



Syndromes myélodysplasiques et auto-immunité

Rev Med Suisse 2015; 11: 820-5

**G. Stalder
L. Alberio
C. Ribì**

Drs Grégoire Stalder et Camillo Ribì
Service d'immunologie et d'allergie
Pr Lorenzo Alberio
Service d'hématologie et laboratoire
central d'hématologie
CHUV, 1011 Lausanne
gregoire.stalder@chuv.ch
camillo.ribi@chuv.ch
lorenzo.alberio@chuv.ch

Myelodysplastic syndromes and auto-immunity

Myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized by inefficient hematopoiesis and result in peripheral cytopenia. This heterogeneous disease group arises from clonal disorders of hematopoietic stem cells. Several cohort studies and numerous case reports have highlighted a link between MDS and auto-immune disorders. Patients with MDS are more prone to develop particular systemic inflammatory diseases. On the other hand, patients suffering from auto-immune diseases are at higher risk to develop MDS. The scope of this article is to review the association between myelodysplasia and autoimmunity. It gives practical clues when to look for MDS in a patient suffering from auto-immunity and lists the main auto-immune diseases which may complicate the course of a MDS.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies périphériques. Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs études de cohorte et de nombreux rapports de cas attestent de l'émergence de manifestations auto-immunes chez certains patients atteints de SMD. De même, les patients souffrant de certaines pathologies auto-immunes ont un risque augmenté d'être également atteints d'un SMD. Le but de cet article est de familiariser le praticien avec les liens entre myélodysplasie et auto-immunité. L'accent est mis sur les éléments permettant de rechercher un SMD chez un patient développant une cytopénie dans un contexte auto-immun et vice versa de lister les principales maladies inflammatoires pouvant compliquer un SMD.

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène de maladies clonales des cellules souches sanguines. Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace et se manifestent principalement par des cytopénies. Paradoxalement, la moelle hématopoïétique est le plus souvent hypercellulaire, mais les cellules sont dysplasiques et, au lieu de se différencier, entrent en apoptose. Les SMD progressent vers une leucémie myéloïde aiguë chez environ un tiers des patients.¹ Par ailleurs, environ 20% des patients atteints de SMD vont présenter des manifestations auto-immunes au cours de leur maladie, d'où l'intérêt de cette revue.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les SMD ont une incidence estimée entre trois et cinq cas pour 100 000 personnes par année dans la population générale.² Ce chiffre augmente avec l'âge de la population étudiée pour atteindre 30-50 cas pour 100 000 personnes par année chez les plus de 80 ans.³

CLASSIFICATION

La classification des SMD actuellement utilisée est basée principalement sur la morphologie cellulaire et date de 2008.¹ Elle comprend trois groupes principaux : les SMD, les néoplasies myéloprolifératives-myélodysplasiques et les néoplasmes secondaires à des thérapies cytotoxiques (tableau 1).

DIAGNOSTIC

Leur diagnostic se base avant tout sur un examen morphologique du frottis sanguin périphérique et des cellules obtenues par aspiration médullaire. Un examen de la biopsie médullaire est également nécessaire au moment du diagnostic, notamment afin de déterminer le degré de fibrose de la moelle hématopoïétique.



Tableau 1. Classification des syndromes myélodysplasiques (SMD) d'après l'Organisation mondiale de la santé (2008)

