essentiellement des modificateurs épigénétiques, à l'image de DNMT3A, IDH1, IDH2, TET2, ASXL1 et EZH2 (276). Ces anomalies génétiques sont portées par des cellules souches hématopoïétiques quiescentes présentant un immunophénotype immature CD34+/CD 38- (277), qui le plus souvent perdent leur propriétés de cellules souches, se différencient et meurent. Cependant, quand un clone survit, il peut proliférer indéfiniment, générant ainsi la LAM. Ces clones présentent des profils cytogénétiques différents, expliquant en partie la grande hétérogénéité des LAM dans leur pronostic et leur réponse au traitement. Cette population cellulaire « réservoir » est probablement à l'origine des rechutes après traitements (278).

6.4. Présentation clinique

Les LAM sont caractérisées par des signes liés d'une part à l'infiltration tumorale et d'autre part à l'insuffisance médullaire. Le syndrome tumoral associe à des degrés divers : hépatosplénomégalie, polyadénopathies, lésions cutanées (nodules ou placards violacés fermes et indolores, enchâssés dans le derme), hypertrophie gingivale, douleurs osseuses, céphalées et/ou signes respiratoires en cas de leucostase. L'insuffisance médullaire se caractérise par des signes en rapport avec les différentes cytopénies présentées par le patient : syndrome anémique (asthénie, pâleur,

tachycardie, dyspnée…), infections fréquentes, fièvre +/- isolée, hémorragies cutanéo-muqueuses spontanées (274).

6.5. Examens sanguins et médullaires

L'hémogramme retrouve habituellement une anémie, normochrome, normocytaire, arégénérative, avec thrombopénie et neutropénie (11). Typiquement, il existe une hyperleucocytose mais une leucopénie est possible. Le bilan d'hémostase recherche des signes de coagulopathie intra-vasculaire disséminée (CIVD), caractérisée par un fibrinogène, des plaquettes et un TP abaissés, avec une augmentation des marqueurs de la dégradation de la fibrine (produits de dégradation de la fibrine, D-dimères, monomères de fibrine soluble) (279). La CIVD expose à des complications hémorragiques potentiellement sévères justifiant d'un traitement en urgence. La présence de blastes circulants représentant plus de 20 % de la lignée myéloïde confirme le diagnostic de LAM (280). Les blastes sont des cellules jeunes à chromatine fine parfois nucléolée, à cytoplasme basophile, avec présence de granulations cytoplasmiques, voire de corps d'Auer. La cytométrie à flux permet d'identifier les antigènes de la lignée myéloïde : CD33, CD13, CD117 (CKIT), CD14, CD64, CD41 et la glycophorine A (280). L'analyse médullaire (par myélogramme +/- BOM) retrouve une infiltration blastique représentant plus de 20 % de la lignée myéloïde, comportant des granulations cytoplasmiques et parfois de corps d'Auer. Les autres lignées cellulaires sont abaissées, avec absence de mégacaryocytes, de rares érythroblastes et une lignée granuleuse remplacée par l'infiltration blastique. A ce stade, il est important de rechercher une LAM à promyélocytes, très souvent associée à une CIVD, afin de débuter un traitement rapide. Cette LAM est caractérisée par une blastose à promyélocytes anormaux à noyau bilobé, avec granulations volumineuses et corps d'Auer en fagots. La translocation t(15;17)(q23;q32), identifiable par FISH, est pathognomonique de la LAM à promyélocytes (281).

6.6. Stratification du risque

Dans les LAM, le pronostic est conditionné par deux principaux facteurs : 1) la probabilité de mortalité liée au traitement (MLT) 2) la probabilité de résistance au traitement. La principale cause d'échec thérapeutique étant la résistance au traitement (282).

Cependant, il existe des indications de traitement en urgence à rechercher avant tout : hyperleucocytose majeure (> 50 000 / mm^3 ou > 10 000 / mm^3 en cas de LAM à promyélocytes), majoration rapide de l'hyperleucocytose, symptômes suggérant une infiltration pulmonaire ou du système nerveux central (280). Le traitement « d'urgence » a pour but d'obtenir une cytoréduction rapide, en utilisant la cytarabine, voire l'hydroxyurée (283).

6.6.1. Mortalité liée au traitement

La MLT peut être évaluée en utilisant un score développé d'après deux cohortes américaines de patients traités par 3 jours d'anthracycline et 7 jours de cytarabine (3 + 7) pour leur LAM nouvellement diagnostiquée (284). En utilisant 3 facteurs (âge, PS et numération plaquettaire), 3 groupes de risque ont été individualisés : faible, intermédiaire et élevé, correspondant à des taux respectifs de MLT de 10, 12 et 31 % pour les patients de plus de 60 ans (284). En utilisant ce score, Othus *et al.* ont montré une baisse significative de la MLT passant de 18 % sur la période 1991-1995 à 3 % sur la période 2006-2009 (285), suggérant que l'objectif principal du traitement d'induction devrait être la baisse des résistances plutôt que de la MLT.

6.6.2. Résistance au traitement

La résistance au traitement se manifeste soit par une impossibilité à obtenir la rémission complète (RC), soit par une rechute après obtention de la RC. La résistance est conditionnée par des anomalies cytogénétiques et moléculaires.

Concernant les anomalies cytogénétiques, elles peuvent être favorables, défavorables ou intermédiaires. Les anomalies favorables sont celles du core-binding factor (CBF), de type inv(16) ou t(8;21), avec un taux de RC supérieur à 90 % (280). Les anomalies défavorables comprennent les monosomies 5 et 7, la del(5q), les anomalies en 3q et les anomalies complexes (≥ 3anomalies distinctes) (286). Parmi ces anomalies, le caryotype monosomal est le plus défavorable, avec un taux de RC de 18 % et une survie globale à 4 ans de 3 % au sein d'une cohorte américaine de 1344 patients traités pour une LAM (287). Les anomalies cytogénétiques intermédiaires englobent les autres anomalies mais avec un caryotype normal (280).

Les anomalies moléculaires concernent près de 85 % des patients avec une LAM (288). Les anomalies établies et actuellement prises en compte dans les scores pronostiques concernent NPM1, FLT3, CEBPA et CKIT (288). Les mutations de NPM1 existent chez environ 50 % des patients et sont associées à un meilleur taux de RC si elles sont isolées (289). La mutation de type ITD (internal tandem duplication) de FLT3 est retrouvée dans 1/3 des cas et correspond à un pronostic intermédiaire (289). Les mutations de CEBPA touchent environ 10 % des patients et sont de bon pronostic, surtout en cas de double mutation et sans FLT3 ITD (289). Les mutations de CKIT, retrouvées chez 20 à 30 % des patients t(8;21) ou inv(16), sont associées à un pronostic intermédiaire (290). De nombreuses autres mutations ont été découvertes récemment, mais leur implication thérapeutique n'est pour l'heure pas établie. On peut citer les mutations de DNMT3a, plutôt de mauvais pronostic ou les mutations de IDH1 et IDH2, favorables ou pas selon leur localisation et leur association à d'autres mutations (289). Il en est de même pour les mutations de TET2 (289).

6.6.3. Scores pronostiques

Le score le plus utilisé est celui publié en 2010 par l' « European Leukemia Network » (ELN), séparant les patients en 4 puis en 5 groupes à risque de résistance dans sa version modifiée : bon pronostic, pronostic intermédiaire 1, 2 et 3 et mauvais (291). Ce score prend en compte les anomalies cytogénétiques et moléculaires : bon pronostic [t(8;21), inv(16) ou t(16;16), caryotype normal avec

mutation NPM1 sans ITD FLT3, caryotype normal avec double mutation CEBPA], intermédiaire 1 [caryotype normal sans mutation NPM1 ou ITD FLT3, inv(16) ou t(8;21) avec mutations CKIT, t(8;21) avec index blastes/leucocytes > 20, > 65 ans et possiblement patients > 35 ans avec inv(16), anomalies cytogénétiques autres que favorables ou défavorables], intermédiaire 2 [ITD FLT3], intermédiaire 3 [anomalies cytogénétiques défavorables sans monosomie du caryotype] et mauvais pronostic [caryotype monosomal]. A noter qu'une révision de cette stratification du risque de résistance a été proposée par d'autres auteurs en 2012, en intégrant d'autres mutations, mais qu'elle demande à être validée plus unanimement (292).

D'autres facteurs pronostiques de résistance devraient rentrer en ligne de compte dans les décisions thérapeutiques. Les patients avec une LAM-t ont plus de risque de rechute et une survie réduite, probablement du fait de la toxicité cumulée de leurs précédents traitements (293). Un index blastes/leucocytes élevé est aussi un facteur pronostique de rechute (294). Un PS élevé est un facteur de mauvais pronostic, tout comme l'âge mais il s'agirait plus d'un facteur confondant, les sujets âgés ayant plus de LAM-t et de comorbidités (280).

6.7. Traitement

Il dépend du risque de résistance, basé sur le score de l'ELN (291). Il comprend un traitement d'induction et un traitement de consolidation une fois la RC obtenue. Les objectifs sont l'obtention et le maintien d'une RC, définie par une blastose médullaire < 5 %, l'absence de blastes avec des corps d'Auer, l'absence de maladie extra-médullaire, des PNN > 1000 / mm^3, des plaquettes > 100 000 / mm^3 et l'absence de nécessité de transfusion de CGR (291).

En cas de bon pronostic, le traitement d'induction est de type 3 + 7 et la consolidation utilise la cytarabine seule (295). Le dasitinib peut s'envisager dans le cadre d'essais cliniques en cas d'inv(16) ou de t(8;21) avec mutation CKIT (295).

En cas de risque intermédiaire 3 ou de mauvais pronostic, le traitement d'induction n'est pas codifié et l'inclusion dans un essai clinique est recommandée par les sociétés savantes (295). Les molécules étudiées actuellement sont la clofarabine, la cladribine, l'azacitidine, la decitabine et le volasertib (295). Le traitement de consolidation fait appel à l'allogreffe de cellules souches, avec de bons résultats concernant la durée sans rechute et la survie globale selon une méta-analyse publiée en 2009, avec des HR de 0,69 (IC 95 % : 0,57-0,84) et de 0,73 (IC 95 % : 0,59-0,90), respectivement (296). En cas d'allogreffe non envisageable, l'inclusion dans un protocole d'étude est recommandée (295).

Chez les patients de risque intermédiaire 2, le standard reste le protocole 3 + 7 mais l'utilisation d'inhibiteurs de FLT3 ITD dans le cadre d'essais cliniques, comme le quizartinib, est proposée par de nombreux auteurs (295). Le traitement de consolidation fait appel à l'allogreffe, la cytarabine ou des molécules dans le cadre de protocoles de recherche (295).

En cas de risque intermédiaire 1, le traitement d'induction repose sur le protocole 3 + 7 et la consolidation sur l'allogreffe ou la cytarabine. Les protocoles de recherche peuvent se discuter avec le patient à chaque étape du traitement (295).

La durée du traitement de consolidation oscille entre 3 et 4 cycles, les protocoles plus longs n'apportant pas de bénéfice (280). L'utilisation du concept de « maladie résiduelle minime » pourrait à l'avenir guider la prise en charge thérapeutique des patients en RC mais avec persistance d'anomalies cytogénétiques et moléculaires (295)

Le traitement le plus prescrit en cas de LAM promyélocytaire est l'association d'acide tout-trans rétinoïque (ATTR) et d'idarubicine ou de daunorobicine, même si des données récentes suggèrent que l'ajout de cytarabine améliorerait le pronostic (280). Une autre possibilité est l'association de l'ATTR et d'arsenic trioxide (ATO). D'un point de vue pratique, en cas de leucocytes supérieurs à 20 000 / mm^3, le traitement associera l'ATTR et l'ATO (280). Si les leucocytes sont entre 20 000 et 50 000 / mm^3, on peut proposer une association d'ATTR, d'ATO, d'anthracycline et de cytarabine (280). Une complication liée à l'ATRA, l'ATO ou les deux est le syndrome de

différenciation, caractérisé par de la fièvre, une dyspnée et un tableau d'anasarque. Les leucocytes deviennent progressivement des myélocytes, des métamyélocytes puis des PNN. Potentiellement létal, ce syndrome répond à la corticothérapie dans 95 % des cas (280). Certains auteurs préconisent une corticothérapie prophylactique quand les leucocytes dépassent un seuil de 10 000 à 20 000 / mm^3 (281). Le traitement de consolidation peut comporter de la cytarabine seule chez les patients jeunes ou de l'ATTR et de l'ATO (280). Cette dernière association est à privilégier chez les patients âgés (280).

En cas de rechute ou de LAM réfractaire, les deux choix possibles sont la ré-induction (ou l'induction) de la RC par des protocoles thérapeutiques validés (fludarabine + cytarabine + G-CSF, ou mitoxantrone + étoposide) ou l'inclusion dans un protocole de recherche (280). Le principal facteur pronostique de réponse en cas de traitement de 2ème ligne est la durée de la RC initialement obtenue. En effet, selon Estey *et al*., les taux de RC sont de 60 %, 40 % et 15 % si la durée de la 1ère RC était > 2 ans, entre 1 et 2 ans et < 1 an, respectivement (297).

7. Les leucémies aiguës de lignée ambiguë

7.1. Définition

Cette entité très hétérogène regroupe des leucémies aiguës ne montrant pas de différenciation formelle pour une lignée cellulaire (myéloïde, lymphoïde T ou lymphoïde B) (10). Les leucémies aiguës de lignée ambiguë (LALA) comprennent les leucémies aiguës indifférenciées (LAI) et les leucémies aiguës à phénotype mélangé (LAPM). Les LAPM englobent : 1) les LAPM avec t(9;22)(q34;q11.2) et BCR-ABL1 2) les LAPM avec t(v;11q23) et réarrangement de MLL 3) les LAPM myéloïde B sans autre spécificité 4) les LAPM myéloïde T sans autre spécificité 5) une entité provisoire : la leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules NK.

