



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 429

syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif
avec des sidéroblastes en couronne et thrombocytose
(à propos de 4 cas)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Mehdi FARINA
Né le 22 Mai 1993 à Meknès

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : SMD/MPN-RS-T, JAK2V617F, SF3B1

Membres du Jury :

Madame Nezha MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Monsieur ElMehdi MAHTAT

Professeur Assistant d'Hématologie Clinique

Monsieur Azelarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Youssef SEKKACH,

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Co-Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ الْعَلِيِّ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى اللهُ
عَلَيْهِمُ
وآلِهِمُ
وَسَلَّمَ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

2. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <i>Doyen de la FMPR</i>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <i>Doyen de FMPO</i>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i>Méd. Chef Maternité des</i>

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i>Dir. du Centre National PV Rabat</i>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i>Doyen de FMPT</i>
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie **Directeur Hôp. My Youssef**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN EI Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
Est.
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

 Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie

* Enseignants Militaires

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie ***Directeur Hôp. Al Ayachi Salé***
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie

* Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. ***Directeur Hôpital Ibn Sina***

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* *Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI EI Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

3. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

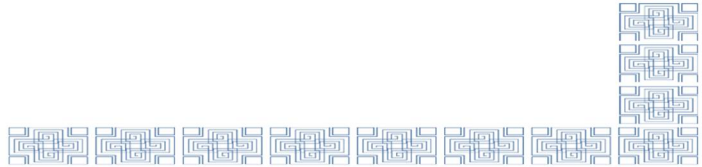
Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces





A Dieu

Tout puissant qui m'a guidé dans le bon chemin.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

À Mes Très Chers Parents

Madame Naima Chetioui et Monsieur Mostafa Farina

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

J'espère que ma thèse vous sera source de fierté.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.

Puisse Dieu le tout puissant vous prodigue santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi.

Je vous aime infiniment.

À Mon très cher frère Mourad Farina

*Merci pour notre complicité et pour m'avoir supporté durant toutes ces années
d'études.*

Je te dédie ce travail en t'exprimant mon amour et mon affection.

A tous les membres de ma famille petits et grands :

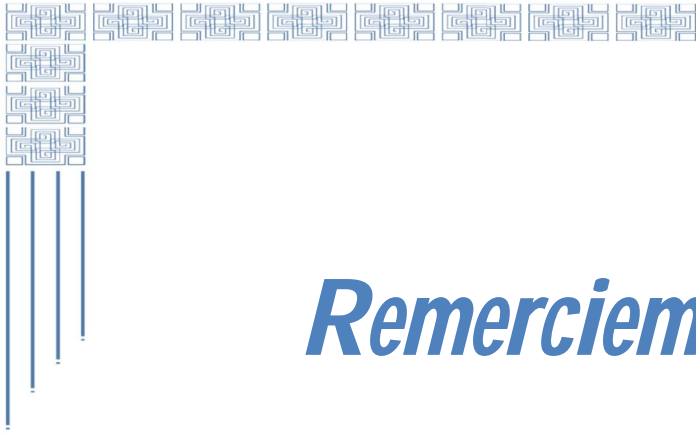
*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus
sincère.*

À Mes grands amis ! D'ici et d'ailleurs,

*Vous avez impacté ma vie d'une façon ou d'une autre, je vous remercie pour
tous nos bons moments passés et pour tous ceux à venir !*

Aux Equipes : Med'ociation et Ifmsa Morocco.

***À Tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement
omis de citer .Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.***



Remerciements



***A notre maître et président du jury de thèse
Madame le Professeur Nezha MESSAOUDI,
Professeur en Hématologie Biologique***

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
nous vous en sommes très reconnaissants.*

*Votre compétence, votre savoir et votre expérience dans le domaine
d'hématologie sont admirables. Nous estimons qu'elles seront source de
critiques constructives et perspicaces pour ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de nos vifs remerciements et de notre
profond respect.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Kamal DOGHMI,
Professeur en Hématologie Clinique*

*Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter de diriger ce travail.
Votre compétence, votre disponibilité et votre gentillesse m'ont énormément
marqués. Je garderai de vous l'image d'un professeur et d'un médecin
dévoué.*

*Vos commentaires perspicaces, votre immense savoir et vos encouragements
constants ont été une source de motivation et d'inspiration.*

*Qu'il vous soit témoigné ma profonde reconnaissance pour votre savoir et
pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.*

*Trouvez ici le témoignage de ma profonde considération et de toute mon
estime.*

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Azelarab MASRAR,
Professeur en Hématologie Biologique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
juger notre travail.*

Nous avons apprécié votre sympathie et vos qualités humaines.

*Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et
reconnaissance .*

A notre maître et Juge de thèse
Monsieur le Professeur Youssef SEKKACH,
Professeur en Médecine Interne

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse.

J'ai eu le privilège d'être votre étudiant, d'apprendre dans votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre compétence, votre disponibilité et votre gentillesse m'ont énormément marqués.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

***A notre maître et co-rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur EIMehdi MAHTAT
Professeur assistant en Hématologie Clinique***

Nous tenons à vous remercier Professeur d'avoir accepté de codiriger ce travail. Vous avez toute notre gratitude pour avoir généreusement offert votre temps et votre bonne volonté pour examiner ce document. Votre expérience, compétence et savoir ont été une source d'informations, de suggestions et de remarques indispensables pour ce travail.

Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et mon profond respect.



Liste des abréviations



ABREVIATIONS

MDS/MPN	: Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs
MPN	: Syndromes myéloprolifératifs
MDS	: Syndromes myélodysplasiques
MO	: Moelle osseuse
RARS-T	: L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne avec thrombocytose
MDS-RS	: Syndromes myélodysplasiques avec sidéroblastes en couronne
JAK2	: Janus kinase 2
MDS/MPN-U	: Néoplasme myélodysplasique/myéloprolifératif inclassable
OMS	: Organisation mondiale de la sante
Hb	: Hémoglobine
VGM	: Volume globulaire moyen
PQT	: plaquettes
GB	: Globules blancs
PNN	: polynucléaires neutrophiles
IPSS-R	: L'international Prognostic Scoring System-Revised
IPSS	: <u>International prognosis scoring system</u>
PCR	: Polymerase Chain Reaction
EPO	: Érythropoïétine
BCR-ABL 1	: Breakpoint Cluster Region- Abelson
JH1	: JAK Homology domain 1
JH2	: JAK Homology domain 2

TPO : Thyroperoxydase

G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GM-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

STAT : Signal Transducer and Activators of Transcription

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

TET2 : Ten-eleven-translocation 2



Liste des illustrations



Liste des Tableaux

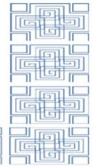
Tableau 1 : Paramètres cliniques et thérapeutiques	19
Tableau 2 : Paramètres biologiques.....	20
Tableau 3 : L'âge moyen des séries internationales	22
Tableau 4 : Le sexe ratio 1	23
Tableau 5 : Le sexe ratio 2	23

Liste des Figures

Figure 1 : Schémas normal de la protéine jak2	24
Figure 2 : Schémas de l'action normale des récepteurs a cytokines hématopoïétiques et de la voie jak/stat.....	26
Figure 3 : Mutation JAK2 V617F.....	28
Figure 4 : L'architecture clonale et moléculaires du MDS/MPN-RS-T	30



Sommaire



Introduction	1
I. Historique	3
II. Objectifs du travail:	4
Patients et Méthodes	5
I. Type, lieu, durée :	6
II. Recrutement des patients :.....	6
1. Patients inclus :	6
2. Patients exclus :.....	6
III. Recueil de données et description de la fiche d'exploitation :	7
1. L'aspect épidémiologique :.....	7
2. La présentation clinique :.....	7
3. Le bilan biologique :.....	8
4. Les scores pronostiques :	9
5. Prise en charge thérapeutique :	9
6. L'évolution :.....	9
Observations	10
OBSERVATION N° 1	11
OBSERVATION N° 2.....	13
OBSERVATION N° 3.....	15
OBSERVATION N° 4.....	17
Discussion	21
I. Epidémiologie des SMD /MPN-RS-T	22
1. Incidence :.....	22
2. Age :	22
3. Le sexe :.....	23

II. Physiopathologie.....	24
III. Diagnostic du SMD/MPN-RS-T.....	31
1. Présentation clinique :	31
2. Bilan paraclinique :	32
2.1. Hémogramme :.....	32
2.2. Le frottis sanguin :.....	33
2.3. Le myélogramme :	34
2.4. Biopsie ostéo-médullaire :	34
2.5. L'étude cytogénétique :	35
2.6. Biologie moléculaire :	35
IV. Classification des MDS/MPN.....	37
1. Franco-americano-britannique (FAB) :	37
2. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2001 :	38
3. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 :	38
4. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 :.....	39
V. Scores pronostiques et critères de réponses	41
1. International prognosis scoring system IPSS:	41
2. IPSS révisé :	42
3. WPSS :	42
VI. Complication	44
VII. Evolution	45
VIII. Traitement	46
1. La thérapie transfusionnelle :.....	46
2. La thérapie par chélation de fer :.....	47

3. Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) :.....	48
4. Antiagrégants plaquettaires :.....	49
5. Agents hypométhylateurs (HMA) :.....	49
6. La thérapie cytoréductrice :	50
7. Inhibiteurs de la télomérase :	54
Conclusion	55
Résumés	58
Bibliographie	62



Introduction



Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (MDS/MPN) sont un groupe d'hémopathies malignes clonales caractérisés par une myélodysplasie et une hématopoïèse inefficace dans une ou plusieurs des lignées hématopoïétiques produisant une ou plusieurs cytopénies du sang périphérique (le plus souvent une anémie)(1,2), associées à une prolifération accrue d'une ou de plusieurs lignées hématopoïétiques dans la moelle osseuse (MO), produisant une cytose du sang périphérique (le plus souvent une thrombocytose et une leucocytose) plus ou moins une organomégalie (une splénomégalie, une hépatomégalie) typiquement décrites aux néoplasmes myéloprolifératifs (MPN). Comme dans les MPN et plus rarement dans les MDS, des modifications stromales de la moelle osseuse peuvent être observées dans les SMD/ MPN sous la forme d'une fibrose de la réticuline et du collagène et d'altérations osseuses allant du remodelage osseux à l'ostéosclérose manifeste. Le pourcentage de blastes dans le sang périphérique et moelle osseuse est par définition < 20 % du total des cellules nucléées. Les manifestations cliniques des MDS/MPN sont variées et liées à la présence et au degré de cytopénie(s), de cytose et d'organomégalie qui peuvent être le résultat d'une infiltration leucémique de divers systèmes organiques et/ou du développement d'une hématopoïèse extramédullaire. En général, les manifestations cliniques présentent des caractéristiques "dysplasiques" dominantes et d'autres phénotype "prolifératif" prédominant. Ce polymorphisme clinique peut être expliqué par la présence de mutations responsable du caractère myélodysplasique à savoir : SF3B1, et les mutations "MPN-driver" : JAK2, MPL, CARL pour le caractère myéloprolifératif. Cependant la physiopathologie des SMD/MPN-RS-T reste à ce jour mal élucidée.

I. Historique

La classification franco-américaine et britannique des tumeurs malignes myéloïdes n'incluait pas de catégorie de MDS/MPN appropriée(3). Le SMD/MPN a été introduit pour la première fois dans l'édition 2001 de la classification des néoplasmes hématopoïétiques de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) afin de reconnaître l'existence de néoplasmes myéloïdes dont les caractéristiques cliniques et morphologiques se recoupent avec celles du SMD et du MPN conventionnels (4).

Celle-ci incluait une catégorie de Néoplasme myélodysplasique/myéloprolifératif inclassable (SMD/MPN-U) pour décrire les cas présentant des caractéristiques concomitantes de SMD et de MPN au moment du premier diagnostic, mais ne répondant pas entièrement aux critères de diagnostic (1,4).

L'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne avec thrombocytose (RARS-T) a été proposée comme une entité provisoire dans la classification de l'OMS de 2008 pour décrire les cas présentant des caractéristiques de MDS avec sidéroblastes en couronne (MDS-RS), mais aussi de thrombocytose(5,6) . La caractérisation moléculaire de cette maladie et sa forte association avec des mutations coexistantes affectant le SF3B1 ainsi qu'un "MPN- driver" (c'est-à-dire JAK2, MPL, CALR) ont permis d'inclure le RARS-T comme entité à part entière dans la classification révisée de l'OMS de 2016 (7,8). En raison de changements de terminologie, le RARS-T a été rebaptisé néoplasme myélodysplasique/myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (MDS/MPN-RS-T)(9).