	Sang périphérique			Sang médullaire			
	Cytopénie	% blasts	Autres	Dysplasie	% blasts	Sidéroblastes en couronne	Autres
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilinéaire (anémie, neutropénie ou thrombocytopénie réfractaire)	1 ou 2	Absence ou rares		Unilinéaire ≥ 10% des cellules d'une lignée myéloïde	< 5%	< 15%	
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	Anémie	Absence		Erythroïde isolée	< 5%	≥ 15%	
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	1 ou plusieurs	Absence ou rares	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de corps d'Auer • Monocytes < 1 G/l 	≥ 10% des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes	< 5%	≤ 15%	Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blaste 1	1 ou plusieurs	< 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de corps d'Auer • Monocytes < 1 G/l 	Dans une ou plusieurs lignées myéloïdes	5-9%		Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blaste 2	1 ou plusieurs	5-19%	<ul style="list-style-type: none"> • Avec ou sans corps d'Auer • Monocytes < 1 G/l 	Dans une ou plusieurs lignées myéloïdes	10-19%		Avec ou sans corps d'Auer
SMD avec délétion isolée du bras long du chromosome 5	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Taux plaquettaire normal ou augmenté 	Absence ou rares		Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés	< 5%		<ul style="list-style-type: none"> • Pas de corps d'Auer • Délétion isolée del(5q)
SMD non classé	Plusieurs	< 1%		Univoque dans < 10% des cellules d'une ou deux lignées myéloïdes	< 5%		

que, élément pronostique. De plus, lorsque la moelle osseuse est hypocellulaire, cet examen permet de différencier les SMD hypoplasiques d'une anémie aplasique. La cytogénétique est utile pour le pronostic de la maladie, ainsi que, dans certains cas, pour poser le diagnostic.⁴

PRONOSTIC

Différents scores ont été élaborés afin de stratifier le risque du patient de développer une leucémie aiguë et d'orienter le choix du traitement. Ils comprennent en général des caractéristiques étant des variables indépendantes de la survie telles que le nombre et la gravité des cytopénies périphériques, le pourcentage de blasts médullaires et les caractéristiques cytogénétiques des cellules. Les scores actuellement les plus utilisés sont l'IPSS⁵ et l'IPSS-R,⁶ ce dernier prenant en compte les dernières découvertes cytogénétiques.

TRAITEMENT

La prise en charge des SMD reflète leur hétérogénéité. Selon le score pronostique, l'âge du patient et ses comorbidités, le traitement pourra être constitué d'un soutien transfusionnel et d'un apport de facteurs de croissance, de chi-

mothérapie ou d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.⁴

MÉCANISMES PATHOGÉNIQUES DES SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Outre l'haplo-insuffisance, les mutations somatiques de gènes ainsi que les modifications épigénétiques, une dérégulation immunitaire participe à l'étiologie des SMD (figure 1).

La sécrétion augmentée de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 ou le TNF-alpha par les macrophages et fibroblastes médullaires promeut l'apoptose des cellules hématopoïétiques.⁷ L'expression de néoantigènes, notamment WT1 (*Wilms tumor factor*), par les cellules tumorales stimule la prolifération et l'activation de cellules T CD8⁺ cytotoxiques, qui sécrètent également du TNF-alpha ou de l'IFN-gamma.⁸ L'inhibition de la croissance de colonies érythroïdes et granulocytaires par des cellules T CD8⁺ autologues ainsi que par des cellules NK a également été décrite.⁸

Un déséquilibre entre cellules TH17 et cellules T régulatrices a été décrit dans les SMD à bas risque et participe à l'activation de la réponse inflammatoire via une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles

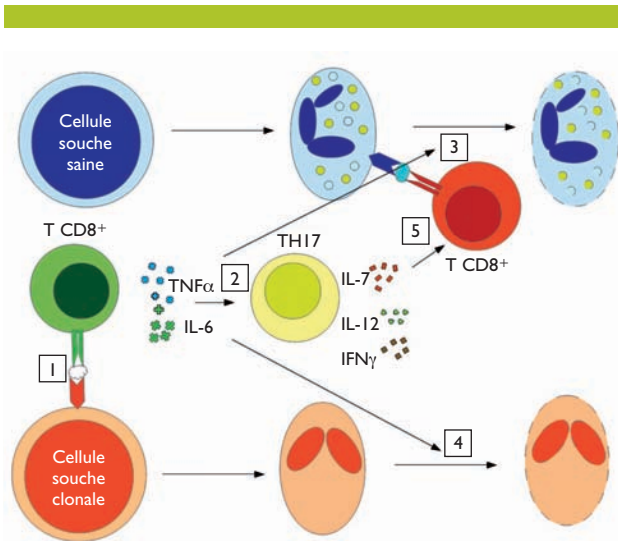


Figure 1. Mécanismes hypothétiques de réponse immunitaire dans le syndrome myélodysplasique (SMD)