7.2. Epidémiologie

Du fait de la rareté des LALA, les données épidémiologiques sont très rares. Selon les registres, elles représenteraient entre 0,5 et 2,8 % de l'ensemble des leucémies aiguës (298). Selon Maynadié *et al*., leur incidence annuelle en France serait de 0,2 / 100 000 habitants, avec une légère prédominance masculine et un âge moyen au diagnostic de 65 ans (12). Selon cette même équipe, la survie relative à 5 ans serait de 15 % (12).

7.3. Présentation clinique

Elle est semblable celle des autres leucémies aiguës, associant à des degrés divers des symptômes liés au syndrome tumoral et à l'insuffisance médullaire (cf. 6.4.).

7.4. Examens sanguins et médullaires

L'hémogramme retrouve souvent une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose avec parfois une neutropénie (299). Les blastes sont supérieurs à 20 % (10). En cas de LAI, les blastes n'expriment aucun marqueur spécifique des lignées myéloïde ou lymphoïde (ou rarement HLA-DR, CD34 et/ou CD38) (10). En cas de LAPM, les blastes expriment des antigènes de plus d'une lignée sans qu'il soit possible d'assigner la leucémie aiguë à une lignée avec certitude, ou il existe deux populations de blastes exprimant des antigènes de deux lignées distinctes ou il existe une population de blastes exprimant des antigènes de multiples lignées (10). L'analyse médullaire retrouve une blastose > 20 %. La mise en évidence des antigènes exprimés par les blastes permet de caractériser le sous-type de LALA.

7.5. Analyses génétiques

Les anomalies chromosomiques concernent de 80 à 90 % des LAI et de 59 à 91 % des LAPM (298). En cas de LAI, les anomalies le plus fréquentes sont la trisomie 13 et la del(5q) (298). En cas de LAPM, l'anomalie t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1 est la plus répandue, survenant dans 15 à 38 % des cas (298). Elle est associée à un pronostic défavorable, avec une survie à un an de 28 % (298). Les autres anomalies possibles sont nombreuses. On peut citer t(v;11q23) avec réarrangement de MLL, touchant 4 à 10 % des patients avec une LAPM (298). Elle est également de mauvais pronostic (298).

Les anomalies moléculaires toucheraient 39 % des patients en cas de LAPM, avec notamment des mutations de EZH2, ASXL1, FLT3-ITD et TET2 (298). Les mutations retrouvées dans les LAI sont entre autres celles affectant les gènes BAALC, ERG, MN1, WT1 et IGFBP7 (298). Même si certaines de ces mutations sont associées à un mauvais pronostic dans les leucémies aiguës « classiques », aucune étude ne vient confirmer ces données dans les LALA pour le moment (298).

7.6. Traitement

Le pronostic des LALA est considéré comme mauvais, probablement en raison du taux élevé d'aberrations chromosomiques, de t(9 ;22) et d'autres anomalies moléculaires défavorables (298). Du fait de leur rareté, aucun consensus n'existe quant à leur traitement.

En raison de son mauvais pronostic, la LAI doit faire considérer en priorité une allogreffe de cellules souches (298). Dans une récente étude de Heesch *et al*., les protocoles utilisés dans les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) permettaient d'induire une RC dans 40 % des cas contre 22 % pour les protocoles utilisés dans les LAM (300).

Dans les LAPM, le traitement peut être en partie guidé par les anomalies cytogénétiques. Les facteurs de mauvais pronostic reconnus sont l'âge (adultes comparés aux enfants), BCR-ABL1 positif, t(v ;11q23) et les protocoles « LAM-like » (298). Comme pour les LAI, les protocoles utilisés dans les LAL semblent plus efficaces que ceux utilisés dans les LAM ou l'utilisation de schémas combinés

(298). En cas de LAPM BCR-ABL positif, un traitement peut associant des drogues utilisées dans les LAM et dans les LAL avec de l'imatinib semble donner de bons résultats (298). Une fois la RC, l'allogreffe sera envisagé à chaque fois que cela est possible (298).

IV. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES ET LE RISQUE DE MALADIES MYELOIDES

1. Risque de cancer chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale

L'augmentation du risque de CCR parmi les patients atteints de MICI est une préoccupation ancienne, puisque les premiers cas ont été décrits en 1925 pour la RCH (301) et en 1948 pour la MC (302). De nombreuses études se sont attachées à évaluer ce risque, avec des résultats discordants, essentiellement en raison de différences méthodologiques. Une première méta-analyse publiée en 2001 par Eaden *et al*. rapportait un risque cumulé de CCR dans la RCH de 2 % à 10 ans, 8 % à 20 ans et 18 % à 30 ans (303). Cependant, des travaux plus récents publiés en 2012 attestaient de taux inférieurs, avec un risque cumulé de CCR chez les patients atteints de RCH < 1 % à 10 ans, entre 0,4 et 2 % à 15 ans et entre 1,1 et 5,3 % à 20 ans (138). Pour la MC, une méta-analyse publiée en 2010 par Canavan *et al*. retrouvait un taux cumulé de CCR de 2,9 % à 10 ans, 5,6 % à 20 ans et 8,3 % à 30 ans (128). Les données les plus récentes concernant le risque de CCR en cas de MICI sont contradictoires. En effet, au sein d'une cohorte danoise de 47 374 patients suivis pour une MICI sur une période de 30 ans, le risque global de CCR était comparable à la population générale, que ce soit pour la RCH ou la MC, avec des RR respectifs de 1,07 (IC 95 % : 0,95-1,21) et 0,85 (IC 95 % : 0,67-1,07) (304). En revanche, l'incidence du CCR était 60 % plus élevée que dans la population générale sur la période 1998-2010 dans une étude de cohorte publiée en 2012 (305).

Fabry *et al*. ont été les premiers à rapporter en 1980 cinq cas de LAM au sein d'une cohorte de 400 patients suivis pour une RCH (306). Par la suite, près d'une vingtaine de cas ont été publiés (307). Dans une série de 734 patients avec une RCH, Greenstein *et al*. ont trouvé une augmentation du risque de LAM de plus de 8 fois par rapport à la population générale (308). Les conclusions étaient similaires dans une cohorte de 1 248 patients suivis pour une RCH, avec un SIR de 6,6 (IC 95 % : 1,4-19,3 ; p = 0,01) (309). Cependant, ces études sont anciennes et le nombre de cas rapportés était assez faible, avec 6 LAM dans la première et 3 dans la seconde. En 2005, Askling *et al*. ont réalisé une étude de cohorte visant à explorer l'association entre les néoplasies hématologiques et les MICI (13). Le risque

de LAM était augmenté en cas de RCH, avec un SIR de 2,53 (IC 95 % : 1,2-4,8), mais pas en cas de MC, avec un SIR de 0,89 (IC 95 % : 0,1-3,2) (13). En 2009, Anderson *et al*. ont étudié le risque de NM parmi les patients atteints de maladies auto-immunes (310). Le risque de LAM était augmenté parmi les 504 patients atteints de RCH, avec un OR de 1,72 (IC 95 % : 1,28-2,31), mais pas en cas de MC, avec un OR de 1,43 (IC 95 % : 0,95-2,15) (310). Cependant, une autre étude de cohorte suédoise publiée en 2011 n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre MICI et LAM, avec des OR de 1,0 (IC 95 % : 0,5-1,9) et 0,8 (IC 95 % : 0,4-1,5) pour la MC et la RCH, respectivement (311).

Les premières descriptions de SMD chez des patients atteints de MICI ont été publiées en 1992 (312). Dans une cohorte américaine de 15 000 patients suivis pour une MICI, 25 cas incidents de SMD ont été diagnostiqués entre 1976 et 1997 (313). Dans une étude de population parue en 2009, les auteurs n'ont pas retrouvé de lien statistique entre les SMD et les MICI, avec des OR de 1,60 (IC 95 % : 0,91-2,78) et 1,33 (IC 95 % : 0,86-2,07) pour la MC et la RCH, respectivement (310). Dans une étude de cohorte suédoise ayant évalué la relation entre NM et maladies auto-immunes, les patients atteints de MICI n'avaient pas plus de risque de développer un SMD, avec un OR de 1,5 (IC 95 % : 0,4-5,7 pour la MC et 0,6-3,7 pour la RCH) (311).

2. Risque de cancers liés aux thiopurines chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale

2.1. Les thiopurines

Les thiopurines comprennent l'AZA et le 6-MP. Elles sont recommandées en première intention dans le maintien de la rémission pour la MC (3, 139) comme pour la RCH (4). Au sein de la cohorte de MICI du CHU de Nancy, la probabilité de recevoir une thiopurine était respectivement de 40 et 71 % à un et cinq ans en cas de MC (5).

Les thiopurines sont des analogues des purines entrant en compétition avec les purines endogènes, qui sont des composants essentiels de l'ADN et de l'ARN (314). Ces drogues ont d'abord été utilisées dans le traitement des leucémies dans les années 50, puis en tant qu'immunosuppresseurs en cas de transplantation d'organe (314). De nombreuses autres indications sont désormais reconnues, comme les lymphomes, les hépatites auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus ou le psoriasis (314). La première description de traitement d'une MICI par thiopurine remonte à 1962 (315). Par la suite, des essais randomisés contrôlés ont attesté de l'efficacité de ces molécules dans les MICI (316). Leurs effets cytotoxiques sont multiples. Ce sont des prodrogues qui vont être métabolisées par l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) en 6-thioguanosine 5′-monophosphate (TGMP), puis en deoxy-6-thioguanosine 5′ triphosphate (dGS) et en 6-thioguanine nucléotide (6-TGN) sous l'action de kinases et de réductases (314). L'incorporation des 6-TGN dans l'ADN entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et une apoptose lymphocytaire par un processus impliquant le système de réparation de l'ADN (314). Les thiopurines sont également inactivées par la thiopurine méthyl transférase (TPMT) en 6 methylmercaptopurine (6-MMP) (314). L'efficacité des thiopurines dans les MICI serait due à une augmentation de l'apoptose et de la mort cellulaire programmée des LT accumulés dans la lamina propria de la muqueuse intestinale impliqués dans la genèse de l'inflammation chronique (314). D'un point de vue pharmacocinétique, environ 88 % de l'AZA est converti est 6-MP (314). La biodisponibilité orale de l'AZA varie entre 27 et 83 %, et celle de la 6-MP entre 5 et 37 % (314). La demi-vie plasmatique des 6-TGN peut aller de 2 à 4 semaines (314). De ce fait, l'efficacité du traitement est obtenue après 8 à 12 semaines de traitement (314). Les 6-TGN et les 6-MMP sont catabolisés par la xanthine oxydase en acide thiourique, inactif, qui est le premier métabolite dosable dans le plasma et l'urine (314). L'élimination des thiopurines est urinaire. L'administration des thiopurines se fait par voie orale, aux doses de 2 à 2,5 mg/kg/jour et de 1 à 1,5 mg/kg/jour pour l'AZA et la 6-MP, respectivement (3, 4).

2.2. Relation entre thiopurines et cancers chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale

L'association entre thiopurines et cancers chez les patients atteints de MICI est complexe. En effet, de par son activité anti-inflammatoire, les thiopurines pourraient diminuer le risque de survenue de CCR, puisque l'inflammation intestinale chronique est maintenant un FDR clairement établi de néoplasie colique en cas de MICI (317). En revanche, les thiopurines ont un potentiel mutagène et donc carcinogène intrinsèque (7). Des mutations de PTCH ont notamment été mises en évidence de manière excessive en cas d'exposition aux thiopurines, pouvant conduire au développement de cancers cutanés (318). Les thiopurines pourraient aussi favoriser le développement clonal de cellules myéloïdes comportant des systèmes de réparation de l'ADN défaillants (319).

Concernant le CCR, les données de la littérature sont contradictoires. Dans une étude de cohorte anglaise ayant comparée la survenue de CCR chez 15 471 patients atteints de MICI et des témoins, la prescription de thiopurines ne montrait pas d'effet protecteur significatif (OR : 0,92 ; IC 95 % : 0,79-1,06) (320). Récemment, Beaugerie *et al*. ont étudié le lien entre thiopurines et néoplasie avancée (CCR et dysplasie colique de haut grade) dans les MICI en utilisant le cohorte CESAME (321). En analyse de sous-groupes, le risque de néoplasie avancée était divisé par trois (HR : 0,28 ; IC 95 % : 0,1-0,9 ; p = 0,03) chez les patients avec RCH étendue, traités par thiopurine (1/3 de la cohorte) dont l'activité clinique annuelle était similaire à celle des autres patients (321). Dans une méta-analyse de Jess *et al.* actuellement soumise à publication, ayant inclus 15 études évaluant l'association entre thiopurines et néoplasie avancée dans les MICI, aucun effet protecteur n'a été mis en évidence, avec un OR de 0,87 (IC 95 % : 0,71-1,06) (322).

Concernant les cancers cutanés non mélaniques (carcinome baso-cellulaire et carcinome spino-cellulaire), plusieurs études concluent à une augmentation de leur survenue en chez les patients atteints de MICI traités par thiopurines. Dans la cohorte CESAME, les HR respectifs pour la survenue de cancers cutanés non mélaniques étaient de 5,9 (IC 95% : 2,1-16,4; p = 0.0006) et de 3.9 (IC 95% = 1,3-12,1; p = 0 .02) pour les patients en cours de traitement par thiopurines et ceux ayant été traités

avec ces drogues (8). Dans une étude de cohorte rétrospective publiée en 2010 par Long *et al.*, la prise récente (< 90 jours) et prolongée (> 365 jours) de thiopurines pour une MICI étaient significativement associées à la survenue de cancers cutanés non mélaniques, avec des OR respectifs de 3,56 (IC 95 % : 2,81-4,50) et 4,27 (IC 95 % : 3,08-5,92) (323). Dans une autre étude cas-témoins américaine parue en 2011, la prescription de thiopurines augmentait le risque de carcinome spino-cellulaire (HR : 5,40; IC 95 % : 2,00-14,56) par rapport aux sujets contrôles (324).