II. Objectifs du travail:

Les objectifs principaux de notre étude sont :

- décrire les caractéristiques cliniques, biologiques des patients atteints du SMD/MPN-RS-T
- analyser la prise en charge de ces patients
- réaliser une revue de la littérature sur les SMD/MPN-RS-T



***Patients
et
Méthodes***

I. Type, lieu, durée :

L'étude que nous avons menée est une étude rétrospective de type descriptive et analytique, réalisée au sein du service de l'hématologie clinique de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat étalée sur 9 ans Et portant sur 4 Patients dont le diagnostic de SMD/MPN-RS-T a été pose entre 2010 et 2019

II. Recrutement des patients :

A partir des registres disponibles au niveau du service d'hématologie clinique, nous avons pu recruter 4 patients porteurs de MDS/MPN-RS-T.

1. Patients inclus :

- patients des 2 sexes
- dont l'âge était supérieur à 18 ans
- ayant consulte ou été hospitalisé au service de l'hématologie clinique de L'Hôpital militaires d'instruction Mohamed V de Rabat
- entre 2010 Et 2019
- rependant aux critères diagnostiques de l'OMS 2016

2. Patients exclus :

Antécédent de MDS ou MPN (à l'exception RARS autre type de MDS/MPN)

III. Recueil de données et description de la fiche d'exploitation :

Le recueil des informations s'est effectué sur des fiches d'exploitation préétablies, en étudiant profondément les dossiers médicaux.

Cette fiche nous a permis d'étudier :

1. L'aspect épidémiologique :

Les paramètres épidémiologiques comprenaient l'âge, le sexe, la profession et l'origine géographique.

2. La présentation clinique :

- **Antécédents :**

En ce qui concerne les antécédents, nous avons cherché :

Une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure.

Notion d'exposition aux toxiques.

Les antécédents médicaux.

Antécédent de MDS ou MPN

- **Histoire de la maladie :**

Le mode découverte : Les symptômes révélateurs de la maladie ou la découverte fortuite.

Délai entre la première consultation et le diagnostic.

- **Examen physique :**

Pour l'examen nous avons recherché les différents syndromes retrouvés dans le SMD/MPN-RS-T.

3. Le bilan biologique :

- **Hémogramme :**

Les éléments de l'hémogramme qui ont été précisés :

- Le taux d'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM).
- le nombre des plaquettes (PQT).
- le nombre des globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les lymphocytes.

- **Le frottis sanguin :**

A la recherche des signes de dysplasie des 3 lignées myéloïdes, le pourcentage des blastes sanguines.

- **Taux des réticulocytes :**

Qui nous a permis de préciser le caractère régénératif ou arégénératif de l'anémie.

- **Myélogramme :**

Examen essentiel dans le diagnostic des MDS/MPN-RS-T qui permet d'étudier la richesse médullaire et rechercher les signes de dysplasie au niveau des lignées myéloïdes (dysérythropoïèse, dysmégacaryopoïèse, de dysgranulopoïèse), ainsi de calculer le pourcentage des blastes médullaires et le pourcentage de sidéroblastes en couronne grâce à la coloration de Perls.

- **L'étude cytogénétique :**

Elle comprenait un caryotype qui permet de rechercher les anomalies chromosomiques.

4. Les scores pronostiques :

Le score IPSS.

Le score IPSS-R.

5. Prise en charge thérapeutique :

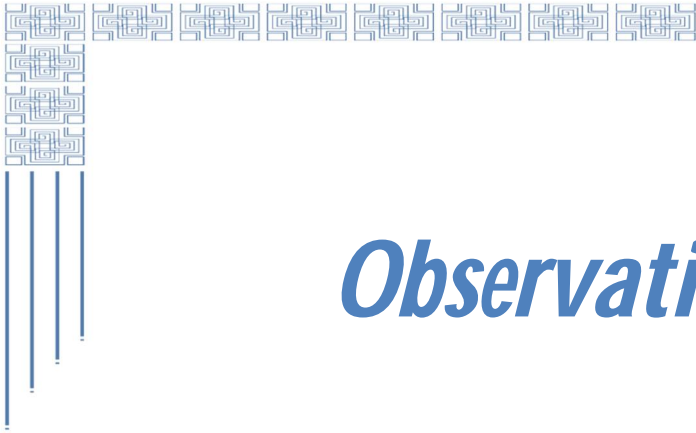
Nous avons précisé les choix thérapeutiques selon le niveau du risque pour chaque :

- Les traitements symptomatiques : transfusion, les chélateurs de fer, l'érythropoïétine
- Les traitements de fond : antiagrégants plaquettaires, agents hypométhylateur, la thérapie cytoréductrice , lenalidomide , inhibiteur de la télomérase

6. L'évolution :

C'est la surveillance clinico-biologique qui nous a permis de préciser :

- La réponse aux traitements.
- La présence d'effets secondaires.
- Les complications.
- La transformation en leucémie aigüe.
- Les patients perdus de vue.
- Les patients décédés.



Observations



OBSERVATION N° 1

Il s'agit d'une patiente âgée de 70 ans ayant comme antécédents médicaux une hypertension artérielle sous inhibiteur calcique et une ostéoporose compliquée de 3 fractures. Elle a été admise pour anémie macrocytaire normochrome et thrombocytose

L'examen clinique a objectivé un syndrome anémique associant une asthénie physique, une dyspnée, des acouphènes et avec des conjonctives décolorées et sans notion d'un syndrome tumoral.

Un hémogramme a été réalisé objectivant une anémie macrocytaire arégénérative à 7,2 g/dl, taux de réticulocyte 37800, une thrombocytose à 537000 ; avec au frottis sanguin une anisopoikilocytose franche, quelques plaquettes géantes, quelques PNN hyposégmentés et de rares érythroblastes circulants, avec un taux de leucocytes légèrement augmenté. Dans le but d'explorer l'anémie arégénérative un bilan hépatique, thyroïdien et vitaminique (B9 et B12) ont été réalisés et revenus sans anomalies. Un myélogramme a également été réalisé et a montré une moelle très riche avec une dysplasie multilignée avec des blastes à 1%, la coloration de Perls a objectivé 35% de sidéroblastes en couronnes avec un caryotype normal. Par ailleurs la recherche de la mutation JAK2 est revenue positive

Le diagnostic de MDS/MPN-RS-T a été retenu selon les critères 2016 de l'OMS, de faible risque (IPSS-R : 2,5 – IPSS 0)

Sur le plan thérapeutique, la patiente a été mise sous-programme transfusionnel. Avec un rythme de transfusion de 2 concentrés globulaires par 3 semaines dans l'attente du diagnostic. Puis un traitement par agent stimulant

d'érythropoïèse (ASE) a été introduit ; la darbepoietin alfa à la dose de 150 microgrammes par semaine. Après 6 semaines du début de l'ASE, on a pu obtenir une indépendance transfusionnelle chez la patiente avec un taux d'hémoglobine oscillant entre 9 et 10 g/dl. La patiente a été mise également sous aspirine à la dose de 100mg par jour. Aux dernières nouvelles, et après 9 mois de suivi, la patiente est en indépendance transfusionnelle avec une bonne qualité de vie et ne nous rapportons aucun événement thrombotique chez elle

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'une patiente âgée de 72 ans ayant des antécédents médicaux **d'anémie hypochrome microcytaire ferriprive** il y a 3 ans (Hb à 8g/dl et ferritinémie basse) ; traitée avec une bonne évolution clinique et biologique.

L'histoire de la maladie remonte à 6 mois par la *découverte fortuite* au cours d'un bilan préopératoire (hystérectomie) d'une *anémie hypochrome microcytaire* (Hb à 9g/dl) associée à une thrombocytose à 450 000/mm³.

L'examen physique a révélé un syndrome anémique fait d'une dyspnée d'effort; des palpitations et une pâleur cutanéomuqueuse accompagné un mois plus tard d'une ulcération minime inter-orteils avec un *pouls pédieux droit diminué*, sans syndrome tumoral ni hémorragique. Un hémogramme a objectivé une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 9.7g/dl, une thrombocytose à 914000/mm³ avec un taux de réticulocyte à 75 250/mm³. Le frottis sanguin a montré une anisopoikilocytose franche, quelques plaquettes géantes, quelques PNN hyposegmentés et de rares érythroblastes circulants. Dans le but d'explorer l'anémie arégénérative un bilan hépatique, thyroïdien et vitaminique (B9 et B12) ont été réalisés et revenus sans anomalies. Un myélogramme a également été réalisé et a montré une moelle hypermégacaryocytaire, une hyperplasie de la lignée érythroblastique, de discrets signes de dysplasie multilignée, un taux de blaste à 3, un taux de promélocytes à 14 pour cent et des macrophages activés. La coloration au fer bleu de Perls a montré 76% de sidéroblastes en couronne avec des dépôts d'hémosidérine intramacrophagiques. L'analyse cytogénétique a montré un *caryotype médullaire* normal. La méthode d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) spécifique des allèles a révélé la présence de la mutation JAK-2.

Le diagnostic de MDS/MPN-RS-T a été retenu selon les critères 2016 de l'OMS, **de faible risque (IPSS-R : 2,5 – IPSS 0)**

Sur le plan thérapeutique, devant la thrombocytose majeure, la patiente est mise sous traitement cytoréducteur par hydroxyurée à la dose de 500mg par jour. Cette dose a permis une réduction de la thrombocytose à moins de 450000/mm³ sans aggravation de l'anémie. Après un recul de 36 mois l'hydroxyurée est bien tolérée par la patiente avec une bonne qualité de vie.

OBSERVATION N° 3

Il s'agit d'un patient âgé de 64 ans ayant des antécédents médicaux d'hypertension compliquée par une insuffisance rénale chronique modérée, a été admis pour anémie macrocytaire normochrome (volume corpusculaire moyen 102 fL ; hémoglobine 6,7 g/L) et thrombocytose (988 109/L).

L'examen physique a révélé une pâleur cutanéomuqueuse, avec splénomégalie. Frottis sanguin a montré une morphologie normale des globules rouges, une morphologie normale des plaquettes et une numération leucocytaire normale. Après avoir confirmé la thrombocytose persistante lors de l'examen du frottis sanguin, notre évaluation diagnostique s'est concentrée sur la détermination de la réactivité ou du clonage de ce processus.

La protéine C réactive (CRP) et d'autres réactifs en phase aiguë ont été évalués, les résultats se situant dans les limites normales. Le niveau de ferritine était élevé (constamment supérieur à 2000 µg/L), le niveau de folate et de cobalamine était normal.

En raison de sa pathologie rénale, une valeur élevée persistante de la créatinine était présente (clairance de la créatinine évaluée à 55 mL/min/1,73 m² selon la modification du régime alimentaire dans les maladies rénales). Une hyperuricémie (91 mg/l) était également présente.

Une ponction de moelle osseuse a été effectuée et a montré une cellularité accrue, une hyperplasie érythroïde (49 %) et une dysérythropoïèse marquée. Les mégacaryocytes étaient fortement augmentés avec des caractéristiques atypiques, une dysplasie multilinéaire était présente avec 2 % de blastes. La coloration au fer bleu de Perls a montré 77 % de sideroblastes en couronnes

L'analyse cytogénétique a montré la présence de deux clones : un clone normal et un second clone minoritaire de cellules présentant une hyperdiploïdie.

La méthode d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) spécifique des allèles a révélé la présence de la mutation JAK-2 V617, qui a été estimée à 28,11% des allèles JAK2.

Le diagnostic de MDS/MPN-RS-T a été retenu selon les critères 2016 de l'OMS, de faible risque (IPSS-R : 2,5 – IPSS 0)

Notre patient a bénéficié dans un premier temps de :

-Anagrelide + Aspirine + EPO : L'anémie a été traitée sans succès et le patient a eu besoin de 2 unités de concentré de globules rouges (RCC) par transfusion bimensuelle, ce qui a été compliqué par une surcharge chronique en fer nécessitant l'utilisation d'un chélateur du fer avec une normalisation du taux de plaquettes après 6mois de traitement.