Les clones à l'origine du SMD expriment des néoantigènes et sont ciblés par des lymphocytes T cytotoxiques (1). L'apoptose des cellules issues des clones ainsi que celle des cellules non tumorales sont également promues par des cytokines inflammatoires (TNF-alpha et IL-6) (3 et 4). En parallèle, on assiste à une prolifération de lymphocytes TH17 (2), qui sécrètent IL-7, IFN-gamma et IL-12. Ces cellules sont possiblement à l'origine des manifestations auto-immunes. Le milieu cytokinique pro-inflammatoire facilite l'émergence de cellules T cytotoxiques autoréactives, qui s'attaquent aux cellules hématopoïétiques saines et à leurs lignées descendantes (5). Les clones SMD sont plus résistants à l'induction d'une apoptose par les lymphocytes T cytotoxiques comparés aux cellules hématopoïétiques saines.

que l'IL-7, l'IL-12 et l'IFN-gamma. Les cellules TH17, connues pour promouvoir une réponse inflammatoire dans certaines maladies auto-immunes, pourraient expliquer l'émergence de certaines manifestations inflammatoires dans les SMD.⁹

L'augmentation de la sécrétion d'interféron de type I est un autre élément propre à différentes maladies auto-immunes. Un médiateur de la voie de signalisation de l'interféron de type I, *IFN regulatory factor-1* (IRF-1), a été mesuré à des taux plus élevés chez des patients avec SMD et maladies auto-immunes par rapport à des patients présentant un SMD sans manifestation auto-immune.¹⁰

MALADIES AUTO-IMMUNES CHEZ LES PATIENTS AVEC SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES

Des manifestations auto-immunes surviennent au cours d'un SMD dans 10 à 35% des cas selon les études (tableau 2). Les patients atteints de SMD ont ainsi un risque de présenter des manifestations auto-immunes 4 à 5 fois plus élevé que les témoins.¹¹⁻¹⁶ Les manifestations auto-immunes les plus fréquentes sont des vasculites localisées ou systémiques, des polyarthrites et des dermatoses neutrophiliques (tableau 3). Deux études se sont plus particulièrement intéressées aux manifestations cutanées dans le cadre d'un SMD,^{14,15} retrouvées chez 10 à 25% des patients. Les manifestations cutanées les plus fréquentes étaient des vasculites leucocytoclasiques (purpura palpable prédominant

Tableau 2. Principales manifestations auto-immunes dans le cadre d'un syndrome myélodysplasique

*Associations les plus fréquentes. ANCA: anticorps anticytoplasme des neutrophiles.

Entité nosologique	Tableau clinique typique (hors cytopénie)
Vasculites*	
Vasculite leucocytoclasiq [*]	Purpura palpable
Polychondrite atrophiant [*]	Sclérite, chondrite, arthralgies, aortite, atteinte trachéale, évolution par poussées-rémissions
Périartérite noueuse	Anévrismes, infarctus d'organes, hypertension, livédo, mononévrite multiple, syndrome inflammatoire
Artérite gigantocellulaire (Horton)	Céphalées, amaurose, <i>Polymyalgia rheumatica</i> , syndrome inflammatoire marqué
Granulomatose avec polyangéite (Wegener)	Atteinte ORL, sclérite, nodules pulmonaires, glomérulonéphrite, neuropathie, ANCA
Polyangéite microscopique	Glomérulonéphrite, purpura palpable, mononévrite multiple, hémorragie alvéolaire, ANCA
Maladie de Behçet	Aphtes buccaux et génitaux, uvéite, ulcérations digestives, pseudo-folliculites, érythème noueux, arthralgies
Connectivites	
Lupus érythémateux systémique ou Lupus-like	Rash cutané, arthralgies, glomérulonéphrite, sérosites...
Syndrome de Gougerot-Sjögren	Syndrome sec, arthralgies, neuropathie, pneumopathie interstitielle
Polyarthrite*	La plupart du temps séronégative
Dermatoses neutrophiliques*	
Syndrome de Sweet*	Lésions cutanées érythémateuses (papules, nodules et plaques) et douloureuses, fièvre, neutrophilie
<i>Pyoderma gangrenosum</i>	Pustules inflammatoires, progressant en ulcère nécrotique douloureux, fièvre, arthralgies
<i>Erythema elevatum diutinum</i>	Papules rouge-violacé, chroniques, sur extenseurs articulaires (genoux, coudes, mains, pieds)