Concernant les MLP, il semblerait que les thiopurines augmentent le risque de leur survenue chez les patients atteints de MICI. D'après les données issues de la cohorte CESAME, le risque de MLP est augmenté de plus de 5 fois (HR : 5,28 IC : 95 % = 2,01-13,9 ; p = 0,0007) chez les patients exposés aux thiopurines (9). Une méta-analyse publiée en 2005 retrouvait un RR de 4,18 (IC 95 % = 2,07-7,51) pour la survenue de lymphome en cas de prescription de thiopurines pour une MICI (325). Le risque de lymphome intestinal serait lui aussi fortement augmenté par les thiopurines, avec un SIR de 49,52 (IC 95 % : 13,49-126,8 ; p < 0,0001) (326). On peut distinguer trois sous-types de MLP liées aux thiopurines : 1/ les MLP liées à l'Epstein-Barr Virus (EBV) 2/ les MLP post-mononucléosiques 3/ les lymphomes T hépato-spléniques (327).

Comme évoqué précédemment, il existe dans la littérature une tendance à l'augmentation du risque de LAM chez les patients atteints de MICI, et surtout en cas de RCH. Parmi les cas rapportés, certains sont survenus en cas d'exposition aux thiopurines (14-16). Cependant, leur nombre trop faible ne permet pas de tirer des conclusions quant à l'association entre thiopurines et LAM en cas de MICI. A notre connaissance, une seule étude a spécifiquement rapporté l'incidence des LAM (entre autres) chez les patients atteints de MICI exposés aux thiopurines (328). Celle-ci était de 0,11/1000 patients-années, mais il n'y avait qu'un seul cas rapporté. De plus, aucune analyse statistique n'a été réalisée et les auteurs ne concluent pas quant à un éventuel sur risque de LAM sous thiopurines.

A notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement étudié le risque de SMD chez les patients atteints de MICI traités par thiopurines.

V. ETUDE

1. Patients et méthodes

1.1. Cohorte CESAME et population

Il s'agissait d'une étude prospective de cohorte nationale appelée CESAME, visant à évaluer le risque de survenue des cancers et des dysplasies de haut grade chez les patients atteints de MICI. L'analyse des NM a porté sur les cas incidents durant la période de suivi. Les taux d'incidence des NM des patients sous thiopurines ont été comparés à ceux des patients ne recevant pas ces traitements durant les 3 ans de suivi de l'étude.

Les patients avec une MICI ont été recrutés entre mai 2004 et juin 2005. Le suivi s'est interrompu le 31 décembre 2007. De juin à avril 2004, les gastroentérologues et pédiatres inscrits sur la « mailing list » des Journées Francophones d'Hépato-gastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD) ont reçu une invitation pour participer à la cohorte CESAME. Huit cent dix-sept praticiens de toute la France ont répondu positivement : 320 (39 %) travaillaient à plein temps à l'hôpital, 200 (24 %) avaient une pratique mixte hospitalière et libérale et 297 (36 %) avaient une pratique libérale exclusive. Il leur a été demandé d'inclure tous les patients avec un diagnostic de MICI vus durant la première année de suivi. Cette durée de un an a été choisie car la plupart des patients sont vus une à deux fois par an en cas de maladie stable. Il n'y avait pas de critère d'exclusion. Les données ont été recueillies sous forme électronique. Il s'agissait des données démographiques, de la date du diagnostic, de la localisation de la maladie (intestin grêle, +/- de 50 % du côlon selon des données macro et microscopiques, localisation ano-périnéale), des antécédents de néoplasie et des traitements immunosuppresseurs dont bénéficiaient les patients à l'inclusion. Les investigateurs devaient collecter tous les cas de dysplasie de haut grade, de cancer et de décès parmi leurs patients durant la durée de suivi. Ils devaient également obtenir des informations concernant les patients survivants lors d'une consultation finale entre le 1er janvier et le 31 décembre 2007. Le suivi a été complet (y compris la visite finale) pour 16 459 patients (84,5 %), partiel (visites intermédiaires honorées mais pas la

consultation finale) dans 588 cas (3,0 %) et inexistant pour 2 439 patients (12,5 %). Le suivi moyen était de 35 mois (29 à 40 mois).

Le protocole a été approuvé par les instances de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de l'Association François Aupetit (AFA) qui est une association de patients atteints de MICI, ainsi que par le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). L'étude a été autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), sous le numéro 04-1239 en date du 6 juillet 2004. Le consentement spécifique écrit des patients n'était pas requis pour cette étude observationnelle.

Parmi les 19 486 patients de la cohorte CESAME, 45 % étaient des hommes, 60 % avaient une MC et 40 % une RCH ou une colite indéterminée (CI). A l'inclusion, l'âge moyen était de 38 ans, l'âge moyen au diagnostic était de 29 ans, 30,1 % des patients recevaient une thiopurine, 14,4 % avaient interrompu ce traitement et 55,5 % n'en avaient jamais reçu. Les détails d'exposition aux différents immunosuppresseurs selon le type de MICI sont exposés dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients selon leur exposition aux thiopurines à l'inclusion

		En cours n = 5866	Interrompues n = 2810	Jamais reçues n = 10810	Total n = 19486
Age à l'inclusion, (Médiane,SD)		35 (14)	37 (14)	40 (16)	38 (16)
Sexe (n, %)					
	Hommes	2 592 (44)	1142 (41)	5046(47)	8780 (45)
	Femmes	3274 (56)	1668 (59)	5764 (53)	10706 (55)
Age au diagnostic, années	(Médian,SD)	25 (13)	26 (13)	32 (15)	29 (15)
Type de MICI (n, %)					
	CI	135 (2)	76 (3)	472 (4)	683 (4)
	MC	4451 (76)	2155 (77)	5153 (48)	11759 (60)
	RCH	1280 (22)	579 (21)	5185 (48)	7044 (36)
Antécédent de cancer (n,%)					
	Non	5783 (99)	2733 (97)	10508 (97)	19024 (98)
	Oui	83 (1)	77 (3)	302 (3)	462 (2)
Méthotrexate (n,%)					
	En cours	0 (0)	654 (23)	41 (<1)	695 (4)
	Interrompu	218 (4)	458 (16)	22 (<1)	698 (4)
	Jamais reçu	5648 (96)	1698 (60)	10747 (99)	18093 (93)
Anti-TNFα (n,%)					
	En cours	542 (9)	322 (11)	60 (<1)	924 (5)
	Interrompu	504 (9)	475 (17)	35 (<1)	1014 (5)
	Jamais reçus	4820 (82)	2013 (72)	10715 (99)	17548 (90)
Autres immunossuppresseurs* (n,%)					
	En cours	74 (1)	60 (2)	62 (<1)	196 (1)
	Interrompus	202 (3)	220 (8)	58 (<1)	480 (2)
	Jamais reçus	5590 (95)	2530 (90)	10690 (99)	18810 (97)
Statut à la fin du suivi (n,%)					
	Survivant	5820 (99)	2765 (98)	10715 (99)	19300 (99)
	Décédé	46(1)	45 (2)	95 (1)	186 (1)
Suivi médian (mois)		37	37	36	36

MICI=maladie inflammatoire chronique intestinale ; CI=colite indéterminée ; MC=maladie de Crohn ; RCH=rectocolite hémorragique ; TNF=tumor necrosis factor. *Ciclosporine, mycophénolate mofétil, ou cyclophosphamide.

1.2. Incidence des néoplasies myéloïdes

Le nombre de cas attendus de NM a été calculé en considérant que l'incidence au sein de la cohorte était la même qu'au sein de la population générale. Cette dernière a été estimée d'après les taux spécifiques selon l'âge, le sexe et le type de NM entre 2004 et 2007 dans la région Côte d'Or (Burgundy). Le nombre de cas attendus de NM au sein de la cohorte a été obtenu en multipliant les patients-années à risque dans chaque tranche d'âge de 5 ans par les taux d'incidences correspondant selon l'âge et le sexe. Le nombre observé de cas incidents de NM a été divisé par le nombre attendu de NM pour obtenir une estimation du SIR. Les IC pour les SIR ont été calculé en utilisant une méthode exacte basée sur une distribution de Poisson (329).

1.3. Incidence des néoplasies myéloïdes selon l'exposition aux thiopurines

Pour évaluer l'influence des thiopurines, nous avons distingué les patients n'ayant jamais reçu de thiopurines, ceux ayant interrompu un traitement par thiopurines et ceux recevant de telles thérapeutiques à l'inclusion dans la cohorte. Durant les périodes entre l'inclusion et les visites d'intervalle ou entre deux visites, les changements d'exposition aux thiopurines ont été datés de la visite à laquelle ils ont été constatés. Le type d'exposition aux thiopurines durant la période antérieure (patients naïfs, en cours de traitement ou ayant interrompu le traitement) était considéré comme identique au début de la période. Pour les périodes se terminant à la consultation finale, ou en cas de diagnostic de NM ou de décès, les modifications de thérapeutique ont été datées au milieu de la période (330). Les SIR ont été estimés selon l'exposition aux thiopurines. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA 10.

2. Résultats

2.1. Incidence des néoplasies myéloïdes et impact de l'exposition aux thiopurines

Durant les 49 736 patients-années de suivi, cinq patients ont eu une NM incidente, avec un taux d'incidence brut de 10 pour 100 000 patients-années. Cela représente 1,6 % de l'ensemble des cancers incidents observés dans la cohorte CESAME.

Les taux d'incidence étaient de 6 pour 100 000 patients-années pour ceux sous thiopurines à l'inclusion, de 30 pour 100 000 patients-années pour ceux ayant interrompu les thiopurines et de 4 pour 100 000 patients-années pour ceux n'ayant jamais reçu de thiopurines.

Il n'y avait pas d'augmentation de risque de survenue de NM au sein de la population globale des patients atteints de MICI vis-à-vis de la population générale, avec un SIR de 1,80 (IC 95 % : 0,58-4,20) (Tableau 2). Le risque de NM n'était pas augmenté parmi les patients atteints de MICI en cours de traitement par thiopurines, avec un SIR de 1,54 (IC 95 % : 0,05-8,54). Il en était de même pour ceux n'ayant jamais été exposés aux thiopurines, avec un SIR de 0,59 (IC 95 % : 0,02-3,28). En revanche, les patients ayant eu une exposition passée aux thiopurines avaient une augmentation du risque de NM, avec un SIR de 6,98 (IC 95 % : 1,44-20,36) (Tableau 2).

Tableau 2. Rapports standardisés d'incidence des néoplasies myéloïdes selon l'exposition aux thiopurines lors du diagnostic

	Patients-année	Cas rapportés	Cas attendus	SIR	IC 95%
Tous	49736	5	2,78	1,80	[0,58 - 4,20]
Exposition aux thiopurines					
En cours	16288	1	0,65	1,54	[0,05 - 8,54]
Interrompues	9991	3	0,43	6,98	[1,44 - 20,36]
Jamais reçues	23457	1	1,7	0,59	[0,02 - 3,28]

SIR=standardised incidence ratio ; IC=intervalle de confiance.

Tableau 3. Caractéristiques des cas incidents de néoplasies myéloïdes

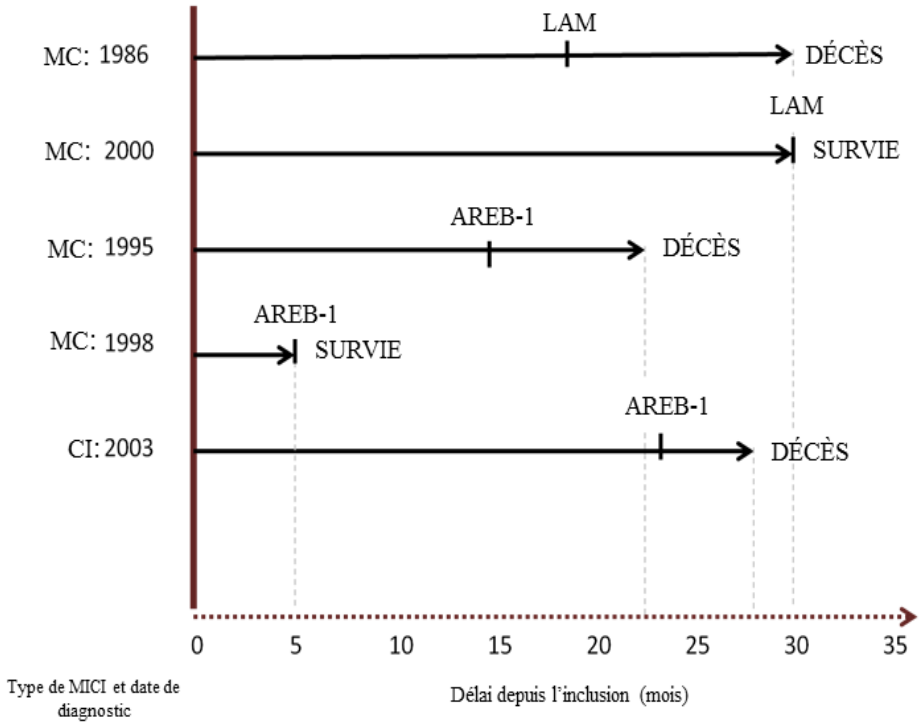
Patient	Age * (années)	Sexe	Type de MICI	Type de NM	Durée d'exposition aux thiopurines (années)	Evolution
1	37	F	MC	LAM	2,5	décès [a]
2	34	F	MC	LAM	1,3	survie
3	53	F	MC	AREB-1	1,3	décès [a]
4	49	H	MC	AREB-1	0	survie
5	81	H	CI	AREB-1	1,4	décès [b]

MICI=maladie inflammatoire chronique intestinale ; MC=maladie de Crohn ; CI=colite indéterminée ; NM=néoplasie myéloïde LAM=leucémie aiguë myéloïde ; AREB-1=anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1.* Au diagnostic de la NM ; [a] du fait de la NM ; [b] par détresse respiratoire aiguë.