L'anagrelide a été arrêté après 15 mois de traitement : néphrotoxicité et remplacé par Ifn2a pegylé : 90µg/semaine et ensuite par l'azacitidine mais arrêté après 6 cycles a cause de sa toxicité

Ensuite on a introduit la lénalidomide à 5 mg par jour (dose ajustée selon la fonction rénale), la réévaluation après 6 mois a montré une bonne réponse plaquettaire, ce traitement a été interrompu après 6 cycles. Actuellement, le patient est sous support transfusionnel et chélateur du fer avec une réponse plaquettaire qui dure plus de 24 mois sans traitement

OBSERVATION N° 4

Il s'agit d'un patient âgé de 69 ans ayant des antécédents une lobectomie inférieure gauche et a été admis pour une anémie normochrome normocytaire arégénérative avec thrombocytose

L'examen clinique a objectivé un syndrome anémique fait d'asthénie avec une dyspnée d'effort et une hépatosplénomégalie, un œdème perimalléolaire bilatérale. L'hémogramme a révélé une anémie normochrome normocytaire arégénérative avec un taux d'hémoglobine à **5,5g/dl** VGM à 95 fl, les réticulocytes : 12880) avec thrombocytose (taux de plaquettes : 1258000/mm³) et une numération leucocytaire légèrement augmentée 11100/mm³. Le frottis sanguin montre une anisocytose, anisopoikilocytose, anisochromie, schizocytes, dacryocytes, érythromyélie 3% et de très nombreuses plaquettes géantes avec anisocytose plaquettaire importante et macrothrombocytes

Dans le but d'explorer l'anémie arégénérative un bilan hépatique, thyroïdien et vitaminique (B9 et B12) ont été réalisés et revenus sans anomalies. Notre patient a bénéficié d'une biopsie ostéomédullaire qui a révélé un tissu ostéomédullaire d'architecture conservée avec des travées osseuses normocalcifiées avec une prédominance des mégacaryocytes, un complément immunohistochimique a montré la positivité des mégacaryocytes pour le facteur VIII en faveur d'une thrombocytémie. Un myélogramme a également été réalisé et a montré une moelle très riche avec dysplasie multilignée avec présence de mégacaryocytes géants, granuleux et dysplasiques, avec une érythropoïèse inefficace pour la lignée érythroblastique avec un taux de Blastes d'environ 4%, la coloration de Perls a objectivé un taux de 25% de sideroblastes en couronnes, l'analyse cytogénétique a montré un caryotype normal. La biologie moléculaire

est revenue négative pour BCR-ABL, et pour la mutation JAK2, la recherche de la mutation SF3B1 n'a pas été réalisée.

Le diagnostic de MDS/MPN-RS-T a été retenu selon les critères 2016 de l'OMS, de faible risque (IPSS-R : 2,5 – IPSS : 0)

Sur le plan thérapeutique, le patient a été mis initialement sous ASE à la dose de 150 microgrammes par jour sans amélioration des besoins transfusionnels.

Le patient est mis alors sous lenalidomide à 10mg/j. Ce traitement a permis de réduire rapidement la thrombocytose au prix d'une toxicité hématologique importante (neutropénie et aggravation de l'anémie). Le patient est décédé suite à un choc septique à point de départ pulmonaire compliquant une neutropénie fébrile.

	AGE	SEXE	PRESENTATION CLINIQUE	SPLENOMEGALIE	TRAITEMENT	COMPLICATIONS	EVOLUTION
Obs 1	70 ans	F	Syndrome anémique	Absente	2 CG/ Sem ASE 150mg/j Aspirine 100mg/j	Pas de complications	-Indépendance transfusionnelle
Obs 2	72 ans	F	Syndrome anémique	Absente	Hydroxyurée 500mg/j	Pas de complications	-Réduction de la thrombocytose Sans aggravation de l'anémie
Obs 3	64 ans	M	Syndrome anémique	Présente	2CG/Sem Lénalidomide 5mg/j	HTA IRC	-Dépendance transfusionnelle -Réduction de la thrombocytose
Obs 4	69 ans	M	Syndrome anémique	Absente	EPO 150 µg/j Lénalidomide 10mg/j	Choc septique	Décès

Tableau 1 : Paramètres cliniques et thérapeutiques

	HB	GB	PLQT	Ferritine	Blastes (%)	Sidéroblastes en couronne	JAK2V617F
Obs 1	9,7	7481	914 000	–	1%	35%	Positive
Obs 2	5,8	12 100	1 292 000	943,10	3%	76%	Positive
Obs 3	6,7	6945	988 000	2000	2%	77%	Positive
Obs 4	5,5	11 100	1 258 000	829	4%	25%	Négative

Tableau 2 : Paramètres biologiques



Discussion



I. Epidémiologie des SMD /MPN-RS-T

Vu l'absence des études épidémiologiques concernant le MDS/MPN-RS-T sur le plan national ; nous rapporterons que les résultats des grandes études menés à l'échelle internationale.

1. Incidence :

le SMD/MPN-RS-T est une entité nouvelle et très rare : son incidence est inférieur à 1% de tous les MDS (2,10,11)

2. Age :

Les séries européennes et américaines rapportent un âge moyen supérieur à 70 ans, ceci peut être expliqué par le vieillissement de la population, en revanche notre série a révélé un âge moyen relativement plus jeune

Référence (12–17)	Age médian (ans)
Koo et Al.(n=18)	66
Raya et Al. (n=76)	72.8
Schmitt-Graeff(n=37)	71
Meggendorfer (n=45)	76
Longa et Al.	71-75
Patnaik et Al.(n=82)	72

Tableau 3 : L'âge moyen des séries internationales

3. Le sexe :

La littérature rapporte un sexe ratio de 1 (16) ce qui concorde avec les résultats de notre étude, cependant quelques études on rapporte une prédominance masculine notamment celle de Patnaik et Al.(18) Alors que d'autres rapporte une prédominance féminine(14,15)

Etude	SEXE RATIO
Koo et Al.(n=18)	1,25:1
Longa et Al.	1 :1
J.M.Raya et Al.(n=76)	1,24 :1
Patnaik et Al.(n=82)	1,29 :1

Tableau 4 : Le sexe ratio 1

Ceci peut-être explique par la rareté de la pathologie et du nombre très réduit des patients

Etude	SEXE RATIO
Schmitt-Graeff(n= 37)	0,47 :1
Meggendorfer et Al.(n=45)	0,8 :1

Tableau 5 : Le sexe ratio 2

II. Physiopathologie

Rappel physiologique :

Le gène JAK2 et le rôle de la voie JAK/STAT

La myéloprolifération est contrôlée par l'axe cytokines/ récepteurs aux cytokines au niveau de la voie JAK/STAT.

La protéine JAK2 est une protéine à activité tyrosine kinase de la famille JAK (Janus activated kinase) indispensable à la signalisation cellulaire des cytokines et aux facteurs de croissance comme l'EPO, responsable de la survie et de la prolifération cellulaire. Elle est constituée d'un domaine JH1 (JAK Homology domain 1) et d'un domaine JH2 (JAK Homology domain 2), JH2 étant le régulateur négatif de l'activité kinase de JH1.

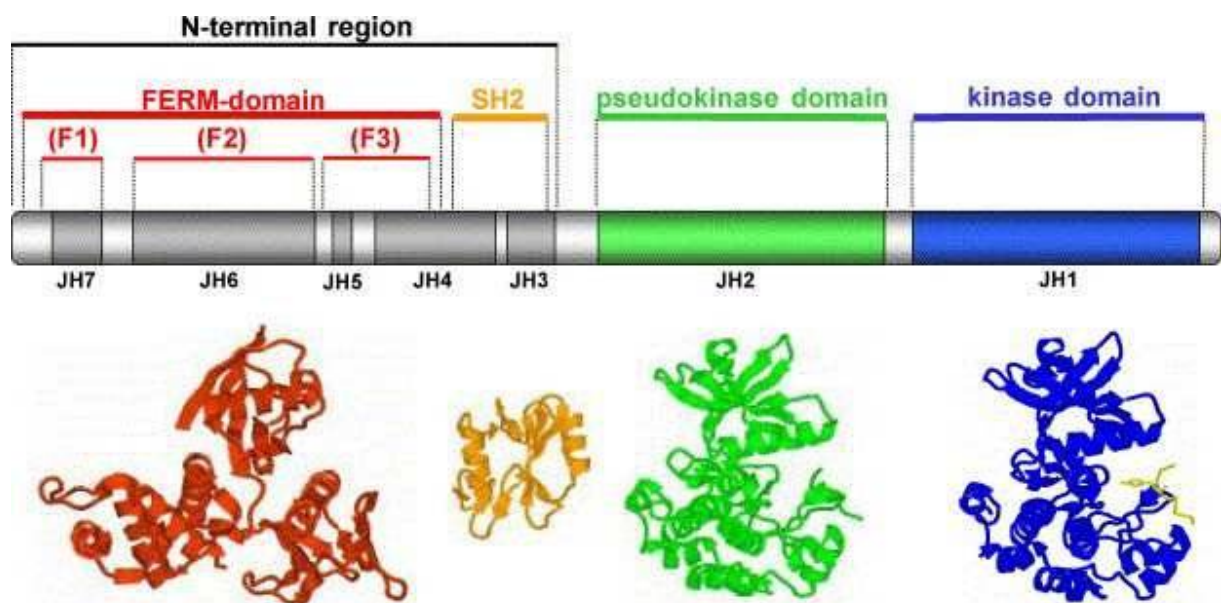


Figure 1 : Schémas normal de la protéine jak2 (19)

Le rôle de la protéine JAK2 est de permettre la stabilisation et l'ancrage à la surface cellulaire de trois récepteurs : EPO-R, MPL et G-CSF-R. La fixation des trois cytokines (EPO, TPO et G-CSF) à leurs récepteurs va entraîner une dimérisation du récepteur et l'activation de JAK2 par autophosphorylation et le recrutement de molécules de signalisation impliquées dans les voies STAT, MAPK et PI3K (20).

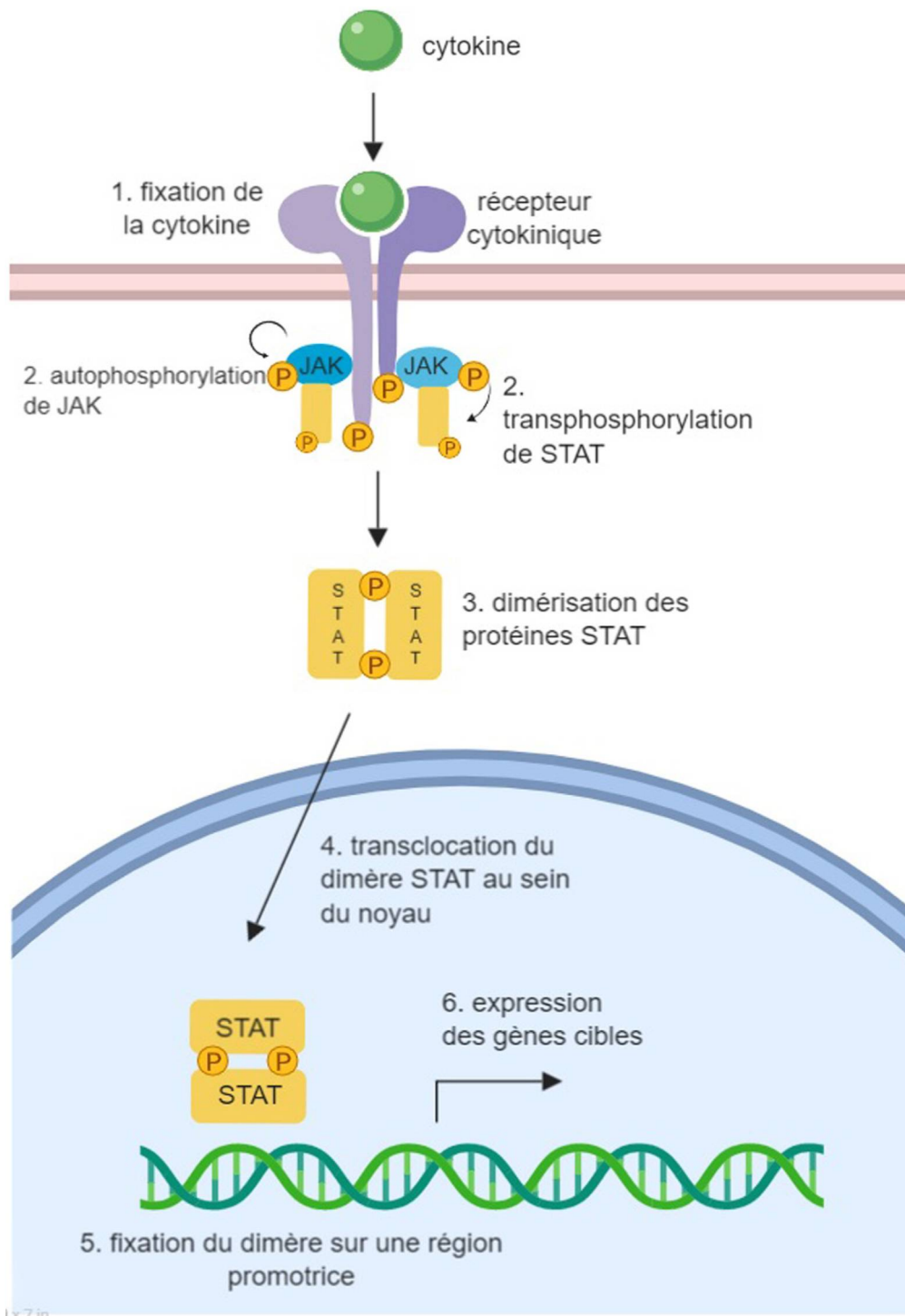


Figure 2 : Schémas de l'action normale des récepteurs a cytokines hématopoïétiques et de la voie jak/stat(21)

La protéine JAK2 intracellulaire assure la transduction du signal de récepteurs cytokines implique dans la prolifération myéloïde, comme l'érythropoïétine, la TPO, les facteurs de croissances granulocytaires (G-CSF ; GM-CSF) ou encore les interleukine 3 et 5 ; la mutation acquise V617F de JAK2 (située sur le chromosome 9) est une mutation activatrice entraînant une hypersensibilité aux cytokines et l'absence de régulation de la prolifération des cellules matures.