aux membres inférieurs) et le syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique).

Les patients manifestant une auto-immunité au cours d'un SMD ne semblent pas présenter de mortalité augmentée par rapport à ceux ayant un SMD isolé. Cependant, l'apparition d'une vasculite systémique lors de SMD est de mauvais pronostic.^{11,13}

Concernant le traitement des maladies auto-immunes, plusieurs publications soulignent l'efficacité de la corticothérapie sur les manifestations inflammatoires, tandis que son effet sur les cytopénies est moins évident.^{11,16} Les immunosuppresseurs classiques, de par leur effet cytotoxique, sont à éviter dans la mesure du possible. Les SMD dans lesquels les lymphocytes T cytotoxiques ou la surexpression de cytokines pro-inflammatoires semblent jouer un rôle prépondérant tant sur le versant des cytopénies que dans les manifestations auto-immunes sont des candidats idéals

Tableau 3. Manifestations auto-immunes au cours de syndromes myélodysplasiques (SMD)

Etudes	Enrigh et coll. ¹¹	Hamidou et coll. ¹²	De Hollanda et coll. ¹³	Dalamaga et coll. ¹⁴	Farah et coll. ¹⁵
Design	R	P	R	P	P
Patients avec SMD (n)	221	60	235	84	157
Patients avec auto-immunité (%)	30 (14%)	20 (33%)	46 (20%)	21 (25%)	15 (10%)
Types de SMD chez les patients avec auto-immunité (n)					
AR	15	–	21	5	5
ARSC	3	–		3	3
CRDM	–	–	8	–	–
AREB	7	–	14	4	7
AREB-t	2	–	–	5	–
LMMC	1	–	–	4	–
Del(5)q	–	–	3	–	–
Types de manifestation auto-immune (n)					
Vasculite	18	9	–	6	3
Connectivite	6	2	–	3	–
Autres	6	9	–	12	12

AREB: anémie réfractaire avec excès de blastes; AREB-t: anémie réfractaire avec excès de blastes secondaire à une thérapie cytotoxique; AR: anémie réfractaire; ARSC: anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne; Del(5)q: SMD avec délétion isolée du bras long du chromosome 5; LMMC: leucémie myélomonocytaire chronique (classée dans les SMD jusqu'en 2001, puis dans les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs); CRDM: cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée; P: étude prospective; R: étude rétrospective.

à une approche immunomodulatrice plus sophistiquée. La ciclosporine A, l'alemtuzumab (un anticorps monoclonal ciblant les CD52 exprimés par les lymphocytes matures), la thalidomide, le léralidomide ainsi que des agents biologiques ciblant le TNF-alpha, l'IL-6 ou l'IL-1 s'annoncent prometteurs, mais n'ont été utilisés que dans quelques cas et de manière non contrôlée. Une série de cas récente signale une amélioration tant des symptômes auto-immuns que de la myélodysplasie sous traitement de 5-azacytidine.¹⁶

SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES CHEZ LES PATIENTS AVEC MALADIES AUTO-IMMUNES

A contrario, plusieurs études ont étudié le risque de développer un SMD lors de la présence d'une maladie auto-immune. Celle-ci semble augmenter le risque de SMD avec un odds ratio (OR) variant entre 1,5 et 3,5.¹⁷⁻²⁰ La prévalence de maladies auto-immunes précédant l'apparition d'un SMD varie de 8 à 23,3%.^{19,20}