2.2. Caractéristiques des néoplasies myéloïdes

Cinq cas de NM ont été enregistrés (Tableau 3), dont deux LAM et trois SMD (trois AREB-1). L'âge moyen à l'inclusion était de 50 ans (+/- 19), il y avait deux 2 hommes et trois femmes, quatre MC et une colite indéterminée. Le suivi médian était de 30 mois. Aucun patient n'avait un antécédent personnel de cancer. Aucun patient ne recevait d'autres thérapies immunosuppressives, incluant le MTX et les anti-TNFα, durant l'étude. De ces cinq patients, un était sous thiopurines lors du diagnostic de NM, trois avaient interrompu leur traitement par thiopurines et un n'avait jamais reçu de thiopurines. Le diagnostic de NM a été posé durant la première année de suivi pour un patient, durant la seconde année pour trois patients et durant la troisième année pour un patient (Figure 1). Trois des cinq patients sont décédés durant le suivi, deux du fait de leur NM et un par détresse respiratoire aiguë.

Figure 1. Détails des cinq cas de néoplasie myéloïde



MICI=maladie inflammatoire chronique intestinale; MC=maladie de Crohn; CI=colite indéterminée; LAM=leucémie aiguë myéloïde ; AREB-1=anémie réfractaire par excès de blastes de type 1.

VI. DISCUSSION

Ce travail constitue la première étude prospective évaluant l'influence des thiopurines sur le risque de NM au sein d'une cohorte nationale de patients atteints de MICI. Nos résultats montrent que les patients porteurs d'une MICI qui recevaient une thiopurine à l'inclusion et ceux qui n'ont jamais reçu de thiopurines n'ont pas de risque accru de développer une NM. En revanche, une exposition passée aux thiopurines augmente le risque de NM d'un facteur sept parmi les patients suivis pour une MICI. Dans notre étude, le taux d'incidence brut des NM était de 10/100 000 patients-années. Ces résultats sont concordants avec la seule étude ayant à notre connaissance rapporté un taux d'incidence de NM parmi des patients traités par thiopurine pour leur MICI, puisque celui-ci était de 11/100 000 patients-années (328). A noter que cette étude ne rapportait qu'un seul cas incident, et qu'il s'agissait d'une LAM survenue chez une femme de 65 ans traitée pendant 9 ans par 6-MP pour une MC iléo-colique (328). Il est intéressant de souligner que le traitement avait été interrompu avant la survenue de la néoplasie, ce qui serait, comme dans notre étude, en faveur d'un risque augmenté de NM en cas d'exposition passée aux thiopurines.

Le lien entre NM et thiopurines chez les patients atteints de MICI est complexe, associant processus inflammatoire chronique et toxicité intrinsèque du traitement. En effet les voies de signalisation du phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), de l'Akt (protein kinase B,PKB) et du mammalian target of rapamycin (mTOR), impliquées dans la pathogénie des MICI (331), sont fréquemment activées dans les LAM (332). Il en est de même pour la voie des MAP (mitogen-activated protein) kinases, à la fois impliquée dans les LAM (333) et les MICI (334). Parallèlement, les thiopurines entraînent des lésions moléculaires par intégration des 6-TGN dans l'ADN des leucocytes (335). Les 6-TGN, plus réactifs que les nucléotides natifs, conduisent à une méthylation de l'ADN qui est finalement cytotoxique par un mécanisme dépendant du système de réparation (« mismatch repair system ») (336).

Au-delà des MICI, une augmentation du risque de LAM et de SMD avec un traitement de maintenance par 6-MP/MTX a été observée dans une cohorte pédiatrique de 1 614 patients atteints de

leucémie lymphoïde aiguë (337). Seize cas de LAM ou de SMD ont été reportés. Une longue durée et une posologie élevée de traitement de maintenance par 6-MP/MTX étaient associées à une augmentation du risque de second cancer (337). Dans une cohorte de 42 262 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde hospitalisés dans des hôpitaux suédois entre 1980 et 2004, Hemminki *et al*. ont montré une augmentation du risque de LAM avec un SIR de 2,40 (IC 95 % : 1,79-3,15) (338). Cependant, les auteurs n'ont pas évalué l'impact des thérapeutiques sur le risque de survenue de LAM (338). Dans une autre étude de cohorte rétrospective ayant inclus 23 810 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde au Canada, il existait une association statistiquement significative entre AZA et néoplasies hématologiques, avec un RR de 1,44 (IC 95% : 1,01-2,03) en analyse univariée ; mais cette majoration de risque ne persistait pas en analyse multivariée, avec un RR de 1,07 (IC 95 % : 0,74-1,54) (339).

Pour les anti-TNFα, aucune augmentation du risque de LAM n'a été mise en évidence parmi les patients atteints de de polyarthrite rhumatoïde recevant des thiopurines, comparés à ceux traités différemment (340, 341). Dans les MICI, aucune étude de cohorte d'envergure n'a estimé le risque de LAM sous anti-TNFα. En 2009, la FDA (Food and Drug Administration) a rapporté 147 cas de leucémies parmi des patients traités par thiopurines pour leur MICI, dont 44 LAM (342). A noter que la plupart des patients (61 %) recevaient d'autres thérapies immunosuppressives (342). Dans notre étude, l'évaluation de l'impact des anti-TNFα sur la survenue de NM n'était pas évaluable car moins de 10 % des patients de la cohorte recevaient un traitement autre que les thiopurines.

Il existe certaines limites à notre étude. Le suivi médian de l'ensemble de la population était de 35 mois, ce qui était peut-être trop court pour évaluer l'incidence réelle des NM, qui sont des pathologies rares, notamment parmi les patients sous thiopurines à l'inclusion. La seconde limite est le manque de données concernant la durée de prise des thiopurines chez les patients atteints de MICI ayant interrompu leurs thérapeutiques avant l'inclusion dans la cohorte CESAME. Un effet-temps pourrait exister, comme ce fut précédemment démontré dans une cohorte pédiatrique de patients atteints de leucémie lymphoïde aiguë traités par 6-MP/MTX en entretien (337).

Les forces de cette étude sont son caractère prospectif et sa puissance. De plus, elle a été spécialement conçue pour évaluer le risque de survenue de néoplasies chez les patients atteints de MICI.

VII. CONCLUSION

La prise en charge des patients atteints de MICI constitue une part importante du travail de gastroentérologue. Les objectifs thérapeutiques sont l'induction et le maintien de la rémission clinique, bien que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse semble de plus en plus incontournable. Les thiopurines sont recommandées en première intention par les sociétés savantes pour maintenir la rémission dans les MICI. Cependant, ces traitements sont associés à une majoration du risque de survenue de cancers cutanés non mélaniques et de MLP en cas de MICI.

Nous avons ici étudié pour la première fois de manière prospective l'impact des thiopurines sur la survenue de NM au sein d'une cohorte nationale de patients suivis pour une MICI. Ainsi, une exposition passée aux thiopurines augmente de près de sept fois le risque de NM. Ce risque devrait être pris en compte lors de la prescription de tels traitements pour une MICI, même si ces résultats doivent être confirmés par d'autres études indépendantes.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012;6(10):991-1030.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns colitis 2010;4(1):28-62.
3. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104(2):465-83.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105(3):501-23.
5. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard MA. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. Gut 2011;60(7):930-6.
6. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. Gut 2010;59(9):1200-6.
7. Nguyen T, Vacek PM, O'Neill P, Colletti RB, Finette BA. Mutagenicity and potential carcinogenicity of thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. Cancer res 2009;69(17):7004-12.
8. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141(5):1621-28.
9. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lemann M, Cosnes J. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374(9701):1617-25.
10. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114(5):937-51.
11. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006;368(9550):1894-907.
12. Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). Haematologica 2011;96(1):55-61.
13. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Bjorkholm M, Lofberg R. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2005;54(5):617-22.
14. Das KK, Nishino HT, Chan AT. Treatment-associated acute myeloid leukemia in a patient with Crohn's disease on 6-mercaptopurine. Inflamm Bowel Dis 2010;16(9):1454-6.
15. Kallel L, Naijaa N, Fekih M, Frikha I, Boubaker J, Bellaaj H. Acute myeloid leukemia after one month of azathioprine therapy in a Crohn's disease patient. J Clin Gastroenterol 2010;44(9):660.
16. Piccin A, Cortelazzo S, Rovigatti U, Bourke B, Smith OP. Immunosuppressive treatments in Crohn's disease induce myelodysplasia and leukaemia. Am J Hematol 2010;85(8):634.
17. Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis—From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Baumgart DC eS, New York, 2012, ISBN 1461409977.
18. Crohn BB GL, Oppenheimer GD. Regional ileitis, a pathologic and clinical entity. JAMA 1932;99:1323-9.
19. S W. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. London Medical Times and Gazette 1859;2:264-8.
20. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2009;361(21):2066-78.
21. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142(1):46-54.

22. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Jr., Tysk C. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. Gut 2013;62(4):630-49.
23. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. Inflamm Bowel Dis 2010;16(9):1550-6.
24. Gearry RB, Richardson A, Frampton CM, Collett JA, Burt MJ, Chapman BA. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. Inflamm Bowel Dis 2006;12(10):936-43.
25. Leong RW, Lau JY, Sung JJ. The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population. Inflamm Bowel Dis 2004;10(5):646-51.
26. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. BMC Gastroenterol 2012;12:51.
27. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramee C, Rican S. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. Inflamm Bowel Dis 2006;12(3):218-26.
28. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). Dig Liver Dis 2013;45(2):89-94.
29. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. Gastroenterology 2003;124(7):1767-73.
30. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. Scand J Gastroenterol 2000;35(10):1075-81.
31. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. BMJ 1996;312(7023):95-6.
32. Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T. Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. J Gastroenterol 2012;47(9):961-8.
33. Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. J Gastroenterol Hepatol 2010;25(2):325-33.
34. Jiang L, Xia B, Li J, Ye M, Deng C, Ding Y, et al. Risk factors for ulcerative colitis in a Chinese population: an age-matched and sex-matched case-control study. J Clin Gastroenterol 2007;41(3):280-4.
35. Park JB, Yang SK, Byeon JS, Park ER, Moon G, Myung SJ. Familial occurrence of inflammatory bowel disease in Korea. Inflamm Bowel Dis 2006;12(12):1146-51.
36. Halme L, Turunen U, Helio T, Paavola P, Walle T, Miettinen A. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. Scand J Gastroenterol 2002;37(6):692-8.
37. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. Scand J Gastroenterol 1991;26(3):302-6.
38. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1991;324(2):84-8.
39. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. Gut 1993;34(4):517-24.
40. Niv Y, Abuksis G, Fraser GM. Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. Am J Gastroenterol 2000;95(3):693-8.
41. Kenny EE, Pe'er I, Karban A, Ozelius L, Mitchell AA, Ng SM. A genome-wide scan of Ashkenazi Jewish Crohn's disease suggests novel susceptibility loci. PLoS Genet 2012;8(3):e1002559.
42. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nat Genet 2010;42(12):1118-25.

43. Anderson CA, Boucher G, Lees CW, Franke A, D'Amato M, Taylor KD. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. Nat Genet 2011;43(3):246-52.
44. Bouma G, Crusius JB, Garcia-Gonzalez MA, Meijer BU, Hellemans HP, Hakvoort RJ. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). Clin Exp Immunol 1999;115(2):294-300.
45. Park JH, Wacholder S, Gail MH, Peters U, Jacobs KB, Chanock S. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. Nat Genet 2010;42(7):570-5.
46. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(8):1266-80.
47. Declercq C, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Salleron J, Balde M, Poirier G. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. Inflamm Bowel Dis 2010;16(5):807-12.
48. Li X, Sundquist J, Hemminki K, Sundquist K. Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. Inflamm Bowel Dis 2011;17(8):1784-91.
49. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc 2006;81(11):1462-71.
50. Jones DT, Osterman MT, Bewtra M, Lewis JD. Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008;103(9):2382-93.
51. Aamodt G, Jahnsen J, Bengtson MB, Moum B, Vatn MH. Geographic distribution and ecological studies of inflammatory bowel disease in southeastern Norway in 1990-1993. Inflamm Bowel Dis 2008;14(7):984-91.
52. Haug K, Schrumpf E, Halvorsen JF, Fluge G, Hamre E, Hamre T. Epidemiology of Crohn's disease in western Norway. Study group of Inflammatory Bowel Disease in Western Norway. Scand J Gastroenterol 1989;24(10):1271-5.
53. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr 2009;155(3):421-6.
54. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. Lancet 1994;343(8900):766-7.
55. Aamodt G, Bukholm G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH. The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990-1993 cohort study in southeastern Norway. Am J Gastroenterol 2008;168(9):1065-72.
56. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. Am J Gastroenterol 2010;105(11):2412-9.
57. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. Am J Gastroenterol 2001;96(7):2117-25.
58. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Gastroenterol 2011;106(4):563-73.
59. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. Gastroenterology 2012;142(3):482-9.
60. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. Pediatrics 2012;130(4):e794-803.
61. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. Gut 2013;62(8):1153-9.
62. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, Khalili H, Richter JM, Fuchs CS. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. Ann Intern Med 2012;156(5):350-9.
63. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008;135(3):781-6.