Les voies STAT et MAPK sont impliquées dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire. La voie PI3K, quant à elle, joue un rôle dans la survie et le contrôle du stress cellulaire. La régulation négative du signal s'effectue par auto-inhibition de JAK2 par le domaine appelé pseudo kinase, conduisant à la terminaison du signal et l'internalisation du récepteur.

La physiopathologie du MDS/MPN-RS-T était mal comprise ; ce n'est que grâce à l'avènement du séquençage du génome entier par NGS qu'on a pu identifier plusieurs gènes (impliqués/mutants) dans du MDS/MPN-RS-T. Ceci nous a permis de mieux comprendre l'hétérogénéité clinique complexe de ce syndrome affichant/présentant des caractéristiques dysplasiques et prolifératives.

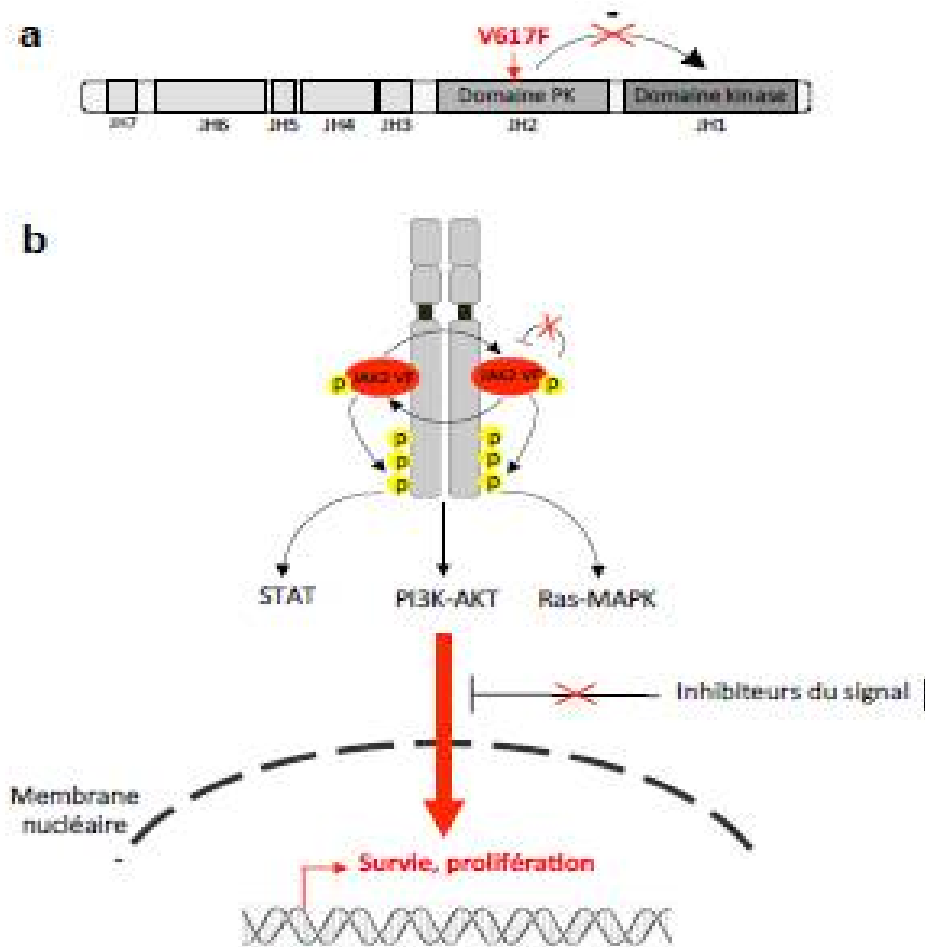


Figure 3 : Mutation JAK2 V617F.

(a): En présence de la mutation JAK2 V617F, perte de l'auto-inhibition de l'activité kinase de JAK2 exercée par le domaine pseudo-kinase (PK). (b): JAK2 V617F est activé constitutivement en absence de cytokine et entraîne une signalisation anormale non régulées des voies STAT, PI3K et MAPK, entraînant une prolifération et une survie anormale des cellules myéloïdes(22)

A) SF3B1 :

Les cellules souches hématopoïétiques normales acquièrent une mutation d'un gène du spliceosome (SF3B1) impliquée dans le processus de maturation des ARNm en régulant les différentes étapes clés de l'épissage. Ces mutations au sein de ces gènes, toujours hétérozygotes(18), peuvent conduire à la formation de transcrits aberrants ayant un impact sur la physiopathologie. Ces mutations ont été rapportées dans plus de 70% de MDS-RS avec dans 50% des cas une substitution récurrente affectant le résidu lysine en position 700(K700E). Le mécanisme reliant les mutations de SF3B1 à la formation des sideroblastes en couronnes restent à ce jour encore inconnu ((23)) (mais des voies mitochondriales liées au métabolisme du fer pourraient intervenir dans leur formation) . dans les SMD/MPN-RS-T le SF3B1 est mute dans 80% des cas ((18)); ces anomalies moléculaires sont le plus souvent accompagnées des mutations habituellement retrouvées dans les MPN BCR-ABL1 négatifs JAK2, MPL et CALR

B) JAK2 , MPL, CALR :

Le rôle de la protéine JAK2 est central dans la voie d'activation JAK/STAT. Sa mutation JAK2V627F entraîne une substitution de la valine en phénylalanine au codon 617 dans le domaine pseudo kinase ce qui induit une indépendance par rapport aux facteurs de croissance dans ces lignées et par conséquent une thrombocytose (24)

Des mutations du gène MPL (MPL , CALR) du récepteur MPL ont également été décrites chez 5 % (18) et confèrent également une activation des voies de signalisation intracellulaire JAK/STAT ; confirment leur rôle dans la physiopathologie des SMD/MPN-RS-T(25–27).

Il semble que ces mutations soient des évènements secondaires a une première anomalie non identifiée responsable de l'initiation de l'évolution clonale dans une étude de M.Cheminant et Al. sur le rôle de la mutation JAK2 dans la physiopathologie TE(28), et a remarqué que la mutation JAK2 n'est pas retrouvée dans 50% des cas de LA secondaire a un SMP avec mutation JAK2 soulignant l'existence d'une hématopoïèse clonale avant l'acquisition d'une mutation JAK2(29,30) ce qui renforce l'hypothèse de l'existence d'un évènement « pré-JAK2 »(31). Trois gènes différents, impliqués dans la régulation épigénétique, pourraient précéder l'apparition de la mutation V617F de JAK2, le principal candidat étant TET2(32,33) .

La survenue d'un MDS/MPN-RS-T n'est pas donc pas secondaire à un seul évènement mais semble liée à un modèle complexe d'anomalies génétiques et épigénétiques.

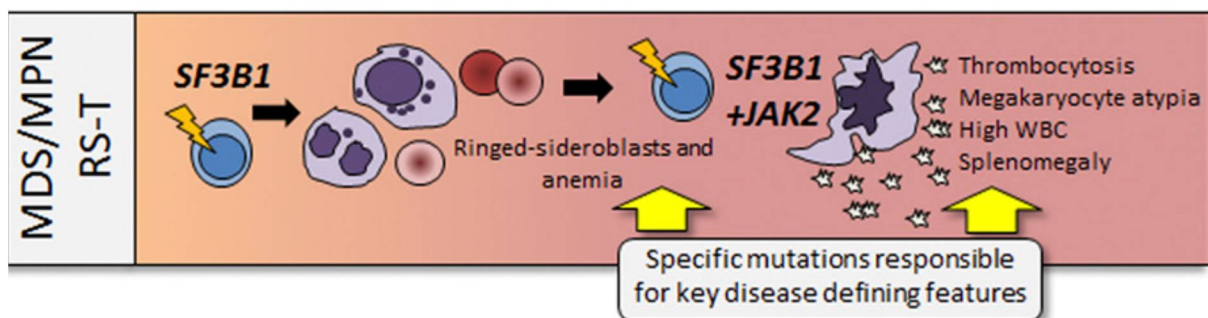


Figure 4 : L'architecture clonale et moléculaires du MDS/MPN-RS-T(11)

III. Diagnostic du SMD/MPN-RS-T

1. Présentation clinique :(1,2,34–36)

Les manifestations cliniques sont vagues et varient considérablement ce qui rend le diagnostic précoce très difficile, ce qui explique le délai diagnostique qui est parfois lent. Dans notre série le délai diagnostique médian était de 5 mois

La principale présentation clinique est le syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse, asthénie et tachycardie) parfois associée à des manifestations liées à la thrombocytose : responsable de symptômes comme l'érythromélagie, céphalées et les ischémies digitales

On distingue deux types de thrombose, la thrombose veineuse : TVP ou Embolie pulmonaire et la thrombose artérielle syndrome coronarien aigu l'accident vasculaire cérébral et l'ischémie aiguë des membres inférieurs.

Le syndrome tumoral peut également être présent et se manifeste par une splénomégalie, hépatomégalie.

Des événements thrombotiques dus à la thrombocytose : responsable de symptômes comme l'érythromélagie, céphalées et les ischémies digitales.

On distingue deux types de thrombose, la thrombose veineuse : TVP ou Embolie pulmonaire

Et la thrombose artérielle syndrome coronarien aigu l'accident vasculaire cérébral et l'ischémie aiguë des membres inférieurs

Durant notre étude, nous avons constaté que l'élément clinique dominant est le syndrome anémique fait d'une asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, vertige

2. Bilan paraclinique :

Le diagnostic repose essentiellement sur la cytologie sanguine et médullaire (l'hémogramme, myélogramme, et la coloration de Perls) et ainsi sur l'étude cytogénétique et la biologie moléculaire.

2.1. Hémogramme :

C'est un examen qui permet l'exploration des trois lignées sanguines.

Le sang périphérique montre généralement une anémie macrocytaire normochrome ou normocytaire. Les blastes circulants sont absents ou rares (représentant moins de 1 % des cellules). La thrombocytose ($\text{sup } 450 \times 10^9/\text{L}$) est l'une des caractéristiques déterminantes. Les plaquettes présentent souvent une anisocytose, allant de formes minuscules à des plaquettes atypiques de grande taille ou géantes, mais elles sont peu fréquentes. La numération des globules blancs est généralement normale, bien qu'une élévation limite de la numération des globules blancs puisse se produire. (2)

Dans notre série tous nos patients avaient une anémie normo ou macrocytaire associée à une thrombocytose.

Le taux moyen d'hémoglobine de nos patients est de 7.1 avec des extrêmes allant de 5,5 à 9 ; ce taux est inférieur à ceux retrouvés par M.Meggendorfer et Al. Et dans la littérature qui est de 9,9 (14)

- **Le taux de réticulocytes :**

Ce taux permet de préciser le caractère régénératif ou arégénératif de l'anémie.

Nos patients ont une anémie arégénérative L'anémie est arégénératif dans le SMD/MPN-RS-T

2.2. Le frottis sanguin :

Il permet une exploration qualitative des différentes lignées myéloïdes. La mise en évidence des anomalies qualitatives sanguine exige la réalisation d'un frottis et une coloration de type May-grunwlad-Giemsa de bonne qualité. (37,38)

- **Les signes dyserythroïèse**

Plusieurs types d'anomalies peuvent être retrouvées :

- *Anisochromie : c'est la présence des hématies de colorations variable, on peut même retrouve la coexistence d'hématies normochromes et hypochromes*
- *Macrocytose : c'est la présence d'hématies de taille anormalement importante se traduisant à la numération par un volume globulaire moyen VGM > 100fl*
- *Anisocytose : se définit par la une différence de tailles entre les différentes hématies*
- *Poikilocytose : c'est la présence d'hématies de formes différentes*

- **Les signes de dysmégacaryopoïèse**

Plusieurs types d'anomalies sont retrouvées :

. Les plaquettes présentent souvent une anisocytose, allant de formes minuscules à des plaquettes atypiques de grande taille ou géantes, mais elles sont peu fréquentes(2)

2.3. Le myélogramme :

L'analyse cytologique médullaire permet dans la majorité des cas de poser le diagnostic, de classer la pathologie et ainsi d'évaluer le pronostic. Donc elle est indispensable en cas de suspicion de SMD/MPN-RS-T.