La présence d'une maladie auto-immune depuis plus de dix ans semble augmenter le risque de développer un SMD, l'OR s'élevant alors entre 2,1 et 3,5.^{17,18} Comme dans la population générale, le risque de développer un SMD dans un contexte d'auto-immunité augmente avec l'âge des patients (OR 1,6 pour les patients âgés de 70 ans ou plus).¹⁷

Kristinsson et coll. ont montré que le risque de SMD était augmenté en particulier en cas d'arthrite rhumatoïde, d'anémie hémolytique auto-immune, de purpura thrombopénique idiopathique, d'anémie aplasique, de granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), de *Polymyalgia rheumatica*, de maladie de Horton et de psoriasis.²⁰ Wilson et coll., quant à eux, n'ont trouvé de risque élevé pour un SMD

que dans les maladies inflammatoires de l'intestin, et ceci indépendamment de la présence ou de l'absence d'un traitement immunosuppresseur.¹⁷

Induction d'un syndromes myélodysplasique par le traitement immunosuppresseur des maladies auto-immunes

La classification OMS 2008 des néoplasies myéloïdes distingue les SMD secondaires à une thérapie (t-SMD) cytotoxique ou une radiothérapie administrées pour une pathologie néoplasique ou immunologique préexistante. Les médicaments utilisés pour traiter des maladies auto-immunes et associés à un risque t-SMD sont principalement l'azathioprine²¹ et le cyclophosphamide,²² en général dans un délai de trois à dix ans. Les t-SMD sont souvent caractérisés par une délétion ou la perte des chromosomes 5 et 7 et ont un pronostic plus défavorable par rapport aux autres SMD.²³ Bien que les t-SMD semblent induits par l'effet cytotoxique des traitements susmentionnés, une contribution de l'auto-immunité elle-même ne peut pas être formellement exclue. A noter que les t-SMD ne sont pas pris en compte dans l'association forte entre SMD et auto-immunité décrite précédemment.

Investigation d'une cytopénie dans le cadre d'une maladie auto-immune

L'apparition ou l'accentuation d'une cytopénie chez un patient atteint d'une maladie auto-immune doit faire évoquer la possibilité d'un SMD sous-jacent ou consécutif au traitement immunosuppresseur. Cette évaluation est certes difficile, les maladies auto-immunes en elles-mêmes ainsi que leur traitement pouvant causer des cytopénies et des



signes de dysplasie. Ainsi, une étude rétrospective sur 110 patients atteints d'une maladie auto-immune, adressés à une unité d'hématologie pour l'évaluation d'une cytopénie périphérique, rapporte des hémopathies malignes dans 22% des cas, dont des SMD chez onze patients (10%).²⁴ Etre de sexe masculin ou avoir un taux de fer sérique augmenté semblaient associés à un plus grand risque de SMD dans cette population. En effet, le fer sérique est diminué dans le cadre d'une anémie secondaire à une maladie auto-immune systémique chronique, ce qui n'est pas le cas lors d'un SMD.²⁴ Il faut néanmoins souligner ici que seule la détection d'une anomalie cytogénétique caractéristique permet de poser le diagnostic affirmatif de SMD. De ce fait, la ponction-biopsie de moelle hématopoïétique fait partie intégrante du bilan.

CONCLUSION

Les SMD sont une pathologie du sujet âgé avec une prévalence en augmentation dans une population vieillissante. La pathogenèse des SMD est complexe et implique, outre un désordre clonal au niveau des cellules souches hématopoïétiques, une réponse immunologique aberrante. Chez un patient âgé présentant une polyarthrite, des lésions cutanées douloureuses ou des signes de vasculite dans un contexte de cytopénie périphérique, il est important de penser à la possibilité d'un SMD sous-jacent. Par ailleurs, les pathologies auto-immunes en elles-mêmes ainsi que les traitements cytotoxiques utilisés pour les soigner augmen-

tent le risque de SMD (et d'hémopathie maligne en général). L'apparition ou l'accentuation d'une cytopénie dans le cadre d'une pathologie inflammatoire doit faire redouter la possibilité d'un SMD et motiver une évaluation hématologique.