64. Gradel KO, Nielsen HL, Schonheyder HC, Ejlertsen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. Gastroenterology 2009;137(2):495-501.
65. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. Inflamm Bowel Dis 2010;16(6):1077-84.
66. Chu KM, Watermeyer G, Shelly L, Janssen J, May TD, Brink K. Childhood helminth exposure is protective against inflammatory bowel disease: a case control study in South Africa. Inflamm Bowel Dis 2013;19(3):614-20.
67. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gamborg M. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. J Crohns colitis 2011;5(6):577-84.
68. Seagroatt V, Goldacre MJ. Crohn's disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-1998. J Epidemiol Community Health 2003;57(11):883-7.
69. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, Frisch M, Andersson RE, Korzenik J. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008;103(11):2925-31.
70. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Perez-Fernandez MT, Fernandez-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernandez-Rodriguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. Scand J Gastroenterol 2010;45(12):1464-71.
71. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008;103(9):2394-400.
72. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. Am J Gastroenterol 2012;107(9):1399-406.
73. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol 2000;95(1):171-6.
74. Turnbaugh PJ, Quince C, Faith JJ, McHardy AC, Yatsunenko T, Niazi F. Organismal, genetic, and transcriptional variation in the deeply sequenced gut microbiomes of identical twins. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(16):7503-8.
75. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science 2009;326(5960):1694-7.
76. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, Gonzalez A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. Science 2011;332(6032):970-4.
77. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108 Suppl 1:4554-61.
78. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(34):13780-5.
79. Bloom SM, Bijanki VN, Nava GM, Sun L, Malvin NP, Donermeyer DL, et al. Commensal Bacteroides species induce colitis in host-genotype-specific fashion in a mouse model of inflammatory bowel disease. Cell host Microbe 2011;9(5):390-403.
80. Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH, Franzen LE, Lindmark T, Wiren M. Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. Gut 2002;50(3):307-13.
81. Buisine MP, Desreumaux P, Debailleul V, Gambiez L, Geboes K, Ectors N. Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 1999;5(1):24-32.
82. Baumgart DC, Thomas S, Przesdzing I, Metzke D, Bielecki C, Lehmann SM. Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. Clin exp Immunol 2009;157(3):423-36.

83. van Heel DA, Ghosh S, Butler M, Hunt KA, Lundberg AM, Ahmad T. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. Lancet 2005;365(9473):1794-6.
84. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. Nat Med 2010;16(1):90-7.
85. Van Klinken BJ, Van der Wal JW, Einerhand AW, Buller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. Gut 1999;44(3):387-93.
86. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology 2005;129(2):550-64.
87. Rajilic-Stojanovic M, Shanahan F, Guarner F, de Vos WM. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. Inflamm Bowel Dis 2013;19(3):481-8.
88. Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, Bell SJ, Emmanuel AV, Knight SC. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2005;129(1):50-65.
89. Vamadevan AS, Fukata M, Arnold ET, Thomas LS, Hsu D, Abreu MT. Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. Innate Immun 2010;16(2):93-103.
90. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. J Clin Invest 2004;113(10):1490-7.
91. Matsuda R, Koide T, Tokoro C, Yamamoto T, Godai T, Morohashi T. Quantitive cytokine mRNA expression profiles in the colonic mucosa of patients with steroid naive ulcerative colitis during active and quiescent disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15(3):328-34.
92. Eugene C. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35(4):257-9.
93. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001;120(4):827-33.
94. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2006;101(10):2410-22.
95. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012;18(12):2218-24.
96. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. Aliment Pharmacol Ther 2008;28(10):1221-9.
97. Marion JF, Waye JD, Present DH, Israel Y, Bodian C, Harpaz N. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. Am J Gastroenterol 2008;103(9):2342-9.
98. Parente F, Cucino C, Bollani S, Imbesi V, Maconi G, Bonetto S. Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role. Am J Gastroenterol 2000;95(3):705-11.
99. Eliakim R, Suissa A, Yassin K, Katz D, Fischer D. Wireless capsule video endoscopy compared to barium follow-through and computerised tomography in patients with suspected Crohn's disease--final report. Dig Liver Dis 2004;36(8):519-22.
100. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. J Clin Pathol 2007;60(11):1268-72.
101. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guerenu B. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2011;34(2):125-45.

102. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2005;19 Suppl A:5-36.
103. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122(2):512-30.
104. Best WR, Becktel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology 1979;77(4 Pt 2):843-6.
105. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet 1980;1(8167):514.
106. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. J Clin Gastroenterol 1995;20(1):27-32.
107. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Gut 1989;30(7):983-9.
108. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60(4):505-12.
109. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. Gastroenterology 1990;99(4):956-63.
110. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N Engl J Med 2004;350(1):38-47.
111. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2005;2(12):580-6.
112. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig Liver Dis 2003;35(9):642-7.
113. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. Am J Gastroenterol 2003;98(6):1309-14.
114. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 2007;56(12):1706-13.
115. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2012;6(10):965-90.
116. Maunoury V, Savoye G, Bourreille A, Bouhnik Y, Jarry M, Sacher-Huvelin S. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). Inflamm Bowel Dis 2007;13(2):152-5.
117. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132(2):763-86.
118. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2(4947):1041-8.
119. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. BMJ 1989;298(6666):82-6.
120. Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet 1990;336(8706):16-9.
121. Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufail W, Arora S, Cello J, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol 1993;88(8):1188-97.
122. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. Gut 1998;43(1):29-32.

123. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. N Engl J Med 2005;352(24):2499-507.
124. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study.N Engl J Med 1987;317(26):1625-9.
125. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. Gastroenterology 1987;92(6):1894-8.
126. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol 2010;105(2):289-97.
127. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2002;122(4):875-80.
128. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(8):1097-104.
129. Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, Salemme M, Bassotti G, Villanacci V. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. Dig Liver Dis 2013.
130. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. Gastroenterology 2010;138(2):463-8.
131. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. Inflamm Bowel Dis 2011;17(6):1415-22.
132. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology 2006;130(3):650-6.
133. Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis 2013;19(3):599-613.
134. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gastroenterol 1991;26(12):1247-56.
135. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbom A. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 - Results from the IBD Cohort of the Uppsala Region (ICURE). J Crohns Colitis 2013.
136. Etchevers MJ, Aceituno M, Garcia-Bosch O, Ordas I, Sans M, Ricart E. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15(9):1320-5.
137. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, Yadav S, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Cumulative Incidence and Risk Factors for Hospitalization and Surgery in a Population-based Cohort of Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2013;19(9):1858-66.
138. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10(6):639-45.
139. Eugene C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease. Clin res Hepatol Gastroenterol 2011;35(5):340-3.
140. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet 2008;371(9613):660-7.
141. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2010;362(15):1383-95.
142. Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. Dig Liver Dis 2012;44(6):453-60.
143. Eugene C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease (part 3). Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35(8-9):516-7.

144. Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. Br J Surg 1976;63(1):1-12.
145. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15(5):734-41.
146. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. J Clin Gastroenterol 2005;39(1):32-5.
147. Eugene C. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease (part 4). Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011;35(8-9):518-20.
148. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7(11):599-610.
149. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(1):103-10.
150. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. Am J Gastroenterol 2003;98(11):2363-71.
151. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. J Crohns Colitis 2013;7(1):1-33.
152. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc 1994;69(5):409-15.
153. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica 2008;93(11):1712-7.
154. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. Blood 1951;6(4):372-5.
155. http://seer.cancer.gov/csr/ 1975_2010/results_single/ sect_01_table.12_2pgs.pdf.
156. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990;247(4944):824-30.
157. Nowell PC, Hungerford DA. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst 1960;25:85-109.
158. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. Nat rev Cancer 2005;5(3):172-83.
159. Sokal JE. Prognosis in chronic myeloid leukaemia: biology of the disease vs. treatment. Bailliere Clin Haematol 1987;1(4):907-29.
160. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90(11):850-8.
161. Fourouclas N, Campbell PJ, Bench AJ, Swanton S, Baxter EJ, Huntly BJ. Size matters: the prognostic implications of large and small deletions of the derivative 9 chromosome in chronic myeloid leukemia. Haematologica 2006;91(7):952-5.
162. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122(6):872-84.
163. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):994-1004.
164. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. Leukemia 2012;26(10):2197-203.
165. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2012;119(5):1123-9.

166. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001;293(5531):876-80.
167. Corbin AS, La Rosee P, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. Several Bcr-Abl kinase domain mutants associated with imatinib mesylate resistance remain sensitive to imatinib. Blood 2003;101(11):4611-4.
168. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. J Clin Oncol 2012;30(28):3486-92.
169. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2012;367(22):2075-88.
170. Girodon F, Bonicelli G, Schaeffer C, Mounier M, Carillo S, Lafon I. Significant increase in the apparent incidence of essential thrombocythemia related to new WHO diagnostic criteria: a population-based study. Haematologica 2009;94(6):865-9.
171. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. Leukemia 2013.
172. Kim J, Haddad RY, Atallah E. Myeloproliferative neoplasms. Dis Mon 2012;58(4):177-94.
173. Tefferi A, Lasho TL, Gilliland G. JAK2 mutations in myeloproliferative disorders. N Engl J Med 2005;353(13):1416-7.
174. James C, Delhommeau F, Marzac C, Teyssandier I, Couedic JP, Giraudier S. Detection of JAK2 V617F as a first intention diagnostic test for erythrocytosis. Leukemia 2006;20(2):350-3.
175. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2013;88(6):507-16.
176. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood 2012;120(26):5128-33; quiz 252.
177. Phekoo KJ, Richards MA, Moller H, Schey SA. The incidence and outcome of myeloid malignancies in 2,112 adult patients in southeast England. Haematologica 2006;91(10):1400-4.
178. Maynadie M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. Haematologica 2013;98(2):230-8.
179. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. Mayo Clin Proc 2006;81(2):159-66.
180. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. Cancer 1990;66(3):549-56.
181. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. Semin Thromb Hemost 2007;33(4):313-20.
182. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Ruggeri M, Rodeghiero F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood 2011;117(22):5857-9.
183. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. Br J Haematol 2005;131(2):208-13.
184. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 2000;342(17):1255-65.
185. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2013;88(2):141-50.
186. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29(4):392-7.
187. Koch CA, Li CY, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic extramedullary hematopoiesis: associated diseases, pathology, clinical course, and treatment. Mayo Clin proc 2003;78(10):1223-33.

188. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. J Clin Oncol 2011;29(5):573-82.
189. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Leukemia 2008;22(2):437-8.
190. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113(13):2895-901.
191. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010;115(9):1703-8.
192. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. Leukemia 2007;21(8):1827-8.
193. Huang J, Tefferi A. Erythropoiesis stimulating agents have limited therapeutic activity in transfusion-dependent patients with primary myelofibrosis regardless of serum erythropoietin level. Eur J Haematol 2009;83(2):154-5.
194. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Diaz-Beya M. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. Ann Hematol 2010;89(12):1233-7.
195. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2012;87(9):903-14.
196. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J Allergy Clin Immunol 2010;126(1):179-81.
197. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, Le Thi Huong D. [Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases]. Ann Med Interne (Paris) 1989;140(4):253-7.
198. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine (Baltimore) 1975;54(1):1-27.
199. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130(3):607-12.
200. Gotlib J, Cools J, Malone JM, 3rd, Schrier SL, Gilliland DG, Coutre SE. The FIP1L1-PDGFRalpha fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. Blood 2004;103(8):2879-91.
201. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124(6):1319-25.
202. Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. Blood 2003;101(12):4660-6.
203. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. New Engl J Med 2003;348(13):1201-14.
204. Bain BJ. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. Haematologica 2010;95(5):696-8.
205. Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. Leukemia 2008;22(11):1999-2010.
206. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. Mayo Clin Proc 2010;85(2):158-64.

207. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, Ottaviani E, Messa F, Merante S. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. Haematologica 2007;92(9):1173-9.
208. Helbig G, Soja A, Bartkowska-Chrobok A, Kyrcz-Krzemien S. Chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified has a poor prognosis with unresponsiveness to conventional treatment and high risk of acute transformation. Am J Hematol 2012;87(6):643-5.
209. Visser O, Trama A, Maynadie M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. Eur J Cancer 2012;48(17):3257-66.
210. Parikh SA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2012;87(6):610-9.
211. Mathew RA, Bennett JM, Liu JJ, Komrokji RS, Lancet JE, Naghashpour M, et al. Cutaneous manifestations in CMML: Indication of disease acceleration or transformation to AML and review of the literature. Leuk Res 2012;36(1):72-80.
212. Wu H, Bian S, Chu J, Zhong X, Sun H, Zhang B. Characteristics of the four subtypes of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Exp ther Med 2013;5(5):1332-8.
213. Muramatsu H, Makishima H, Maciejewski JP. Chronic myelomonocytic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: novel pathogenetic lesions. Semin Oncol 2012;39(1):67-73.
214. Orazi A, Chiu R, O'Malley DP, Czader M, Allen SL, An C. Chronic myelomonocytic leukemia: The role of bone marrow biopsy immunohistology. Mod Pathol 2006;19(12):1536-45.
215. Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kroger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2011;153(2):149-67.
216. Onida F, Kantarjian HM, Smith TL, Ball G, Keating MJ, Estey EH. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. Blood 2002;99(3):840-9.
217. Germing U, Strupp C, Aivado M, Gattermann N. New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2002;100(2):731-2.
218. Such E, Cervera J, Costa D, Sole F, Vallespi T, Luno E. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica 2011;96(3):375-83.
219. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. J Clin Oncol 2013;31(19):2428-36.
220. Patnaik MM, Padron E, Laborde RR, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia: ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes. Leukemia 2013;27(7):1504-10.
221. Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. Blood 2013.
222. Breccia M, Biondo F, Latagliata R, Carmosino I, Mandelli F, Alimena G. Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. Haematologica 2006;91(11):1566-8.
223. Chan RJ, Cooper T, Kratz CP, Weiss B, Loh ML. Juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the 2nd International JMML Symposium. Leuk Res 2009;33(3):355-62.
224. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995.
225. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS). Blood 1997;89(10):3534-43.
226. Arico M, Biondi A, Pui CH. Juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 1997;90(2):479-88.
227. Luna-Fineman S, Shannon KM, Atwater SK, Davis J, Masterson M, Ortega J. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood: a study of 167 patients. Blood 1999;93(2):459-66.
228. Pinkel D. Differentiating juvenile myelomonocytic leukemia from infectious disease. Blood 1998;91(1):365-7.
229. Koike K, Matsuda K. Recent advances in the pathogenesis and management of juvenile myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2008;141(5):567-75.

230. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. Br J Cancer 1994;70(5):969-72.
231. Tartaglia M, Niemeyer CM, Fragale A, Song X, Buechner J, Jung A. Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Nat Genet 2003;34(2):148-50.
232. Flotho C, Valcamonica S, Mach-Pascual S, Schmahl G, Corral L, Ritterbach J. RAS mutations and clonality analysis in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Leukemia 1999;13(1):32-7.
233. Bernard F, Thomas C, Emile JF, Hercus T, Cassinat B, Chomienne C. Transient hematologic and clinical effect of E21R in a child with end-stage juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 2002;99(7):2615-6.
234. Castleberry RP, Loh, M.L., Jayaprakash, N. Phase II Window Study of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 (Zarnestra) in Untreated Juvenile Myelomonocytic Leukemia (JMML): A Children's Oncology Group Study. Blood (ASH Meeting Abstracts) 2005;106:727a.
235. Shimada H, Shima H, Shimasaki N, Yoshihara H, Mori T, Takahashi T. Little response to zoledronic acid in a child of juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) harboring the PTPN11 mutation. Ann Oncol 2005;16(8):1400.
236. Gattermann N, Billiet J, Kronenwett R, Zipperer E, Germing U, Nollet F. High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (platelet count>600x109/L) and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPD, unclassifiable. Blood 2007;109(3):1334-5.
237. Broseus J, Florensa L, Zipperer E, Schnittger S, Malcovati L, Richebourg S. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Haematologica 2012;97(7):1036-41.
238. Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, Boveri E, Pellagatti A, Galli A. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Blood 2009;114(17):3538-45.
239. Wardrop D, Steensma DP. Is refractory anaemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) a necessary or useful diagnostic category? Br J Haematol 2009;144(6):809-17.
240. Szpurka H, Jankowska AM, Makishima H, Bodo J, Bejanyan N, Hsi ED. Spectrum of mutations in RARS-T patients includes TET2 and ASXL1 mutations. Leuk Res 2010;34(8):969-73.
241. Atallah E, Nussenzveig R, Yin CC, Bueso-Ramos C, Tam C, Manshouri T. Prognostic interaction between thrombocytosis and JAK2 V617F mutation in the WHO subcategories of myelodysplastic/myeloproliferative disease-unclassifiable and refractory anemia with ringed sideroblasts and marked thrombocytosis. Leukemia 2008;22(6):1295-8.
242. Cannizzo E, Carulli G, Azzara A, Galimberti S, Zucca A, Petrini M. JAK-2V617F mutation in RARS-t: a target for Imatinib therapy? Leuk Res 2008;32(10):1636-7.
243. Foran JM, Shammo JM. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of myelodysplastic syndromes. Am J Med 2012;125(7 Suppl):S6-13.
244. Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA. Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008;112(1):45-52.
245. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002:136-61.
246. Abdel-Wahab O, Figueroa ME. Interpreting new molecular genetics in myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:56-64.
247. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Gastroenterol 2012;87(7):692-701.
248. Makishima H, Visconte V, Sakaguchi H, Jankowska AM, Abu Kar S, Jerez A. Mutations in the spliceosome machinery, a novel and ubiquitous pathway in leukemogenesis. Blood 2012;119(14):3203-10.
249. Bejar R, Stevenson KE, Caughey BA, Abdel-Wahab O, Steensma DP, Galili N. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2012;30(27):3376-82.

250. Sebaa A, Ades L, Baran-Marzack F, Mozziconacci MJ, Penther D, Dobbelstein S. Incidence of 17p deletions and TP53 mutation in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 5q deletion. Genes Chromosomes Cancer 2012;51(12):1086-92.
251. Patnaik MM, Hanson CA, Hodnefield JM, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA. Differential prognostic effect of IDH1 versus IDH2 mutations in myelodysplastic syndromes: a Mayo Clinic study of 277 patients. Leukemia 2012;26(1):101-5.
252. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89(6):2079-88.
253. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.
254. Schanz J, Tuchler H, Sole F, Mallo M, Luno E, Cervera J. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012;30(8):820-9.
255. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2007;25(23):3503-10.
256. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica 2011;96(10):1433-40.
257. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Bennett JM. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. Cancer 2008;113(6):1351-61.
258. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008;22(3):538-43.
259. Naqvi K, Garcia-Manero G, Sardesai S, Oh J, Vigil CE, Pierce S. Association of comorbidities with overall survival in myelodysplastic syndrome: development of a prognostic model. J Clin Oncol 2011;29(16):2240-6.
260. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood 2008;111(2):574-82.
261. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006;355(14):1456-65.
262. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10(3):223-32.
263. Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. Cancer 2006;106(8):1794-803.
264. Beran M, Shen Y, Kantarjian H, O'Brien S, Koller CA, Giles FJ. High-dose chemotherapy in high-risk myelodysplastic syndrome: covariate-adjusted comparison of five regimens. Cancer 2001;92(8):1999-2015.
265. Chang C, Storer BE, Scott BL, Bryant EM, Shulman HM, Flowers ME. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. Blood 2007;110(4):1379-87.
266. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood 2004;104(2):579-85.
267. Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, Sakata R, Shimizu Y, Grant EJ. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. Radiat Res 2009;172(3):368-82.

268. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. Radiat Res 1995;142(2):117-32.
269. Khalade A, Jaakkola MS, Pukkala E, Jaakkola JJ. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. Environ Health 2010;9:31.
270. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. Arch Intern Med 1993;153(4):469-75.
271. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks RM, Anastasi J. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. Blood 2003;102(1):43-52.
272. Larson RA. Cytogenetics, not just previous therapy, determines the course of therapy-related myeloid neoplasms. J Clin Oncol 2012;30(19):2300-2.
273. Bacher U, Schnittger S, Haferlach T. Molecular genetics in acute myeloid leukemia. Curr Opin Oncol 2010;22(6):646-55.
274. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. Lancet 2013;381(9865):484-95.
275. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004:80-97.
276. Shen Y, Zhu YM, Fan X, Shi JY, Wang QR, Yan XJ. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(20):5593-603. Epub 2011/09/02.
277. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. Nature 1994;367(6464):645-8.
278. Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, Welch JS. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. Nature 2012;481(7382):506-10.
279. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 2001;86(5):1327-30.
280. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2012;87(1):89-99.
281. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009;113(9):1875-91.
282. Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, Ravandi F, Kantarjian H, Estey E. Relapse and death during first remission in acute myeloid leukemia. Haematologica 2008;93(4):633-4.
283. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer 2007;109(6):1114-24.
284. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. J Clin Oncol 2011;29(33):4417-23.
285. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. Leukemia 2013.
286. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. Blood 2000;96(13):4075-83.
287. Medeiros BC, Othus M, Fang M, Roulston D, Appelbaum FR. Prognostic impact of monosomal karyotype in young adult and elderly acute myeloid leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. Blood 2010;116(13):2224-8.
288. Marcucci G, Haferlach T, Dohner H. Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. J Clin Oncol 2011;29(5):475-86.

289. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2008;358(18):1909-18.
290. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrozek K, Chen H, Kittles RA. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and 7Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 2006;24(24):3904-11.
291. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115(3):453-74.
292. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2012;366(12):1079-89.
293. Kayser S, Dohner K, Krauter J, Kohne CH, Horst HA, Held G. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood 2011;117(7):2137-45.
294. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, Witz F, Blaise D, Pigneux A. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. Blood 2002;99(10):3517-23.
295. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. Am J Hematol 2013;88(4):318-27.
296. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA 2009;301(22):2349-61.
297. Estey E, Kornblau S, Pierce S, Kantarjian H, Beran M, Keating M. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. Blood 1996;88(2):756.
298. Manola KN. Cytogenetic abnormalities in acute leukaemia of ambiguous lineage: an overview. Br J Haematol 2013.
299. Wakui M, Kuriyama K, Miyazaki Y, Hata T, Taniwaki M, Ohtake S. Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol. Int J Hematol 2008;87(2):144-51.
300. Heesch S, Neumann M, Schwartz S, Bartram I, Schlee C, Burmeister T. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization. Ann Hematol 2013;92(6):747-58.
301. Crohn BB RH. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). Am J Med Sci 1925;170:2208-228.
302. Warren S SS. Cicatrizing enteritis (regional ileitis) as a pathologic entity. Am J Pathol 1948;24:475-501.
303. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48(4):526-35.
304. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. Gastroenterology 2012;143(2):375-81.
305. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. Gastroenterology 2012;143(2):382-9.
306. Fabry TL, Sachar DB, Janowitz HD. Acute myelogenous leukemia in patients with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1980;2(3):225-7.
307. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, Hasan S, Lo-Coco F. Acute myeloid leukemia developing in patients with autoimmune diseases. Haematologica 2012;97(6):805-17.
308. Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, Heimann T, Smith H, Janowitz HD. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. Cancer 1985;56(12):2914-21.
309. Mir Madjlessi SH, Farmer RG, Weick JK. Inflammatory bowel disease and leukemia. A report of seven cases of leukemia in ulcerative colitis and Crohn's disease and review of the literature. Dig Dis Sci 1986;31(10):1025-31.
310. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. Br J Cancer 2009;100(5):822-8.

311. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Hultcrantz M, Derolf AR, Landgren O, Goldin LR. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 2011;29(21):2897-903.
312. Eng C, Farraye FA, Shulman LN, Peppercorn MA, Krauss CM, Connors J. The association between the myelodysplastic syndromes and Crohn disease. Ann Intern Med 1992;117(8):661-2.
313. Harewood GC, Loftus EV, Jr., Tefferi A, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. Inflamm Bowel Dis 1999;5(2):98-103.
314. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. Eur J Clin Pharmacol 2008;64(8):753-67.
315. Bean RH. The treatment of chronic ulcerative colitis with 6-mercaptopurine. Med J Aust 1962;49(2):592-3.
316. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. N Engl J Med 1980;302(18):981-7.
317. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004;126(2):451-9.
318. Harwood CA, Attard NR, O'Donovan P, Chambers P, Perrett CM, Proby CM. PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. Br J Cancer 2008;99(8):1276-84.
319. Offman J, Opelz G, Doehler B, Cummins D, Halil O, Banner NR. Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. Blood 2004;104(3):822-8.
320. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2010;105(7):1604-9.
321. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145(1):166-75.
322. Jess T, Lopez A, Andersson M. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. Gastroenterology 2013 [in press].
323. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(3):268-74.
324. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141(5):1612-20.
325. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005;54(8):1121-5.
326. Sokol H, Beaugerie L, Maynadie M, Laharie D, Dupas JL, Flourie B. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2012;18(11):2063-71.
327. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). J crohns Colitis 2013.
328. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, Warman JI, Wisch N, Gleim GW. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. Am J Gastroenterol 1999;94(11):3248-53.
329. Armitage P BG. Statistical methods in medical research. 3rd ed Oxford, England: Blackwell Science. 1994.
330. Law CG, Brookmeyer R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. Stat Med 1992;11(12):1569-78.
331. Wei J, Feng J. Signaling pathways associated with inflammatory bowel disease. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2010;4(2):105-17.

332. Martelli AM, Tazzari PL, Evangelisti C, Chiarini F, Blalock WL, Billi AM. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin module for acute myelogenous leukemia therapy: from bench to bedside. Curr Med Chem 2007;14(19):2009-23.
333. Geest CR, Coffer PJ. MAPK signaling pathways in the regulation of hematopoiesis. J Leukoc Biol 2009;86(2):237-50.
334. Coskun M, Olsen J, Seidelin JB, Nielsen OH. MAP kinases in inflammatory bowel disease. Clin Chim Acta 2011;412(7-8):513-20.
335. Warren DJ, Andersen A, Slordal L. Quantitation of 6-thioguanine residues in peripheral blood leukocyte DNA obtained from patients receiving 6-mercaptopurine-based maintenance therapy. Cancer Res 1995;55(8):1670-4.
336. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. Nat rev Cancer 2008;8(1):24-36.
337. Schmiegelow K, Al-Modhwahi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. Blood 2009;113(24):6077-84.
338. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2008;47(5):698-701.
339. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2008;168(4):378-81.
340. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann rheum Dis 2005;64(5):699-703.
341. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54(9):2757-64.
342. FDA ALERT [8/4/2009]: Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade E H, Cimzia, and Simponi); Available from: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety InformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm.