La moelle osseuse présente une érythropoïèse accrue due à une prolifération érythroïde inefficace, avec des caractéristiques mégaloïdes et/ou d'autres caractéristiques dysérythropoïétiques des précurseurs érythroïdes associées à plus de 15 % de sidéroblastes en couronnes présents lors de la coloration au bleu de Perls. Une dysplasie multilinéaire, similaire à celle observée dans le SMD-RS et une dysplasie multilinéaire, se produit dans certains cas, les mégacaryocytes sont augmentés et présentent généralement des caractéristiques morphologiques similaires à celles observées dans le MPN BCR-ABL1-négatif. (1,2,18)

L'étude médullaire retrouve dans notre série de cas une moelle riche et érythroblastique, les mégacaryocytes sont nombreux et souvent dystrophiques, géant avec un noyau hyperlobé présentant de profondes lobulations

On observe des signes majeurs de dysérythropoïèse ces anomalies suggèrent la présence de sideroblastes en couronnes qu'on a confirmé par la coloration de Perls

La lignée granuleuse est équilibrée sans excès de formes immatures

2.4. Biopsie ostéo-médullaire :(39)

L'analyse histologique de la moelle osseuse est utile lors d'une fibrose médullaire ou une moelle pauvre. Elle rapporte plusieurs renseignements complémentaires à celles rapportées par l'étude cytologique, et nous facilite

d'étudier avec précision les modifications morphologiques signant une myélodysplasie.

Elle permet ainsi :

- Une meilleure appréciation de la cellularité
- Le diagnostic formel de la fibrose

2.5. L'étude cytogénétique :

L'étude cytogénétique a pris ces dernières années une place majeure dans l'évaluation du pronostic et le choix thérapeutique

Le caryotype est souvent normal, cependant des anomalies caryotypiques peuvent être observées chez 5% à 20% des patients notamment del(7q) (q12q21), del (11) (q23), +8-Y, -7, del 12p (1,1-1,3) (34).

Le caryotype a été réalisé chez tous les patients ; il est revenu sans anomalies chez tous nos patients ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans la littérature

2.6. Biologie moléculaire :

Les techniques d'analyse du génome, ont permis une meilleure reconnaissance des anomalies génétiques dans les SMD (l'analyse du profil d'expression génique et des profils de méthylation génique, méthodes d'ARN interférence, single nucleotide polymorphism array [SNP- array], le séquençage haut débit).

Actuellement, ces techniques sont réalisées dans le cadre du diagnostic, pronostic et de la recherche, vu qu'elles permettent une résolution plus fine que la cytogénétique (20 Kb vs 1 Mb)(40).

Génétiquement, les mutations SF3B1 peuvent être observées chez ~80% des patients atteints de SMD/MPN-RS-T. Parmi les autres mutations génétiques courantes rencontrées chez les patients atteints de SMD/MPN-RS-T, on peut citer JAK2 V617F (~50%), TET2 (~50%), ASXL1 (~20%), DNMT3A (~15%) et SETBP1 (~10%)(41,42) .

Dans notre serie : La recherche de la mutation JAK2V716F a été effectué chez 4 patients et elle revenue positive chez 3 patients

La recherche de la mutation SF3B1 n'a pas été réalise

IV. Classification des MDS/MPN

L'identification des critères de diagnostic et les sous-groupes de syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs ayant des caractéristiques cliniques biologique et pronostiques communes ont été les principaux objectifs des classifications successives (FAB 1982, OMS 2001-2008-2016)

1. Franco-americano-britannique (FAB) : (104)

Cette classification a été formulée par le groupe FAB en 1982. Elle purement base sur la morphologie et ses différentes catégories diagnostiques se distinguent par le décompte de différente population sanguines et médullaire

Elle est basée sur les critères cytologiques suivants :

- Les signes de dysplasie
- Le taux de sideroblastes en couronnes
- Le nombre de blastes sanguin et médullaire
- Les monocytes circulants

Elle définit 5 sous types, différant par leurs médianes de survie et leurs taux de transformation en leucémie aigue

- L'anémie réfractaire
- L'anémie sidéroblastique idiopathique acquise
- L'anémie réfractaire avec excès de blastes
- L'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
- La leucémie myélomonocytaire chronique

2. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS)

2001 : (1)

En 2001 l'OMS a élaboré une nouvelle classification, introduisant de nouveaux paramètres, principalement l'analyse cytogénétique, ce qui a permis une meilleure définition pronostique de chaque catégorie en précisant :

- *Le nombre de lignée myéloïdes dysplasiques*
- *Le pourcentage de blastes médullaires et sanguins* : les SMD sont définies par un nombre de blastes inférieur à 20% dans le sang et la moelle. Et s'il est supérieur à 20% définit une leucémie aigüe. Le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation a été supprimé, le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes a été divisé en 2 types 1 et 2, définis respectivement par 5 à 9% et 10 à 19% de blastes médullaires
- *La monocytose sanguine* : la leucémie myélo-monocytaire chronique est classée dans le nouveau groupe des syndromes frontières myélodysplasiques /myéloprolifératifs
- Grâce à la cytogénétique, cette classification a ajouté un nouveau sous-groupe, le syndrome myélodysplasique 5q-

3. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS)

2008 : (43)

La classification OMS 2008 permet une définition précise des différentes entités créées en 2001 cette classification distingue sept classes :

- Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée (CRDU).
- Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée (CRDM).
- Cytopénie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1).

- Cytopénie réfractaire avec excès de blastes types 2 (AREB2).
- Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS).
- Syndrome myélodysplasique avec syndrome 5q- .
- Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I) .

La catégorie du syndrome myélodysplasique (SMD)/MPN a été introduite dans la troisième édition pour inclure les néoplasmes myéloïdes présentant des caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques qui chevauchent le SMD et le MPN. Et l'anémie réfractaire avec sideroblastes en couronnes associée à une thrombocytose marquée (RARS-T) a été classée comme une entité provisoire au sein du groupe inclassable SMD/MPN

4. Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 :(9)

.La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes a été mise à jour pour la dernière fois en 2008. Depuis lors, de nombreuses avancées ont été réalisées dans l'identification de biomarqueurs uniques associés à certains néoplasmes myéloïdes et leucémies aiguës, en grande partie grâce à l'analyse de l'expression des gènes et au séquençage de la prochaine génération, qui peuvent améliorer considérablement les critères de diagnostic ainsi que la pertinence pronostique des entités actuellement incluses dans la classification de l'OMS et qui suggèrent également de nouvelles entités qui devraient être ajoutées.

Les principaux critères impliqués :

- Nombre de lignées dysplasiques.
- Taux de blastes sanguines et médullaires.

- Pourcentage de sidéroblastes en couronne [Ring Sideroblasts (RS)] : significatif si $\geq 15\%$ ou $\geq 5\%$ si mutation SF3B1 présente

Sur la base des preuves scientifiques accumulées, l'anémie réfractaire avec sideroblastes en couronnes associée à une thrombocytose marquée (RARS-T), a été acceptée comme une entité à part entière, désormais appelée SMD/MPN avec sideroblastes en couronnes et thrombocytose dans la révision de 2016.

Annexe (blood. 2016 ; 127(20):2391-2405)

- Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
- Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), BCR-ABL12
- Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
- MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)
- MDS/MPN, unclassifiable

V. Scores pronostiques et critères de réponses

Au cours du SMD/MPN-RS-T il est nécessaire d'évaluer le pronostic des patients avant la prise d'une décision thérapeutique mais étant donné que le SMD/MPN-RS-T viens d'être défini comme une entité des SMD/MPN, il n'existe aucun score officiel pour évaluer cette maladie. Les scores pronostique et les critères de réponse sont extrapolés à partir de maladies similaires.

Les SMD/MPN-RS-T sont souvent classées dans le groupe a faible risque, et ce qu'on a retrouvé chez nos patients

1. International prognosis scoring system IPSS: (3)

L'IPSS a été établit par un groupe de travail international en 1997, et été considéré comme un outil pour la stratification des risques et la prise en charge thérapeutiques recommandées. Il prend en compte 3 variables :

- Nombre de cytopénies
- Pourcentage de blastes
- Cytogénétique qui a une grande valeur pronostique ; trois groupes ont été déterminés :

- **Groupe a risque favorable** : dans le cas d'un caryotype normale, d'une Del (5q-) isolée, d'une Del (20q-) isolée ou encore de la perte du chromosome Y.

- **Groupe a risque intermédiaire** : autre anomalies génétiques retrouvées

- **Groupe a risque défavorable** : dans le cadre d'un caryotype complexe (plus de 3 anomalies retrouvées) et les anomalies du chromosome 7.

L'IPSS sépare les patients en 2 grandes catégories :

- **SMD à faible risque** : patients avec un IPSS faible ou intermédiaire 1

- **SMD à haut risque** : Les patients avec un IPSS intermédiaire 2 ou élevé

2. IPSS révisé : (44)

L'international Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) a été établi en 2012(ref) pour remédier à la sous-estimation du risque pour les SMD de faible risque, ce score est plus adapté par les cliniciens, car :

- Il permet une stratification plus précise du risque sans données supplémentaires par rapport à l'IPSS
- L'inclusion de plusieurs anomalies cytogénétiques stratifiées en 5 groupes contrairement à l'IPSS qui ne comprend que 3 groupes de risque
- Il prend en compte la profondeur des cytopénies

Ce score définit le risque chez les patients en fonction des 5 paramètres :

- Le score cytogénétique révisé
- Le pourcentage de blastes médullaires
- Le taux d'hémoglobine
- Le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)
- Le taux de plaquettes (PQ)

3. WPSS : (45)

Le score WPSS présente un score dynamique qui permet l'évaluation pronostique au moment du diagnostic, puis tout au long de l'évolution de la pathologie, contrairement à l'IPSS qui ne permet de déterminer l'évolution de la maladie qu'à partir du moment où le diagnostic a été posé

Ce score utilise l'IPSS et la notion de besoins transfusionnels, donc il est basé sur la classification de l'OMS, sur les anomalies cytogénétiques ainsi que sur la présence d'une anémie qui nécessitent des supports transfusionnels réguliers. De même une étude a démontré que la dépendance transfusionnelle était un facteur pronostic très important.

VI. Complication (18,34,36)

L'aggravation de l'anémie, de la thrombocytose et le risque de transformation en LAM sont les principaux modes d'évolution de la SMD/MPN-RS-T

Les complications de SMD/MPN-RS-T dépendent de la profondeur de

L'anémie représente un facteur de risque très important vu l'Age élevé des patients l'anémie est souvent mal toléré et expose à plusieurs risques : décompensation des pathologies associées notamment cardiovasculaires l'hémochromatose est la conséquence des transfusions itératives qui nécessitent le recours aux chélateurs de fer, risque d'allo-immunisation liées aux transfusions répétées et ainsi au risque de contamination virale nécessitant une vaccination contre l'hépatite B

La thrombocytose : lorsque le taux de plaquettes est supérieur à 450 000/mm³ il existe un risque très important de thrombose ou de caillots par formation d'agrégats plaquettaires pouvant toucher le réseau artériel ou veineux et l'ensemble des territoires : hépatique, portal, splénique, mésentérique, pulmonaire, coronaire ou cérébral.

La leucocytose, monocytose : le taux des leucocytes est supérieur à 10 000/mm³, et témoigne du caractère prolifératif de la pathologie mais reste très rare environ 5% dans la littérature (13)

La leucémie aigüe myéloïde : le risque de transformation leucémique et faible : 1.8% si on le compare avec le taux de transformation pour ET et celui des MDS-RS

VII. Evolution

Le suivi régulier de nos malades a permis de valuer leur évolution clinique, leur dépendance transfusionnelle ainsi que leur qualité de vie :

Trois de nos patients ont vu leur qualité de vie s'améliorer, deux d'entre eux sont actuellement en indépendance transfusionnelle alors qu'un patient est toujours sous traitement transfusionnelle à raison de 2 CCG/3 semaines

un de nos malades est décédé suite à un choc septique (nb=4), ce taux est légèrement inférieur par rapport à celui retrouvé par J.M.Raya et Al où le pourcentage de décès était de 30%

VIII. Traitement

Étant donné que, jusqu'à récemment, le MDS/MPN-RS-T était considéré comme une entité provisoire dans les syndromes MDS/MPN, il n'existe aucune recommandation officielle pour la gestion de cette maladie. Les stratégies de gestion actuelles, y compris les critères de réponse, sont extrapolées à partir de maladies similaires telles que le SMD-RS à faible risque et le MPN (ET). Le traitement vise donc à répondre aux problèmes symptomatiques, notamment l'anémie, la thrombocytose et la splénomégalie.