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Les syndromes myélodysplasiques (SMD) se compliquent dans 20% des cas de manifestations auto-immunes, principalement sous forme de vasculites, de polyarthrites ou de dermatoses neutrophiliques
- Les patients atteints de maladies auto-immunes sont à risque de développer un SMD ou une autre hémopathie maligne
- Si un patient avec SMD développe des arthralgies, des lésions cutanées douloureuses ou des symptômes généraux, il faut penser à la possibilité d'une maladie auto-immune secondaire
- En cas d'apparition ou de péjoration d'une cytopénie périphérique chez un patient avec maladie auto-immune, il faut évoquer la possibilité d'un SMD et, le cas échéant, demander un avis hématologique
- Les manifestations auto-immunes dans le cadre d'un SMD répondent généralement bien à une corticothérapie.

Bibliographie

1 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.

2 Aul C, Gattermann N, Schneider W. Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1992;82:358-67.

3 Williamson PJ, Kruger AR, Reynolds PJ, Hamblin TJ, Oscier DG. Establishing the incidence of myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1994;87:743-5.

4 Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89:97-108.

5 Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.

6 Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:2454-65.

7 Giannouli S, Kanelloupolou T, Voulgarelis M. Myelodysplasia and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:97-102.

8 Barrett AJ, Sloand E. Autoimmune mechanisms in the pathophysiology of myelodysplastic syndromes and their clinical relevance. *Haematologica* 2009;94:449-51.

9 * Braun T, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes (MDS) and autoimmune disorders (AD): Cause or consequence? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:327-36.

10 Giannouli S, Tzoanopoulos D, Ritis K, et al. Auto-

immune manifestations in human myelodysplasia: A positive correlation with interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression. *Ann Rheum Dis* 2004;63:578-82.

11 Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, et al. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: Response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol* 1995;91:403-8.

12 Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, et al. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatol Oxf Engl* 2000;39:417-20.

13 * De Hollanda A, Beucher A, Henrion D, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: A multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res* 2011;63:1188-94.

14 Dalamaga M, Karmaniolas K, Matekovits A, Migdalis I, Papadavid E. Cutaneous manifestations in relation to immunologic parameters in a cohort of primary myelodysplastic syndrome patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:543-8.

15 Farah C, Bulai Livideanu C, Jegu J, et al. Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1171-5.

16 Frietsch JJ, Dornaus S, Neumann T, al. Paraneoplastic inflammation in myelodysplastic syndrome or bone marrow failure: Case series with focus on 5-azacytidine and literature review. *Eur J Haematol* 2014;93:247-59.

17 Wilson AB, Neogi T, Prout M, Jick S. Relative risk of myelodysplastic syndromes in patients with autoimmune disorders in the general practice research data-

base. *Cancer Epidemiol* 2014;38:544-9.

18 Dalamaga M, Petridou E, Cook FE, Trichopoulos D. Risk factors for myelodysplastic syndromes: A case-control study in Greece. *Cancer Causes Control* 2002;13:603-8.

19 Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, et al. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer* 2009;100:822-8.

20 * Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:2897-903.

21 Kwong YL. Azathioprine: Association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J Rheumatol* 2010;37:485-90.

22 McCarthy CJ, Sheldon S, Ross CWV, McCune WJ. Cytogenetic abnormalities and therapy-related myelodysplastic syndromes in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:1493-6.

23 Churpek JE, Larson RA. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:309-17.

24 Papageorgiou A, Ziakas PD, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Indications for bone marrow examination in autoimmune disorders with concurrent haematologic alterations. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:76-83.

* à lire
** à lire absolument