IX. ANNEXE

Clinical Gastroenterology and Hepatology

Increased Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients with Past Exposure to Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Increased Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients with Past Exposure to Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease
Article Type:	Clinical - Alimentary Tract
Section/Category:	Epidemiological Research
Corresponding Author:	Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph.D. Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE
Corresponding Author Information:	Author Secondary
Corresponding Author's Institution:	Inserm U954 and Department of Hepato-Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France
Corresponding Author's Institution:	Secondary
First Author:	anthony lopez
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	anthony lopez
	morgane mounier
	Anne-marie Bouvier
	Fabrice carrat
	marc maynadie
	Laurent beaugerie
	Laurent Peyrin-Biroulet, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	BACKGROUNDS & AIMS: Immunosuppressive thiopurines like azathioprine are associated with an increased risk of leukemogenesis. We assessed the risk of myeloid disorders (MD), such as acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) in French patients with inflammatory bowel disease (IBD). METHODS: We performed a prospective observational cohort study of 19,486 patients with IBD, enrolled from May 2004 to June 2005, who were followed up until December 31, 2007. The incidence of MD in the general population, used for reference, was determined from the French Network of Cancer Registries. RESULTS: During the 49,736 patient-years follow-up, 5 patients were diagnosed with incident MD, consisting of 2 AML and 3 MDS. Four (one patient with ongoing treatment and 3 patients with past exposure) out of 5 patients were exposed to thiopurines. The risk of MD was not increased among the overall IBD population, compared with the general population, with a standardized incidence ratio (SIR) of 1.80 (95% confidence interval [CI] 0.58-4.20). The risk of MD was not increased among IBD patients with ongoing thiopurine treatment (SIR = 1.54, 95 % CI = 0.05-8.54), while those with past thiopurine exposure had an increased risk of MD (SIR = 6.98, 95% CI 1.44-20.36). CONCLUSIONS: Past exposure to thiopurines increases the risk of MD by 7-fold among IBD patients. This finding should be part of risk assessment when initiating azathioprines in IBD patients.

Manuscript
Click here to download Manuscript: Submitted to CGH.doc

Increased Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients with Past Exposure to Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease

Anthony Lopez [1], Morgane Mounier [2], Anne-Marie Bouvier [3], Fabrice Carrat [5], Marc Maynadié [2], Laurent Beaugerie [4], Laurent Peyrin-Biroulet [1] for the Cesame Study Group.

[1] Unité U954 and Department of Gastroenterology, University Hospital of Nancy, Lorraine University, Vandoeuvre-lès-Nancy;

[2] Registre des Hémopathies Malignes de Côte d'Or, EA 4184, Faculté de Médecine, Dijon ;

[3] CHU Dijon, Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, INSERM Unité 866, Université de Bourgogne, Dijon ;

[4] Department of Gastroenterology, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine F-75012 and ERL 1057 INSERM/UMRS 7203,UPMC Univ Paris 06F-75005, Paris;

[5]Department of Public Health, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, F-75012 and UMR-S 707, INSERM & UPMC Univ Paris 06 F-75012, Paris, France

Correspondence: Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD

Department of Hepato-Gastroenterology,

University Hospital of Nancy-Brabois,

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, FRANCE

Phone: + 33 3 83 15 36 31

Fax: + 33 3 83 15 36 33

E-mail: peyrinbiroulet@gmail.com

Funding: The CESAME project was supported by grants from Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (AOM05157), Association François Aupetit, Délégation Interrégionale de la Recherche clinique Ile de France-AP-HP, Ligue contre le Cancer, and Fonds de Recherche de la Société Nationale Française de Gastro-entérologie.

Author contributions: LB, FC and LPB were jointly responsible for the study concept, design and implementation. AL and LPB wrote the first draft. MM was responsible for all statistical and sensitivity analyses. MM brought an oncologist expert opinion on results and interpretation. AMB was responsible for providing the data extracted from the cancer registries and for the calculation of expected cases of myeloid disorder. All authors took part in the revision of the manuscript.

Conflicts of interest: LB has received consulting fees from Abbvie, lecture fees from Merck and Abbvie, and unconditional research grants form Biocodex, Ferring Pharmaceuticals and Abbvie. LPB, Consulting and/or lecture fees from Merck, Abbott, Janssen, Genentech, Mitsubishi, Ferring, Norgine, Tillots, Vifor, Shire, Therakos, Pharmacosmos, Pilège, BMS, UCB-pharma, Hospira, Takeda. The other authors declare no conflicts of interest.

ABSTRACT

BACKGROUNDS & AIMS: Immunosuppressive thiopurines like azathioprine are associated with an increased risk of leukemogenesis. We assessed the risk of myeloid disorders (MD), such as acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndromes (MDS) in French patients with inflammatory bowel disease (IBD).

METHODS: We performed a prospective observational cohort study of 19,486 patients with IBD, enrolled from May 2004 to June 2005, who were followed up until December 31, 2007. The incidence of MD in the general population, used for reference, was determined from the French Network of Cancer Registries.

RESULTS: During the 49,736 patient-years follow-up, 5 patients were diagnosed with incident MD, consisting of 2 AML and 3 MDS. Four (one patient with ongoing treatment and 3 patients with past exposure) out of 5 patients were exposed to thiopurines. The risk of MD was not increased among the overall IBD population, compared with the general population, with a standardized incidence ratio (SIR) of 1.80 (95% confidence interval [CI] 0.58-4.20). The risk of MD was not increased among IBD patients with ongoing thiopurine treatment (SIR = 1.54, 95 % CI = 0.05-8.54), while those with past thiopurine exposure had an increased risk of MD (SIR = 6.98, 95% CI 1.44-20.36).

CONCLUSIONS: Past exposure to thiopurines increases the risk of MD by 7-fold among IBD patients. This finding should be part of risk assessment when initiating azathioprines in IBD patients.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia; Inflammatory Bowel Disease; Myelodysplastic Syndrome; Thiopurines.

Introduction

Despite recent therapeutic advances, the thiopurines azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (6MP) remain the backbone of therapy for inflammatory bowel diseases (IBD). (1-4) In a French referral center, among Crohn's disease (CD) patients, the cumulative probabilities of receiving azathioprine 1 and 5 years after diagnosis were 40% and 71%, respectively. (5) In a prospective cohort study enrolling IBD 11,432 patients from 21 UK centres, thiopurine was used in 16 % and 26 % of ulcerative (UC) and CD patients, respectively. (6) these drugs have a mutagenic and a carcinogenic potential, related to both total dose and duration of treatment. (7) Recent studies have found an increased risk of lymphoproliferative disorders (8) and nonmelanoma skin cancers among IBD patients who receive thiopurines. (9) Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous clonal disorder of haemopoietic progenitor cells which lose the ability to differentiate normally and to respond to normal regulators of proliferation, leading to fatal infection, bleeding, or organ infiltration. (10) In Europe, the annual incidence rate is 3.7 per 100.000 people, with a five-year relative survival of 19%. (11) In France, the annual incidence rate during the 1980-2004 period was 2.5 / 100 000 people, with a five-year relative survival of 19%. (12) In IBD, Askling et al. showed an increased risk of AML of 1.8 fold among UC patients compared to the general population, but they could not analyse the impact of immunosuppressive therapy on this risk. (13)

The aim of this study was to assess the impact of thiopurines on the risk of myeloid disorders (MD), including AML and myelodysplastic syndromes (MDS) in a large prospective cohort of patients with IBD, namely the CESAME (Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies inflammatoires intestinales En France) cohort.

Patients and Methods

CESAME cohort design and population

The analysis of MD was restricted to cases occurring during prospective follow-up in the CESAME French nationwide observational cohort, designed to assess the risk of any cancer or high-grade dysplasia in patients with IBD. In this prospective cohort study, the incidence rates of MD were compared in patients treated and not treated with thiopurines during a 3-year follow-up. Details on the design and conduct of the cohort are available elsewhere. (8, 9)

In brief, from May 2004 to June 2005, 680 French gastroenterologists enrolled, on an unpaid basis, 19,486 consecutive patients with IBD from their individual practices. There were no exclusion criteria.

Data were collected on an electronic case report form. The patients' demographic characteristics, IBD type, date of diagnosis, cumulative disease location (small bowel, colon [more or less than 50% of total affected mucosal area, estimated from macroscopic or microscopic findings], anus), previous history of cancer, and exposure to immunosuppressive therapy were recorded at inclusion in the cohort. The gastroenterologists were asked to report all cases of high-grade dysplasia, cancer, or death among their patients during the follow-up period and to provide information on each surviving patient obtained during a final visit between January 1 and December 31, 2007. They were also asked to notify all changes in immunosuppressive treatment status at interim visits. Follow-up ended on December 31, 2007. Follow-up was complete (ie, included the final visit) in 16,459 cases (84.5%), partial (interim visits but no final visit) in 588 cases (3.0%), and nonexistent in 2439 cases (12.5%). Median follow-up of the overall population was 35 months (interquartile range, 29- 40).

The protocol was approved by the institutional review boards of the French National Society of Gastroenterology, Association François Aupetit (the French IBD patient

association), and Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). The study was authorized by the French Data Protection Agency (CNIL, registration number 04-1239, dated July 6, 2004). The patients' specific written informed consent was not required for this observational study.

Of the 19,486 CESAME patients, 45% were male, 60% had CD, and 40% had UC or unclassified IBD. At entry, mean (SD) age was 38 (16) years, mean (SD) age at diagnosis was 29 (15), 30.1% of the patients were receiving thiopurines, 14.4% had discontinued thiopurines, and 55.5% had never received thiopurines. Details of exposure to various immunosuppressants at cohort entry are shown in (Table 1) according to the IBD subtype.

Incidence of myeloid disorders

The expected number of cases of MD in the study cohort was calculated considering that the cohort is affected by a similar incidence force that the general population. The incidence of the general population was estimated using specific rates according to sex, age, subtype of hematologic malignancies between 2004 and 2007 of the Côte d'Or administrative area (Burgundy, France). The expected number of cases of MD in the study cohort was obtained by multiplying the patient-years at risk in each five-year age group by the corresponding sex- and age specific incidence rate. The observed number of incident cases of MD was divided by the expected number to obtain an estimate of the standardized incidence ratio (SIR). Confidence intervals (CIs) for standardized incidence ratios were calculated with an exact method based on the Poisson distribution. (14) Clinical data for IBD were reviewed by a senior gastroenterologist (LPB) and those for MD were reviewed by a senior haematologist (M.M.).

Incidence of myeloid disorders according to thiopurine exposure

To assess the influence of thiopurine exposure, we distinguished patients who never received thiopurines from those who had discontinued thiopurines and those who were receiving thiopurines at cohort entry. During the periods between the entry visit and interim visits, and between 2 interim visits, changes in thiopurine exposure were assumed to have occurred at the date of the visit at which a change was reported, and thiopurine exposure status during the previous period (naive, discontinued, or ongoing) was assumed to be the same as at the start of the period. For periods ending with the final visit, or in case of death or MD diagnosis, changes in treatment were imputed to the midpoint of the period. (15). The SIR was estimated according to thiopurine exposure. Statistical analysis was performed with the STATA 10 software.

Results

Incidence of myeloid disorders and impact of thiopurine exposure

During the 49,736 patient-years of follow-up, five patients were diagnosed with incident MD, with a crude incidence rate of 10 per 100.000 patients-years. They represented 1.6% of all incident cancers observed in the CESAME cohort.

The incidence rates were 6 per 100.000 patients-years in those receiving thiopurines at study entry, 30 per 100.000 patients-years in those who had discontinued thiopurines and 4 per 100.000 patients-years in those who had never received thiopurines.

There was no increased risk of MD among overall IBD population compared with the general population, with a standardized incidence ratio (SIR) of 1.80 (95% confidence interval [CI] 0.58-4.20) (Table 2). The risk of MD was not increased among IBD patients with ongoing thiopurine treatment or in those who never received thiopurine, with a SIR of 1.54 (95% CI = 0.05-8.54) and 0.59 (95% CI = 0.02-3.28) respectively, whereas those with past

thiopurine exposure had an increased risk of MD (SIR = 6.98, 95% CI = 1.44-20.36). (Table 2)

Characteristics of myeloid disorders

Five cases of MD were recorded, comprising two AML and three MDS. Mean (SD) age at entry was 50 (+/- 19), there were two males and three females, 4 CD and one unclassified IBD. Median follow-up was 30 months. No patients with MD had a personal history of cancer at study inclusion. None patients received another immunosuppressive therapy, including methotrexate and tumor necrosis factor (TNF) antagonist during the study. Of these 5 patients, one was receiving thiopurines at symptom onset, 3 had discontinued thiopurine therapy, and one had never received thiopurines. One patient was diagnosed with the disorder occurred during the first year of follow-up, three during the second year, and one during the third year (Figure 1); 3 out of five patients died during the follow-up, two from their MD and one from a respiratory failure.

Discussion

This is the first prospective study of the influence of thiopurines on the risk of MD in a nationwide cohort of patients with IBD. Our results show that IBD patients who were receiving thiopurines at study inclusion and those who never received these drugs did not have an increased risk of MD. By contrast, past exposure to thiopurines increases the risk of MD by seven-fold among IBD patients.

The first description of secondary AML in patients with IBD was published in 1980, (16) with five AML cases among 400 UC patients treated over an 8-year period. This was followed by a number of case reports and case series of AML in IBD patients, (17) in particular among those receiving thiopurines. (18, 19) The real impact of thiopurines on the

risk of MD is poorly known. In a large Swedish population-based study of 47,679 IBD patients, the risk of AML was higher among UC patients, with a SIR of 2.53 (1.2-4.8), but authors did not specifically evaluate the role of thiopurines. (13) In another population-based study, including 550 patients (380 CD and 170 UC) treated with 6MP between 1969 and 1997 in an American referral centre, one case of leukemia occurred in a CD patient. The incidence was 11 per 100.000 patients-years, (20) compared to 3.7 per 100.000 in the general population. (21) These data are consistent with our results, as we found an incidence rate of 10 per 100.000 patients-years for MD.