1. La thérapie transfusionnelle :

Représente la base du traitement symptomatique. La thérapie transfusionnelle reste très souvent employée, parfois pendant des années, principalement en cas d'échec thérapeutique notamment les ASE,

Les recommandations transfusionnelles proposées en France par l'agence nationale de sécurité du médicaments (ANSM) ne diffèrent pas de celles des anémies chroniques en général : il est recommandé de transfuser au-dessous de 7g/dl ou à un taux plus élevé en cas de comorbidités ou de retentissement clinique justifiant le maintien de ce taux, l'apport répété de fer par les transfusions augmente le risque de surcharge martiale et nécessite donc l'ajout des chélateurs de fer à partir de 20 culots Globulaire ou si la ferritine atteint 1000ng/ml . (46)

Les patients ont le plus souvent un taux d'Hb à moins de 10g/dl, ce qui entraîne une diminution de leur qualité de vie il a de plus été montré que l'anémie chronique entraîne une détérioration progressive de la fonction myocardique

2. La thérapie par chélation de fer :

En général, les patients atteints de MDS/MPN-RS-T ont une évolution indolente de la maladie en raison de profils de risque moléculaire et cytogénétique favorables.(18,47,48)

Comme nous l'avons déjà dit, l'anémie reste une cause importante de morbidité, l'hémochromatose secondaire (surcharge en fer) étant une complication majeure.

Plusieurs chélateurs du fer sont actuellement disponibles pour le traitement de la surcharge en fer par transfusion dans les néoplasmes myéloïdes avec SDR, notamment des agents parentéraux (déféroxamine) et oraux (déférasirox et déféripone).

Cependant, tous ces agents sont associés à des effets indésirables graves potentiels, ce qui nécessite une évaluation minutieuse des risques et des avantages avant leur mise en œuvre.(49)

Le déférasirox a été associé à une élévation de la créatinine sérique (36 %), à une cytolysse hépatique (2 %) et à des effets indésirables gastro-intestinaux (GI) tels que nausées et diarrhées (8,8 %).⁶⁰ La déféripone a été associée à des effets indésirables GI (33 %) et à l'agranulocytose (1 %), tandis que la déféroxamine, généralement utilisée chez les enfants atteints d'anémie hémolytique congénitale, a été associée à la surdité (32. 8 %), un retard de croissance (70 %) et des effets secondaires visuels (9,9 %).(50)

Les résultats ont montré que les niveaux de ferritine sérique aient diminué avec le traitement au déférasirox, en même temps qu'une survie sans événement plus élevée, il n'y avait pas de différence démontrée dans la SG, peut-être un

artefact de l'arrêt prématuré de l'étude et du traitement subséquent par chélation du fer.(51)

•Les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent d'envisager l'administration quotidienne de déféroxamine par voie sous-cutanée ou de déférasirox par voie orale chez les patients atteints d'un SMD à risque faible ou intermédiaire de type IPSS, dont le taux de ferritine sérique est supérieur à 2 500 ng/mL, ou chez ceux qui ont reçu ou prévoient de recevoir plus de 20 CGR (52)

3. Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) :

L'érythropoïétine (EPO) est le traitement de première intention pour les patients ayant un SMD de faible risque avec une anémie significative

Les ASE améliorent la survie chez les répondeurs en corrigeant leur anémie et ainsi diminuant leur dépendance transfusionnelle : que les patients atteints de SMD/MPN-RS-T traités par l'ASE ont eu un taux de réponse érythroïde de 45 %, le faible niveau d'EPO endogène (≤ 44 UI/l) étant le meilleur et le seul facteur prédictif de la réponse.(53)

Il existe des différences cliniques et biologiques distinctes entre les patients atteints de SMD-RS et de MDS/MPN-RS-T, telles que la présence d'une thrombocytose, un degré plus élevé de fibrose BM et un risque plus élevé de développer une thrombose artérielle et veineuse dans ce dernier groupe selon Broseus et al., Patnaik et al. Bien que controversé, il existe des preuves soutenant un risque accru d'événements vasculaires et de thrombose avec l'utilisation d'ASE chez les patients atteints de SMD selon Steurer et al. et Niazzy et al. Cela soulève la question de savoir si l'utilisation d'ASE peut aggraver un risque de thrombose déjà élevé chez les patients atteints de MDS/MPN-RS-T.

trois patients ont développé des événements vasculaires (thrombose veineuse, infarctus splénique et accident vasculaire cérébral ischémique) malgré un traitement à l'aspirine à faible dose.(54)

4. Antiagrégants plaquettaires :

Une étude faite par Patnaik et Al. a démontré que les patients à faible risque atteints de MDS/MPN-RS-T bénéficient d'un traitement à faible dose d'aspirine (81-100 mg), avec une réduction du risque de thrombose artérielle et une réduction significative des symptômes microvasculaires/ vasomoteurs.(55) Des données récentes suggèrent un bénéfice supplémentaire pour la prise d'aspirine deux fois par jour chez les patients atteints d'ET, une découverte qui doit être explorée dans le cadre du MDS/MPN-RS-T.(56)

D'autres agents antiplaquettaires tels que le clopidogrel, le prasugrel et le ticagrelor sont envisageable dans le cadre de la résistance à l'aspirine, de l'hypersensibilité à l'aspirine ou de la nécessité d'une double thérapie antiplaquettaire(18)

5. Agents hypométhylateurs (HMA) :

Dans les néoplasmes myéloïdes avec RS, l'utilisation d'agents hypométhylateurs (HMA) tels que la 5-azacitidine (AZA) ou la décitabine (DAC) est peu fréquente dans le cadre de la mise en place initiale en raison d'un profil de risque favorable et d'un risque plus faible d'évolution clonale.

Cependant, chez les patients réfractaires ou intolérants à l'ASE, ou ceux qui développent des signes de progression de la maladie comme le montre l'augmentation du pourcentage de blastes de la BM, ou l'acquisition d'anomalies

cytogénétiques ou moléculaires supplémentaires, un traitement à l'HMA peut être envisagé. (57)

6. La thérapie cytoréductrice :

L'apport de la thérapie cytoréductrice dans les MDS/MPN-RS-T est incertain et son utilisation pourrait exacerber l'anémie, qui est la complication la plus fréquente de la maladie dans les MDS/MPN-RS-T. Il est recommandé d'éviter donc l'utilisation de médicaments cytoréducteurs chez les patients anémiques, à moins que la présence de multiples facteurs de risque de thrombose ne nous y contraigne(58).

Le médicament de choix, si une thérapie cytoréductrice est indiquée, est l'hydroxyurée, qui a été le pilier de la thérapie cytoréductrice, avec des données randomisées chez les patients atteints d'ET démontrant une réduction significative des événements thrombotiques.

Dans une étude randomisée, après 27 mois de suivi, des événements thrombotiques ont été observés chez 3,6 % des patients atteints d'ET sous hydroxyurée et chez 24 % des patients du groupe témoin (59).

Les autres agents cytoréducteurs que nous considérons dans le cadre de l'échec, du caractère réfractaire ou de l'intolérance à l'hydroxyurée sont notamment le lénalidomide, l'interféron alpha ou le busulfan. (58) Deux études récentes de l'INF- α pégylé en PV et ET ont fait état de rémissions hématologiques de \approx 80 % accompagnées d'une diminution de la charge de l'allèle JAK2V617F (taux de rémission moléculaire complète de 5 à 10 %). (60,61) Dans l'une des deux études, 77 cas étaient évaluables après un suivi médian de 21 mois et 76 % et 70 % des patients atteints d'ET ou de PV,

respectivement, ont obtenu une rémission hématologique complète, principalement au cours des 3 premiers mois ; des effets secondaires ont été enregistrés chez 96 % des patients et 22 % avaient interrompu le traitement(61).

Une petite étude du busulfan chez 36 patients atteints d'ET a démontré l'innocuité et l'efficacité de l'agent, sans augmentation des taux de LT.90 Dans le cadre d'une thrombocytose extrême, le diagnostic de la maladie de von Willebrand acquise doit être évalué, en utilisant l'activité du cofacteur de la ristocétine et l'analyse des multimère du facteur de von Willebrand.(58)

Les patients atteints présentent une amélioration des paramètres hémorragiques après une réduction du nombre de plaquettes grâce à des agents cytoréducteurs.

Un de nos patients a été mis sous traitement cytoréducteur par hydroxyurée à la dose de 500mg/j Ce qui a permis une réduction de la thrombocytose à moins de 450000/mm³ sans aggravation de l'anémie. Actuellement, l'hydroxyurée est bien tolérée avec une bonne qualité de vie.

LENALIDOMIDE :

Le lénalidomide est un agent immunomodulateur qui a une activité préférentielle chez les patients atteints de SMD avec del (5q) isolé en induisant la dégradation de la caséine kinase 1A1 (CK1a) de manière dépendante du cérébron (CRBN), qui affecte préférentiellement les cellules del (5q) en raison de l'haploinsuffisance de CK1a.(62)

Dans un essai clinique pivot de phase 3, randomisé et contrôlé par placebo, il a été démontré que la lénalidomide diminue le besoin de transfusion de globules rouges (indépendance transfusionnelle des globules rouges [TI] _ 8

semaines) chez les patients atteints de SMD non del (5q) à faible risque de SPI (26,9 contre 2,5 %, $P < 0,001$).⁽⁶³⁾ Il y a eu une réponse préférentielle significative parmi les patients atteints de MDS avec SDR, bien que seulement 7,5 % des patients aient reçu un diagnostic de SRR.⁴⁰ Le temps médian avant l'apparition de la réponse était de 10,1 semaines, 90 % des patients ayant obtenu une réponse érythrocytaire pendant au moins 8 semaines. Dans une analyse multivariée, la faible charge transfusionnelle de globules rouges (< 4 unités/28 jours) et l'utilisation préalable d'ASE avant l'inclusion dans l'étude se sont révélées être des indicateurs pronostiques indépendants de l'obtention d'une réponse érythroïde. Il est intéressant de noter que bien qu'un taux sérique d'EPO ne dépassant pas 500 mU/mL ait été un facteur pronostique significatif pour l'obtention d'une réponse érythrocytaire en 8 semaines ou plus dans une analyse univariée, il n'a pas été significatif dans un modèle multivarié.

Les effets indésirables significatifs liés au traitement comprenaient la neutropénie, la thrombocytopénie, la diarrhée, l'infection et l'hémorragie. ⁽⁶³⁾ ce qui a été le cas pour l'un de nos patients qui a été mis sous lénalidomide 10mg/j et a vu sa thrombocytose diminué et a aggravé son anémie et a développé une neutropénie sévère causant son décès

L'adjonction de lénalidomide à l'ASE peut avoir un effet synergique, même chez les patients qui sont réfractaires ou non éligibles à un traitement par ASE. Une étude européenne de phase III a randomisé 131 patients atteints de MDS (RARS39,7%, RCMDRS25,4%) non del (5q) dépendant de la transfusion de globules rouges, réfractaires à l'ASE et à faible risque, pour qu'ils reçoivent du lénalidomide seul à raison de *10 mg par jour pendant 21 jours toutes les 4 semaines, ou du lénalidomide selon le même schéma posologique avec de*

l'EPO b à 60 000 U par semaine. Dans une analyse en intention de traiter (ITT), des taux plus élevés de réponse érythroïde (39,4 contre 23,1 %, P5.044) ont été observés dans le bras combiné par rapport à la lénalidomide seule. Des études corrélatives ont démontré que les niveaux de base d'EPO et le polymorphisme G dans le gène CRBN étaient faibles comme prédicteurs de la réponse.(65)

Ces résultats ont été confirmés aux États-Unis par l'essai E2905 de l'Eastern Cooperative Group, qui a randomisé les patients atteints de MDS à risque faible ou intermédiaire de SIPS-1 réfractaire à l'ASE en leur donnant soit du lénalidomide (10 mg/j pendant 21 jours toutes les 4 semaines) plus de l'EA (60 000 Uperweek), soit du lénalidomide seul, et a constaté un taux plus élevé de réponse érythroïde majeure définie par l'IWG en 2006 dans le premier groupe (25,6 contre 9,9 %, P5.015).(66)

Ces études mettent en évidence la possibilité de surmonter la résistance aux ASE par l'ajout de lénalidomide chez une proportion importante de patients.

Des séries de cas rétrospectives ont démontré des réponses érythroïdes au lénalidomide tant chez les MDS-RS que chez les MDS/MPN-RS-T dépendantes de la transfusion.(67,68) Dans une cohorte de la Mayo Clinic annotée cliniquement et moléculairement de 357 patients atteints de MDS, les patients atteints de SF3B1mt étaient plus susceptibles de répondre au lénalidomide que les patients atteints de SF3B1 de type sauvage (56 contre 27%, P5.04).(69) Parmi les patients atteints de SMD non-TD, l'utilisation du lénalidomide n'a pas amélioré la survie générale, ce qui suggère que le bénéfice du médicament se limite à l'amélioration de l'anémie sans effet global sur la modification de la maladie.(70)

7. Inhibiteurs de la télomérase :

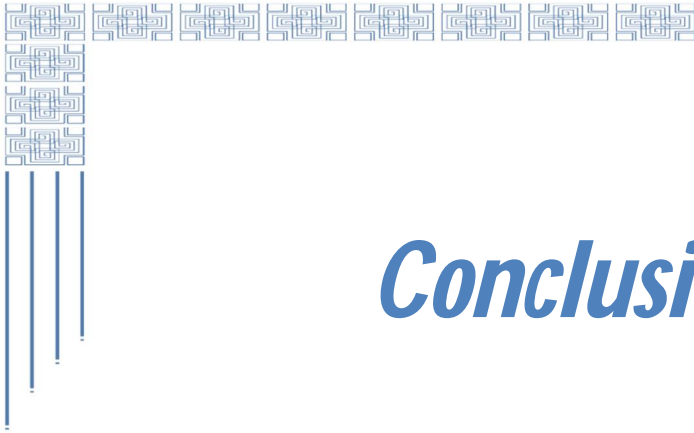
L'Imetelstat est un oligonucléotide conjugué à des lipides qui cible la matrice d'ARN de la télomérase humaine, la transcriptase inverse. Les données initiales à la dose de 9,4 mg/kg toutes les 3 semaines ont montré une CR chez 38% des patients atteints de myélofibrose avec des mutations de l'épissage telles que SF3B1 ou U2AF1. (71)

Les effets indésirables comprenaient une thrombocytopénie de grade 4 (18 %), une neutropénie de grade 4 (12 %), une anémie de grade 3 (30 %) et une élévation de grade 1 ou 2 des taux de bilirubine totale (12 %), de phosphatase alcaline (21 %) et d'aspartate aminotransférase (27 %).

Compte tenu de la présence de SF3B1 dans les anémies réfractaires avec ou sans sideroblastes en couronnes, une évaluation a été réalisée chez 9 patients (72). La dose a été modifiée à 7,4 mg/kg toutes les 4 semaines pour compenser le risque de cytopénie. L'amélioration hématologique s'est produite chez 4 patients à une médiane de 11 semaines (9-14) et a duré pendant une médiane de 28 semaines (9-37).

Un patient a vu sa leucocytose et sa thrombocytose disparaître et un patient a vu sa rate diminuer de plus de 50 %.

Les quatre patients qui ont répondu à l'appel étaient tous des patients mutés SF3B1 sur un total de 7 patients mutés. Les cytopénies étaient plus importantes, mais aucune n'a duré plus de 4 semaines et toutes étaient réversibles. L'évaluation de l'imetelstat dans le SMD est en cours, mais des études supplémentaires dans ce sous-ensemble sont nécessaires.



Conclusion



Le syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (MDS/MPN) constitue une hémopathie clonale maligne de la cellule souche hématopoïétique, il est caractérisé par un caractère hybride composé d'une hématopoïèse inefficace aboutissant à une cytopénie périphérique et une dysplasie médullaire associée à une prolifération accrue d'une ou de plusieurs lignées hématopoïétiques dans la moelle osseuse (MO), produisant une cytose du sang périphérique (le plus souvent une thrombocytose et une leucocytose) . Ils sont appelés également les états pré-leucémiques.

Le MDS/MPN-RS-T est une entité nouvelle, très rare, le plus souvent chez l'adulte au-delà de 69ans. Il est découvert souvent devant un tableau d'anémie ou fortuitement devant l'existence d'une ou plusieurs cytoses lors d'un bilan systématique. Le diagnostic repose sur une analyse cytologique spécialisée avec coloration de Perls et des études cytogénétique, moléculaire et phénotypique. Les recherches des mutations de SF3B1 et des gènes des SMP BCR-ABL négatifs (JAK2, MPL, CALR) sont nécessaires au diagnostic. L'association de ces deux types de mutations confirme le caractère hybride MDS/MPN de cette nouvelle entité pour laquelle les données sur les traitements sont peu nombreuses

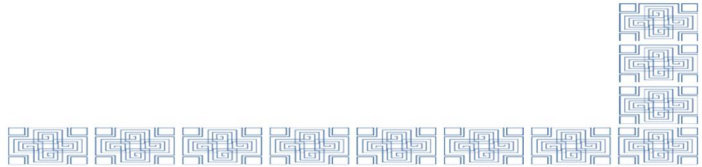
Notre travail consiste en une étude rétrospective de type descriptive, réalisée à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, portant sur 4 patients dont le diagnostic a été posé entre 2009 et 2020. L'âge moyen est de 69ans. Le sexe ratio est de 1. Le syndrome anémique représente l'élément clinique dominant. L'hémogramme est revenu anormal chez tous les patients et présentaient une anémie associée à une thrombocytose, 2 de nos patients avaient une leucocytose. Le diagnostic a été retenu sur les critères diagnostiques OMS 2016

Les approches thérapeutiques s'inspirent largement de celles du MDS-RS et des stratégies cytoréductrices des MPN. De récentes études montrent les bénéfices du lénalidomide. L'avènement des thérapies ciblées a rendu possible l'utilisation des inhibiteurs de JAK2 chez les patients avec des symptômes prolifératifs mais aussi des inhibiteurs du spliceosome. Ces derniers devraient faire leur apparition dans de prochains essais cliniques.

Notre étude met ainsi en exergue l'intérêt de la réalisation d'une étude moléculaire au diagnostic et au suivi d'un MDS/MPN-RS-T, afin de détecter les mutations initiatrices et d'éventuelles anomalies acquises au cours de l'évolution de la maladie à des fins pronostiques mais aussi thérapeutiques.



Résumés



RESUME

Titre : Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs avec des sidéroblastes en couronne et thrombocytose (à propos de 4 cas)

Auteur : Mehdi Farina.

Mots clés : SMD/MPN-RS-T, JAK2V617F, SF3B1

Introduction : Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs avec des sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/MPN-RS-T), sont des affections clonales malignes de la cellule souche hématopoïétique, caractérisés par une myélodysplasie et une hématopoïèse inefficace associées à une prolifération accrue d'une ou plusieurs lignées hématopoïétiques produisant une cytose le plus souvent une thrombocytose. L'évolution se fait rarement vers la leucémie aigüe myéloïde.

Patients et méthodes : c'est une étude rétrospective descriptive, réalisée à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, portant sur 4 patients dont le diagnostic a été posé entre 2009 et 2020.

Résultats : L'âge moyen est de 69 ans. Le sexe ratio est de 1. Le syndrome anémique représente l'élément clinique dominant. L'hémogramme est revenu anormal chez tous les patients, qui présentaient une anémie associée à une thrombocytose, 2 de nos patients avaient une leucocytose. Le diagnostic a été retenu sur les critères diagnostiques OMS 2016. L'International Prognostic Scoring System (IPSS) et le Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) ont été utilisés et considèrent que le SMD/MPN-RS-T comme étant un SMD de faible risque. 1 de nos patients est décédé, aucun par transformation leucémique. 3 nos patients ont été transfusés et ont été sous chélateur de fer. L'érythropoïétine a été prescrite pour tous les patients, l'azacitidine a été administrée chez 1 patient ; la lenidomide a été administrée chez 2 patients

Discussion : Les auteurs discutent l'intérêt d'un diagnostic précis et complet et d'un score adapté pour le SMD/MPN-RS-T afin de mieux évaluer le pronostic et de prendre une décision thérapeutique adéquate.

ABSTRACT

Title: Myelodysplastic/myeloproliferative syndromes with crown sideroblasts and thrombocytosis (about 4 cases)

Author: Mehdi Farina.

Keywords: MDS/MPN-RS-T, JAK2V617F, SF3B1

Introduction : Myelodysplastic/myeloproliferative syndromes with crown sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T), are clonal malignancies of the hematopoietic stem cell, characterized by myelodysplasia and ineffective hematopoiesis associated with increased proliferation of one or more hematopoietic lineages resulting in cytosis, most commonly thrombocytosis. Progression to acute myeloid leukemia rarely occurs.

Patients and methods: this is a descriptive retrospective study, carried out at the Mohamed V military training hospital in Rabat, on 4 patients diagnosed between 2009 and 2020.

Results: The median age is 69 years. The sex ratio is 1, with anemic syndrome being the dominant clinical feature. The blood count returned abnormal in all patients, which had anemia associated with thrombocytosis, 2 patients had leukocytosis. The diagnosis was based on WHO 2016 diagnostic criteria. The International Prognostic Scoring System (IPSS) and the Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) were used and considered the MDS/MPN-RS-T to be a low-risk MDS. 1 of our patients died, none by leukemic transformation. All of our patients were transfused and were on iron chelators. Erythropoietin was prescribed to all our patients, azacitidine was administered to 1 patient ; lenidomide was administered to 2 patients.

Discussion: The authors discuss the value of an accurate and complete diagnosis and an adapted score for MDS/MPN-RS-T in order to better assess the prognosis and make an appropriate therapeutic decision.

ملخص

العنوان: متلازمات خلل التنسج النخاعي/التكاثر النقوي مع أرومات حديدية بشكل تاج وفرط الصفائح (بصدد 4 حالات)

المؤلف: المهدي فرينة

كلمات البحث: متلازمة خلل النسيج النخاعي/التكاثر النقوي، SF3B1، JAK2V617F .

مقدمة: متلازمات خلل النسيج النخاعي/ التكاثر النقوي مع أرومات حديدية بشكل تاج مع فرط في الصفائح هي أمراض نسيلة خبيثة في الخلايا الجذعية المكونة للدم، حيث تتميز بنشأة غير فعالة للدم و خلل للنسيج النخاعي مرتبطان بزيادة تكاثر سلالة مكونة للدم أو أكثر، و غالبا ما تكون فرطا في الصفائح. نادراً ما يحدث تطور لسرطان الدم النخاعي الحاد.

المرضى و الأساليب : هذه دراسة استعادية وصفية ، أجريت في مستشفى العسكري محمد الخامس للتدريب بالرباط ، شملت 4 مرضى تم تشخيصهم بين عامي 2009 و 2020.

النتائج : كان متوسط العمر 69 سنة . وكانت نسبة الجنس 1 . تمثل متلازمة فقر الدم العنصرالسريري السائد. عاد تعداد الدم غير طبيعي عند جميع المرضى ،حيث كان كلهم مصابون بفقر الدم و بفرط الصفائح و 2 يعانون من فرط الكريات البيضاء. تم التشخيص وفقا لمعايير تصنيف المنظمة العالمية للصحة .وجد النظام الدولي لتسجيل النتائج و النظام الدولي المراجع لتسجيل النتائج أن المتلازمة التي ندرسها هي متلازمة منخفضة المخاطر. توفي 1 من مرضانا ، ولم يكن أي منهم بسبب تحول سرطان الدم. تلقى جميع مرضانا عمليات نقل الدم وكانوا على خالب الحديد. تم وصف إرثروبويتين في كل الحالات ، وأعطى أزيستيدين لمريض واحد ؛بينما تم إعطاء لينيديوميد ل 2 من المرضى.

المناقشة : يناقش المؤلفون أهمية التشخيص الدقيق والكامل ذلك لتحسين متلازمات خلل التنسج النخاعي/التكاثر النقوي مع أرومات حديدية بشكل تاج وفرط الصفائح من اجل تقييم تشخيصها وتحديد العلاج الأنسب لها



Bibliographie



- [1]. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (revised. fourth ed. Lyon: IARC; 2017.
- [2]. Orazi A, Germing U. The myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: myeloproliferative diseases with dysplastic features. *Leukemia*. juill 2008;22(7):1308-19.
- [3]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. juin 1982;51(2):189-99.
- [4]. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 1 oct 2002;100(7):2292-302.
- [5]. Gupta R, Abdalla SH, Bain BJ. Thrombocytosis With Sideroblastic Erythropoiesis: A Mixed Myeloproliferative Myelodysplastic Syndrome. *Leuk Lymphoma*. janv 1999;34(5-6):615-9.
- [6]. Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, Boveri E, Pellagatti A, Gallì A, et al. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Blood*. 22 oct 2009;114(17):3538-45.
- [7]. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, Boulwood J, Della Porta MG, Pascutto C, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 8 déc 2011;118(24):6239-46.

- [8]. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood*. 10 janv 2013;121(2):260-9.
- [9]. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.
- [10]. Onida F, Chalandon Y. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, éditeurs. *The EBMT Handbook*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 561-8.
- [11]. Patnaik MM, Lasho TL. Genomics of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Hematology*. 4 déc 2020;2020(1):450-9.
- [12]. Koo M, Ohgami RS. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* [Internet]. sept 2018 [cité 12 déc 2020];(8). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/68530>
- [13]. Raya JM, Arenillas L, Domingo A, Bellosillo B, Gutiérrez G, Luño E, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with thrombocytosis: comparative analysis of marked with non-marked thrombocytosis, and relationship with JAK2 V617F mutational status. *Int J Hematol*. nov 2008;88(4):387-95.

- [14]. Schmitt-Graeff AH, Teo S-S, Olschewski M, Schaub F, Haxelmans S, Kirn A, et al. JAK2V617F mutation status identifies subtypes of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Haematologica*. janv 2008;93(1):34-40.
- [15]. Meggendorfer M, Jeromin S, Haferlach C, Kern W, Haferlach T. The mutational landscape of 18 investigated genes clearly separates four subtypes of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2018;103(5):e192-5.
- [16]. Long B, Shi H, Zhu C. Clinical analysis and literature review of a case with the myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Hematology*. 1 janv 2020;25(1):283-5.
- [17]. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, King RL, Ketterling RP, et al. Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) and the role of next-generation sequencing: Predictors of survival in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Am J Hematol*. mai 2016;91(5):492-8.
- [18]. Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) and RARS with thrombocytosis: “2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management”. *Am J Hematol*. avr 2019;94(4):475-88.
- [19]. Haan C, Kreis S, Margue C, Behrmann I. Jaks and cytokine receptors—An intimate relationship. *Biochem Pharmacol*. nov 2006;72(11):1538-46.

- [20]. Vainchenker W, Constantinescu SN. JAK/STAT signaling in hematological malignancies. *Oncogene*. mai 2013;32(21):2601-13.
- [21]. El Jammal T, Gerfaud-Valentin M, Sève P, Jamilloux Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev Médecine Interne*. déc 2019;40(12):816-25.
- [22]. Florence Pasquier, « Identification et fonction de nouvelles mutations des récepteurs à la thrombopoïétine et à l'érythropoïétine dans les néoplasmes myéloprolifératifs et les érythrocytoses. » (Université Paris-Saclay, 2015).
- [23]. Chesnais V, Kosmider O, Damm F, Itzykson R, Bernard OA, Solary E, et al. Spliceosome mutations in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Oncotarget*. 30 nov 2012;3(11):1284-93.
- [24]. Bandaranayake RM, Ungureanu D, Shan Y, Shaw DE, Silvennoinen O, Hubbard SR. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F. *Nat Struct Mol Biol*. août 2012;19(8):754-9.
- [25]. Cross NCP. Genetic and Epigenetic Complexity in Myeloproliferative Neoplasms. *Hematology*. 10 déc 2011;2011(1):208-14.
- [26]. Oh ST, Gotlib J. *JAK2 V617F and beyond: role of genetics and aberrant signaling in the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms*. *Expert Rev Hematol*. juin 2010;3(3):323-37.
- [27]. Szpurka H, Gondek LP, Mohan SR, Hsi ED, Theil KS, Maciejewski JP. UPD1p indicates the presence of MPL W515L mutation in RARS-T, a mechanism analogous to UPD9p and JAK2 V617F mutation. *Leukemia*. mars 2009;23(3):610-4.

- [28]. Cheminant M, Delarue R. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient porteur d'une thrombocytose. *Rev Médecine Interne*. août 2013;34(8):465-71.
- [29]. Theocharides A, Boissinot M, Girodon F, Garand R, Teo S-S, Lippert E, et al. Leukemic blasts in transformed JAK2-V617F-positive myeloproliferative disorders are frequently negative for the JAK2-V617F mutation. *Blood*. 1 juill 2007;110(1):375-9.
- [30]. Nussenzveig RH, Swierczek SI, Jelinek J, Gaikwad A, Liu E, Verstovsek S, et al. Polycythemia vera is not initiated by JAK2V617F mutation. *Exp Hematol*. janv 2007;35(1):32.e1-32.e9.
- [31]. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 18 août 2011;118(7):1723-35.
- [32]. Delhommeau F, Dupont S, Valle VD, James C, Trannoy S, Massé A, et al. Mutation in *TET2* in Myeloid Cancers. *N Engl J Med*. 28 mai 2009;360(22):2289-301.
- [33]. Reiter A, Invernizzi R, Cross NCP, Cazzola M. Molecular basis of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. déc 2009;94(12):1634-8.
- [34]. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. MDS/MPN-RS-T justified inclusion as a unique disease entity? *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2020;33(2):101147.

- [35]. Pati H, Kundil Veetil K. Myelodysplastic Syndrome/Myeloproliferative Neoplasm (MDS/MPN) Overlap Syndromes: Molecular Pathogenetic Mechanisms and Their Implications. *Indian J Hematol Blood Transfus.* janv 2019;35(1):3-11.
- [36]. Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, King RL, Ketterling RP, et al. Vascular events and risk factors for thrombosis in refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis. *Leukemia.* nov 2016;30(11):2273-5.
- [37]. IMBERT M, EL KHOURY M. Coloration de May-Grünwald Giemsa. EMC (Elsevier Masson, Paris), Encyclopédie Médico-Biologique, 90-15-0080,2006. In.
- [38]. LE FEVRE-BULTINGAIRE N, JOUAULT H. Frottis sanguin. EMC (Elsevier Masson, Paris), Encyclopédie Médico- Biologique, 90-15-0035,2002..
- [39]. Valent P, Orazi A, Steensma DP, Ebert BL, Haase D, Malcovati L, et al. Proposed minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes (MDS) and potential pre-MDS conditions. *Oncotarget.* 5 juill 2017;8(43):73483-500.
- [40]. on behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM), Itzykson R, Kosmider O, Cluzeau T, Mansat-De Mas V, Dreyfus F, et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia.* juill 2011;25(7):1147-52.

- [41]. Jeromin S, Haferlach T, Weissmann S, Meggendorfer M, Eder C, Nadarajah N, et al. Refractory anemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis cases harbor mutations in SF3B1 or other spliceosome genes accompanied by JAK2V617F and ASXL1 mutations. *Haematologica*. 1 avr 2015;100(4):e125-7.
- [42]. Broséus J, Lippert E, Harutyunyan AS, Jeromin S, Zipperer E, Florensa L, et al. Low rate of calreticulin mutations in refractory anaemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis. *Leukemia*. juin 2014;28(6):1374-6.
- [43]. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 12 mai 2011;117(19):5019-32.
- [44]. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 20 sept 2012;120(12):2454-65.
- [45]. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 10 août 2007;25(23):3503-10.
- [46]. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang*. oct 2009;97(3):185-97.

- [47]. Mangaonkar AA, Lasho TL, Finke CM, Gangat N, Al-Kali A, Elliott MA, et al. Prognostic interaction between bone marrow morphology and SF3B1 and ASXL1 mutations in myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. *Blood Cancer J.* févr 2018;8(2):18.
- [48]. Mangaonkar AA, Gangat N, Al-Kali A, Elliott MA, Begna KH, Hanson CA, et al. Prognostic impact of ASXL1 mutations in patients with myelodysplastic syndromes and multilineage dysplasia with or without ring sideroblasts. *Leuk Res.* août 2018;71:60-2.
- [49]. Shenoy N, Vallumsetla N, Rachmilewitz E, Verma A, Ginzburg Y. Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood.* 7 août 2014;124(6):873-81.
- [50]. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. *Blood.* 1 nov 2012;120(18):3657-69.
- [51]. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1–Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 21 avr 2020;172(8):513.
- [52]. Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, Barta SK, Bejar R, Bennett JM, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* janv 2017;15(1):60-87.

- [53]. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life: *A validated decision model for Epo + G-CSF in MDS*. Br J Haematol. mars 2003;120(6):1037-46.
- [54]. Mangaonkar AA, Patnaik MM. Treatment of Acquired Sideroblastic Anemias. Hematol Oncol Clin North Am. avr 2020;34(2):401-20.
- [55]. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda J-C, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood. 26 août 2010;116(8):1205-10.
- [56]. Pascale S, Petrucci G, Dragani A, Habib A, Zaccardi F, Pagliaccia F, et al. Aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in essential thrombocythemia is explained by accelerated renewal of the drug target. Blood. 12 avr 2012;119(15):3595-603.
- [57]. McCullough KB, Patnaik MM. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes – Advances in treatment. Best Pract Res Clin Haematol. juin 2020;33(2):101130.
- [58]. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management: Polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Hematol. févr 2015;90(2):162-73.

- [59]. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for Patients with Essential Thrombocythemia and a High Risk of Thrombosis. *N Engl J Med*. 27 avr 1995;332(17):1132-7.
- [60]. Kiladjian J-J, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 15 oct 2008;112(8):3065-72.
- [61]. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshour T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *J Clin Oncol*. 10 nov 2009;27(32):5418-24.
- [62]. Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood*. 19 nov 2015;126(21):2366-9.
- [63]. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, Gröpper S, Jonasova A, Vey N, et al. Randomized Phase III Study of Lenalidomide Versus Placebo in RBC Transfusion-Dependent Patients With Lower-Risk Non-del(5q) Myelodysplastic Syndromes and Ineligible for or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *J Clin Oncol*. 1 sept 2016;34(25):2988-96.
- [64]. Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, et al. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. *Blood*. 1 janv 2008;111(1):86-93.

- [65]. Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia*. avr 2016;30(4):897-905.
- [66]. Komrokji RS, Al Ali NH, Padron E, Cogle C, Tinsley S, Sallman D, et al. Lenalidomide and Prednisone in Low and Intermediate-1 IPSS Risk, Non-Del(5q) Patients With Myelodysplastic Syndromes: Phase 2 Clinical Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. avr 2019;19(4):251-4.
- [67]. Nicolosi M, Mudireddy M, Vallapureddy R, Gangat N, Tefferi A, Patnaik MM. Lenalidomide therapy in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T). *Am J Hematol*. janv 2018;93(1):E27-30.
- [68]. Alshaban A, Padilla O, Philipovskiy A, Corral J, McAlice M, Gaur S. Lenalidomide induced durable remission in a patient with MDS/MPN-with ring sideroblasts and thrombocytosis with associated 5q- syndrome. *Leuk Res Rep*. 2018;10:37-40.
- [69]. Idossa D, Lasho TL, Finke CM, Ketterling RP, Patnaik MM, Pardanani A, et al. Mutations and karyotype predict treatment response in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. nov 2018;93(11):1420-6.
- [70]. Brunner AM, Weng S, Cronin A, Fathi AT, Habib AR, Stone R, et al. Impact of lenalidomide use among non-transfusion dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. sept 2018;93(9):1119-26.

- [71]. Tefferi A, Lasho TL, Begna KH, Patnaik MM, Zblewski DL, Finke CM, et al. A Pilot Study of the Telomerase Inhibitor Imetelstat for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 3 sept 2015;373(10):908-19.
- [72]. Tefferi A, Al-Kali A, Begna KH, Patnaik MM, Lasho TL, Rizo A, et al. Imetelstat therapy in refractory anemia with ring sideroblasts with or without thrombocytosis. *Blood Cancer J*. mars 2016;6(3):e405-e405.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أسانذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 429

سنة : 2020

متلازمات خلل التنسج النخاعي/التكاثر النقوي مع أرومات حديدية بشكل تاج وفرط الصفيحات (بصدد 4 حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد المهدي فرينة

المزاد في 22 ماي 1993 بمكناس

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : متلازمة خلل النسيج النخاعي/التكاثر النقوي، SF3B1، JAK2V617F.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة نزهة مسعودي
مشرف	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد كمال دغمي
مساعد مشرف	أستاذ في علم الدم السريري السيد المهدي محتات
عضو	أستاذ مساعد في علم الدم السريري السيد عز العرب مسرار
عضو	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيد يوسف سكاش أستاذ في الطب الباطني