The link between IBD patients receiving thiopurines and MD is complex, associating chronic inflammatory process and toxicity of treatment. Indeed, the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt (protein kinase B,PKB)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, involved in the pathogenesis of IBD, (22) is also frequently activated in AML. (23) Also for the mitogen-activated protein kinases (MAPKs) pathway, at the same time implied in AML (24) and IBD. (25) On the other hand, thiopurines lead to DNA damages, incorporating 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) into DNA leukocytes. (26) 6-TGN, more reactive than canonical DNA bases, undergoes DNA methylation, which is finally cytotoxic by a mechanism that depends on the mismatch repair system. (27)

Outside IBD, an increased risk of AML and MS with 6-MP/methotrexate (MTX) maintenance therapy was also observed among 1,614 paediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. (28) Sixteen cases of AML or MS were reported. A longer duration of oral 6-MP/MTC maintenance therapy and a higher maintenance dose of 6-MP were associated with an increased risk of second malignant neoplasm. (28) In a cohort of 42,262 rheumatoid arthritis (RA) patients hospitalized in Swedish centers between 1980 and 2004, Hemminki et al. showed in increased risk of AML, with a SIR of 2.40 (1.79-3.15). (29) Unfortunately, the authors did not evaluate the impact of medications on the risk of AML

(29). In another retrospective administrative study, including 23,810 RA patients from Canada, there was a statistically significant association between azathioprine and hematologic malignant neoplasms in univariate analysis (risk ratio [RR], 1.44; 95% CI, 1.01-2.03); but this increased risk did not exist in multivariate analysis, with a RR of 1.07 (0.74-1.54). (30)

For anti-TNF agents, no increase in the risk of AML was found among RA patients receiving these drugs, compared with those treated differently. (31, 32) In IBD, no large case series or population-based studies estimating the risk of AML with TNF blockers are available. In 2009, the FDA reviewed 147 post-marketing reports of leukemia in patients receiving TNF antagonists, among which 44 AML. Most patients (61%) were also receiving other immunosuppressive therapies. (33) In our study, we could not evaluate the impact of anti-TNF agents on MD because immunosuppressive medications other than thiopurines were prescribed in less than 10% of the patients.

There are some limitations in our study. The median follow-up of the overall population was 35 months and might too short to evaluate the real incidence of AML, a rare cancer, particularly among patients with ongoing thiopurine treatment at study inclusion. The second limitation is the lack of data on thiopurines treatment duration among IBD patients who had stopped these drugs before enrolment in the CESAME cohort study. Indeed, a time-dependent effect could exist, as previously demonstrated in a paediatric cohort of acute lymphoblastic leukemia patients treated with 6MP/MTX maintenance therapy. (28)

The strengths of this study are its prospective design and large size (19,486 patients with IBD). Moreover, it was specifically designed to assess the risk of malignancies associated with IBD.

In conclusion, patients with IBD who have past thiopurine exposure are at increased risk for developing MD compared to the general population. This finding should be taken into account when initiating azathioprine in IBD patients.

Figure legends

Figure 1. Details on the five cases of myeloid disorder.

References

1. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012;6(:991-1030.

2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62.

3. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ et al. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104:465-83.

4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.

5. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, et al. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. Gut 2011;60:930-6.

6. Bardhan KD, Simmonds N, Royston C, et al. A United Kingdom inflammatory bowel disease database: making the effort worthwhile. J Crohns Colitis 2010;4:405-12.

7. Nguyen T, Vacek PM, O'Neill P, et al. Mutagenicity and potential carcinogenicity of thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. Cancer Res 2009;69:7004-12.

8. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374:1617-25.

9. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141:1621-28.

10. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006;368(9550):1894-907.

11. Visser O, Trama A, Maynadie M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. Eur J Cancer 2012;48:3257-66.

12. Maynadie M, Girodon F, Manivet-Janoray I, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). Haematologica 2011;96:55-61.

13. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2005;54:617-22.

14. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd ed Oxford, England: Blackwell Science 1994.

15. Law CG, Brookmeyer R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. Stat Med 1992;11:1569-78.

16. Fabry TL, Sachar DB, Janowitz HD. Acute myelogenous leukemia in patients with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 1980;2:225-7.

17. Ramadan SM, Fouad TM, Summa V, et al. Acute myeloid leukemia developing in patients with autoimmune diseases. Haematologica 2012;97:805-17.

18. Das KK, Nishino HT, Chan AT. Treatment-associated acute myeloid leukemia in a patient with Crohn's disease on 6-mercaptopurine. Inflamm Bowel Dis 2010;16:1454-6.

19. Kallel L, Naijaa N, Fekih M, et al. Acute myeloid leukemia after one month of azathioprine therapy in a Crohn's disease patient. J Clin Gastroenterol 2010;44:660.

20. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, et al. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. Am J Gastroenterol 1999;94:3248-53.

21. http://seer.cancer.gov SCSR-AN.

22. Wei J, Feng J. Signaling pathways associated with inflammatory bowel disease. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2010;4:105-17.

23. Martelli AM, Tazzari PL, Evangelisti C, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin module for acute myelogenous leukemia therapy: from bench to bedside. Curr Med Chem 2007;14:2009-23.

24. Geest CR, Coffer PJ. MAPK signaling pathways in the regulation of hematopoiesis. J Leukoc Biol 2009;86:237-50.

25. Coskun M, Olsen J, Seidelin JB, et al. MAP kinases in inflammatory bowel disease. Clin Chim Acta 2011;412:513-20.

26. Warren DJ, Andersen A, Slordal L. Quantitation of 6-thioguanine residues in peripheral blood leukocyte DNA obtained from patients receiving 6-mercaptopurine-based maintenance therapy. Cancer Res 1995;55:1670-4.

27. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. Nat Rev Cancer 2008;8:24-36.

28. Schmiegelow K, Al-Modhwahi I, Andersen MK, et al. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. Blood 2009;113:6077-84.

29. Hemminki K, Li X, Sundquist K, et al. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2008;47:698-701.

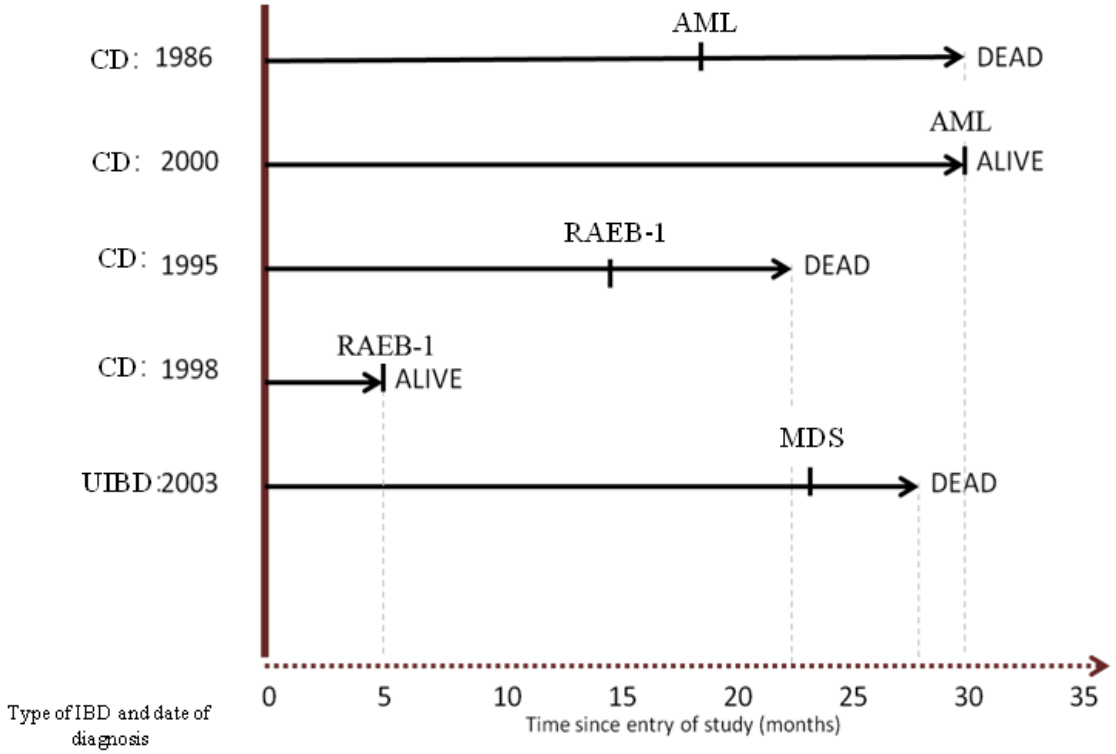
30. Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med.2008;168:378-81.

31. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis 2005;64:699-703.

32. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:2757-64.

33. FDA ALERT [8/4/2009]: Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade E, Humira, Cimzia, and Simponi); Available from:http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety InformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm.

Figure 1



IBD=inflammatory bowel disease; CD=Crohn's disease; UIBD=unclassified inflammatory bowel disease; AML=acute myeloid leukemia; RAEB-1=refractory anemia with excess blasts type 1; MDS= myelodysplastic syndrome.

Table 1. Patient characteristics by thiopurine status at entry.

		Continuing n = 5866	Discontinued n = 2810	Never received n = 10810	Total n = 19486
Age at entry in the cohort, (Median,SD)		35 (14)	37 (14)	40 (16)	38 (16)
Sex (n, %)					
	Male	2 592 (44)	1142 (41)	5046(47)	8780 (45)
	Female	3274 (56)	1668 (59)	5764 (53)	10706 (55)
Age at onset of disease, years (Median,SD)		25 (13)	26 (13)	32 (15)	29 (15)
Type of IBD (n, %)					
	Unclassified IBD	135 (2)	76 (3)	472 (4)	683 (4)
	Crohn's disease	4451 (76)	2155 (77)	5153 (48)	11759 (60)
	Ulcerative colitis	1280 (22)	579 (21)	5185 (48)	7044 (36)
History of cancer (n, %)					
	No	5783 (99)	2733 (97)	10508 (97)	19024 (98)
	Yes	83 (1)	77 (3)	302 (3)	462 (2)
Methotrexate (n,%)					
	Continuing	0 (0)	654 (23)	41 (<1)	695 (4)
	Discontinued	218 (4)	458 (16)	22 (<1)	698 (4)
	Never received	5648 (96)	1698 (60)	10747 (99)	18093 (93)
Anti-TNF (n,%)					
	Continuing	542 (9)	322 (11)	60 (<1)	924 (5)
	Discontinued	504 (9)	475 (17)	35 (<1)	1014 (5)
	Never received	4820 (82)	2013 (72)	10715 (99)	17548 (90)
Other immunosuppressants* (n,%)					
	Continuing	74 (1)	60 (2)	62 (<1)	196 (1)
	Discontinued	202 (3)	220 (8)	58 (<1)	480 (2)
	Never received	5590 (95)	2530 (90)	10690 (99)	18810 (97)
Life status at end (n,%)					
	Alive	5820 (99)	2765 (98)	10715 (99)	19300 (99)
	Dead	46(1)	45 (2)	95 (1)	186 (1)
Median follow-up (months)		37	37	36	36

IBD= inflammatory bowel disease; TNF=tumor necrosis factor.*Ciclosporin, mycophenolate mofetil, or cyclophosphamide.

Table 2. Standardised incidence ratios of myeloid disorders according to thiopurine therapy at clinical onset.

	Patient-years	Reported cases	Expected cases	SIR	95% CI
All	49736	5	2,78	1,80	[0,58 - 4,20]
Thiopurine therapy					
Continuing	16288	1	0,65	1,54	[0,05 - 8,54]
Discontinued	9991	3	0,43	6,98	[1,44 - 20,36]
Never received	23457	1	1,7	0,59	[0,02 - 3,28]

SIR=standardised incidence ratio ; CI=confidence interval.

VU

NANCY, le **13 septembre 2013**

Le Président de Thèse

Professeur L. PEYRIN-BIROULET

NANCY, le **26 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6643

NANCY, le 15/10/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Objectifs : Les thérapies immunosuppressives comme l'azathioprine sont associées à un risque accru de leucémies. Nous avons évalué le risque de néoplasies myéloïdes (NM), comme les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ou les syndromes myélodysplasiques (SMD), au sein d'une cohorte nationale de patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective sur 19 486 patients atteints de MICI, inclus entre mai 2004 et juin 2005, suivis jusqu'au 31 décembre 2007. L'incidence des NM dans la population générale, utilisée comme référence, a été déterminée à partir du registre des hémopathies malignes de la Côte d'Or entre 2004 et 2007.

Résultats: Durant les 49 736 patients-années de suivi, 5 cas incidents de NM ont été diagnostiqués, dont 2 LAM et 3 SMD. Quatre (un patient sous thiopurines à l'inclusion et 3 avec une exposition passée aux thiopurines) des 5 patients étaient exposés aux thiopurines. Le risque de NM n'était pas augmenté au sein de la population globale des patients suivis pour une MICI en comparaison avec la population générale, avec un standardized incidence ratio (SIR) de 1,80 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,58-4,20). Le risque de NM n'était pas augmenté chez les patients en cours de traitement par thiopurines pour leur MICI (SIR : 1,54 ; IC : 95 % : 0,05-8,54), alors qu'une exposition passée aux thiopurines augmentait le risque de survenue d'une NM (SIR : 6,98 ; IC à 95 % : 1,44-20,36).

Conclusion: les patients atteints de MICI qui ont eu une exposition passée aux thiopurines ont un risque augmenté de près de 7 fois de développer une NM. Ceci devrait être pris en compte au moment de la prescription de ces thérapeutiques en cas de MICI.

TITRE EN ANGLAIS

Increased risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with past exposure to thiopurines for inflammatory bowel disease.

MOTS CLEFS

Leucémie aiguë myéloïde, maladie inflammatoire chronique intestinale, syndrome myélodysplasique, thiopurines.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2013

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex