

Année: 2020

Thèse N°: 353

PARTICULARITES TRANSFUSIONNELLES DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Youssef AL HONSALI

Né le 04 Octobre 1994 à Rabat

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : SMD; Transfusion; CGR; WPSS; Hématopoïèse

Membres du Jury :

Monsieur Saad MRANI

Professeur de Virologie

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologiques

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie

Monsieur Tarek DENDANE

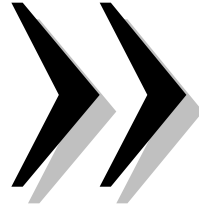
Professeur de Réanimation Médicale

Président

Rapporteur

Juge

Juge



قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا
إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة (32)





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 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

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI 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- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des</u>

Orangers

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI 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 Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

EMPA

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 Abbes
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 Al Montacer
Pr. ECHARRAB El 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 El 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. BJJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* Enseignants Militaires

Ophthalmologie
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
Ophthalmologie
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 Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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. BENZAZZOU 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.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
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 El 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

4. 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 OUAZZANI 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 mes chers parents

Nadia Merzouk et Mohammed El hassan Al honsali

*Il n'y a pas de mots que je puisse dire pour vous exprimer
Mon profond attachement, l'incommensurable reconnaissance
que j'ai pour vous; pour tout ce que vous avez fait pour moi
et qui en fait de moi l'homme que je suis en ce jour ;*

*Votre tendresse, votre amour et surtout pour votre présence
Dans tous les moments de ma vie qu'ils soient aisés ou difficiles,
et si j'en suis arrivé là,*

*C'est qu'uniquement grâce à vous, maman et papa adorés.
Vous m'avez toujours conseillé, épaulé et orienté dans la voie
du travail et de l'honneur, votre droiture, conscience et amour
pour votre petite famille me serviront d'exemple aussi longtemps
que je vivrai.*

*Je sais pertinemment que ce modeste travail n'est que bien dérisoire;
et j'ose espérer qu'il pourra vous traduire une infinie partie de la
reconnaissance que j'ai envers des parents aussi merveilleux
Et Dont j'ai la fierté d'être le fils.*

*Puisse ce jour être une sorte de récompense de tous vos efforts
Et l'exaucement de vos prières tant formulées.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger
et de vous procurer santé, bonheur et longue vie.*

Je vous aime très fort et de tout mon cœur

A mes chers frères

Mounir et Marouane AlHonsali

*L'amour fraternel que je vous porte est sans limites.
Je m'estime très chanceux d'avoir eu des frères tel que vous
à mes côtés toutes ces longues années. Puisse notre esprit
de famille se fortifier et ne jamais disparaître
au cours des prochaines années et puisse notre fraternité demeurer
toujours aussi forte aussi inébranlable.*

*Qu'ALLAH vous protège
et j'espère de tout cœur qu'il vous réserve une longue
et heureuse vie en bonne santé.*

A ma chère et tendre épouse

Nour El Houda Seghrouchni

*Je suis ravi de t'avoir dans ma vie et je te suis reconnaissant
de toute l'aide, le bonheur et l'amour que tu m'apportes dans cette vie.*

Je porte en moi un grand amour pour toi et une grande fierté envers

toi, et j'espère que par ce modique travail je pourrai

te rendre tout aussi fière de moi

Puissions-nous marcher ensemble face à l'adversité de la vie.

Et je prie Le tout Puissant, qu'il nous apportera encore

de belles et heureuses années ensemble.

Puis Dieu grader intact notre flamme l'un pour l'autre.

A feu ma très chère grand-mère maternelle

*Paix à ton âme; tu n'as jamais oublié de prier pour
que Dieu Tout Puissant m'aide et éclaire mon chemin.*

*J'ai toujours admiré ton sens du devoir, ta force et ton amour
incroyablement grand que tu portais à tous les membres de notre
famille. Tu faisais de nous tous ta seule priorité et tous,
nous occupions en permanence tes pensées.*

*J'espère que par ce travail je t'aurai rendu hommage
et j'aurai adoré que tu puisses être là pour être fière de moi.*

*Qu'Allah t'accorde sa miséricorde et t'accueille près
de lui au paradis
ton souvenir restera à jamais présent dans mon esprit
et dans mon cœur.*

A Feu Ma très chère tante

Majida

Tu as toujours été une véritable source de motivation et de persévérance pour moi. Tu n'as jamais cessé de nous apprendre qu'il fallait toujours et encore travailler plus. Tu m'as toujours considéré comme l'un de tes fils et J'espère avoir été à la hauteur de tes espérances et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu auras souhaité que je sois. Aucun mot ne pourra jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je vous le dédie à vous deux ma chère grand -mère et ma chère tante Majida tout particulièrement. Que Dieu Tout Puissant vous accepte en sa Sainte miséricorde Et vous ouvre les portes du paradis.

A toutes mes tantes et leurs maris

A tous mes oncles et leurs épouses

*Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour exceptionnel
que vous me portez depuis mon enfance. J'espère que votre bénédiction
m'accompagnera pour toujours. Je vous aime.*

A mes chers cousins et cousines

*Vous êtes pour moi des frères et sœurs.
Merci pour votre soutien. Que Dieu vous aide à atteindre
vos rêves et vos objectifs dans votre vie.*

A toute ma famille et à tous mes proches

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,
et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.
Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour,
ma gratitude et mon grand attachement.*

*A mes cher(e)s ami(e)s, mes confrères et mes consœurs
Mehdi Jirari, Hamza Frej, Salima Serroukh, Ghizlan Touijer,
Mouad Attjioui, Manal Zehri....*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères
et sœurs et de vrais amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et de s souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous mes professeurs et mentors

*Ce fût pour moi un véritable honneur de compter parmi
vos étudiants ; vous m'avez tellement transmis
par votre savoir et votre dévouement.*

*Je vous en serai reconnaissant pour toujours pour tout ce que vous
m'avez enseigné et pour toute l'aide apportée par votre part.*

*En particulier Madame L. Enneffah pour toute l'aide
qu'elle m'a apportée.*

*Il n'y a pas de mots que je puisse dire pour vous
témoigner ma gratitude.*

*A toute personne qui a contribué de près ou de loin
pour la réalisation de ce travail et tous ceux
à qui je pense et que j'ai omis de citer.*

Remerciements



A ALLAH, Le tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et votre miséricorde

*A notre maitre et Président du jury
de thèse Monsieur
Professeur MRANI Saad
Professeur de virologie à la faculté de médecine et
de pharmacie de Rabat*

*Nous avons été très sensibles à la gentillesse
et à la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect,
notre reconnaissance et notre gratitude les plus sincères.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'hématologie-biologique
Chef de service du centre de transfusion sanguine
de l'hôpital Militaire
d'Instruction Mohammed V*

*Nous vous remercions de l'immense honneur
que vous nous avez fait en acceptant de nous encadrer
dans ce travail.*

*Nous sommes aussi particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de nous guider et
toute l'aide que vous nous avez apporté pour
la réalisation de cette thèse.*

*Votre enseignement et vos avis ont toujours suscité
notre respect et notre intérêt les plus grands.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre haute estime, considération et infinie gratitude.*

A notre maitre et jury de thèse

Monsieur

DAMI Abdellah

Professeur de biochimie et chef de service de Biochimie-

Toxicologie de l'hôpital Militaire

d'Instruction Mohammed V

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury de thèse.*

*Nous n'oublierons jamais votre disponibilité à nous aider
pour notre sujet de thèse.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre profond respect,
notre reconnaissance et notre gratitude.*

A notre maitre et jury de thèse
Monsieur
DENDANE Tarek
Professeur de réanimation médicale
A l'hôpital Ibn SINA de Rabat

*Votre assistance parmi les membres de notre jury
de thèse est pour nous un privilège et un grand honneur.*
Croyez cher professeur en notre sincère gratitude
et pour l'estime Que nous vous portons.
Nous vous exprimons nos plus sincères remerciements
et nous vous prions de trouver, ici le témoignage
de notre reconnaissance et notre profond respect.

À notre maître et co-rapporteur

Madame le commandant

Docteur ENNEFFAH Lamiaa

Votre aide et vos conseils nous ont été très précieux

Et particulièrement bénéfiques

Ce fut pour nous un grand honneur de travailler avec vous

*Croyez en notre plus grand respect à votre égard et à nos remerciements
les plus sincères*

*Nous vous exprimons ici toute notre gratitude et veuillez trouver dans
ce travail le témoignage du grand respect que nous vous portons.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
Ag	: Antigènes
AKT	: Sérine théonine kinase
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AR	: Anémie réfractaire
AREB	: Anémie réfractaire avec excès de blastes
ARTPO	: Agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine
ASCT	: Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ASE	: Agents stimulants Érythropoïétine
AZA	: Azacitidine
CE	: Culots érythrocytaire
CGA	: Concentré de granulocytes d'aphérèse
CGR	: Concentré culots globulaires
CH	: cellules hématopoïétiques
CMV	: Cytomégalovirus
CPA	: Concentré de plaquettes d'aphérèse
CPD	: citrate de phosphate dextrose
Del(5q-)	: Délétion isolé du bras long du chromosome 5
EPO	: Érythropoïétine
FAB	: French–American–British classification
FCM	: Flow cytometry score
FCSS	: Flow cytometry score system

FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
GFM	: Groupe francophone de myélodysplasie
HAS	: Haut autorité de santé
Hb	: Hémoglobine
HVB	: Hépatite viral B
HVC	: Hépatite viral C
IWGM-MDS	: Groupe international de travail sur la morphologie des SMD
LMA	: Leucémie myéloïde aiguë
LMMC	: Leucémie myélomonocytaire chronique
MCPS	: Mélange de concentrés de plaquettes d'aphérèses
MGG	: Coloration May-Grünwald Giemsa
MO	: Mœlle osseuse
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
OAP	: Œdème aiguë du poumon
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PD	: Plasma déleucocyté
PFC	: Plasma frais congelé
PI3-K	: Phosphatidylinositol 3 kinase
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PSL	: Produits sanguins labiles
RAI	: Recherche d'agglutinines irrégulières
RS	: Rings sideroblastes
SAGM	: Solution saline d'adénine-glucose-mannitol

SCF : Stem cell factors

sEPO : Dosage sérique d'EPO

SHOT : serious hazard of transfusion

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMD-EB : SMD avec excès de blastes

SMD-HR : SMD high risk

SMD-LR : SMD low risk

SSC : Side Scatter rapport granulocytes/lymphocytes

STAT5 : Signal Transducers and Activators of Transcription

TRAIL-TNF : Related apoptosis inducing ligand

VGM : volume globulaire moyen

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma de l'hématopoïèse normale.	7
Figure 2 . dysérythropoïèse sur frottis sanguin grossissement X40 pour A et X63 pour B ..	19
Figure 3 : dysgranulopoïèse au frottis sanguin grossissement x 60	20
Figure 4 dysmegacaryopoïèse sur frottis sanguin grossissement X 60	21
Figure 5 : dysérythropièse sur frottis de moelle osseuse grossissement X 60	24
Figure 6 : dysérythropièse sur frottis de moelle osseuse avec coloration de Perls grossissement X 40 pour les images A et B et X 60 pour les images C, D et E.	25
Figure 7 : dysgranulopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement X 60	26
Figure 8 :dysmégacaryopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement x60 pour les images A, B et C et X40 pour l'images D montrant des mégacaryocytes hypolobés.	27
Figure 9 : dysmegacaryopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement x60 pour les images A et B et X40 pour les images C et D montrant des mégacaryocytes bi ou multi-nucléés	28
Figure 10 : dysmegacaryopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement x60	28
Figure 11 : Les règles de transfusion érythrocytaire et plasmatique dans le système ABO ...	48
Figure 12 : Méthode de séparation des CGR	51
Figure 13 : Méthode de séparation des CPA et MCPS	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : score FCM	42
Tableau II : Score IPSS	40
Tableau III : Niveaux de risque, risque de transformation en LMA et survie selon les résultats du score IPSS.....	41
Tableau IV : IPSS-R.....	42
Tableau V : Niveaux de risque, risque de transformation en LMA et survie selon le score IPSS-R	43
Tableau VI : Score WPSS	44
Tableau VII : Niveau de risque selon les résultats du score WPSS	45
Tableau VIII : Récapitulatif de la procédure de prise en charge d'une transfusion.....	67



Plan

Plan

INTRODUCTION	1
RAPPEL DE L'HEMATOPOÏÈSE	4
I. RAPPEL DE L'HEMATOPOÏÈSE	5
1.1. L'hématopoïèse normale	5
II. GENERALITES	9
2.1. Définition du syndrome myélodysplasique	9
2.2. Physiopathologie	9
2.2.1. la dysérythropoïèse des SMD :	10
2.2.2. Anomalies génétiques	11
2.3. Epidémiologie.....	13
III. DIAGNOSTIC	15
3.1. Diagnostic clinique	15
3.1.1. Circonstances de découverte	15
3.1.2. Signes cliniques.....	16
3.2. Diagnostic hématologique.....	17
3.2.1. Numération formule sanguine et frottis sanguin	17
3.2.2. Myélogramme	22
3.2.3. Biopsie ostéo-médullaire (BOM).....	29
3.2.4. Anomalies cytogénétiques	30
3.2.5. Cytométrie de flux	30
3.2.6. Autres tests biologiques.....	32
IV. CLASSIFICATION DES SMD	34

V. PRONOSTIC DES SMD.....	40
5.1. IPSS (The International Prognostic Scoring System).....	40
5.2. IPSS révisé : IPSS-R (revised international prognostic scoring system)	42
5.3. Score WPSS (who-classification-based pronostic scoring system).....	44
VI. PLACE DE LA THERAPEUTIQUE TRANSFUSIONNELLE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SMD	47
6.1. Place de la transfusion dans le traitement des SMD de faible risque	47
6.1.1. Rappel sur la transfusion et le système ABO et rhésus	48
6.1.2. Rôle de la transfusion dans la correction de l'anémie	53
6.1.3. Rôle de la transfusion plaquettaire.....	58
6.1.4. Bilan et surveillance post-transfusionnels.....	59
6.1.5. Impact des transfusions sur la qualité de vie et les finances du patient	60
6.1.6. Alternatives et compléments à la transfusion	61
6.1.7. Autres approches thérapeutiques.....	63
6.2. Place de la transfusion dans le traitement des SMD de haut risque	65
CONCLUSION	66
RESUMES	68
REFERENCES	72



Introduction

La transfusion sanguine constitue l'un des traitements symptomatiques les plus utilisés dans le monde, pour palier aux différentes cytopénies notamment celles qui touchent la lignée érythrocytaire, elle peut constituer le seul traitement à la disposition de nombreux patients en hématologie. Elle prend une place prépondérante dans le traitement des syndromes myélodysplasiques surtout ceux de faible risque.

Le syndrome myélodysplasique est une pathologie qui touche principalement les personnes de plus de 50 ans avec une incidence médiane de 3 nouveaux cas par 100 000 habitants par an. Elle regroupe un ensemble hétérogène de maladies clonales impliquant les cellules souches hématopoïétiques et qui entraîne des troubles de maturation des trois lignées myéloïdes (érythrocytaire, granuleuse et plaquettaire). Elle est responsable d'une prolifération anormale des précurseurs médullaires avec un taux d'apoptose accru conduisant à une hématopoïèse inefficace.

La place de la clinique dans le diagnostic des syndromes myélodysplasiques est très limitée se contentant de retrouver les signes cliniques des différentes cytopénies. De ce fait le diagnostic repose principalement sur le frottis sanguin et le frottis de moelle osseuse. De plus l'analyse du caryotype est très importante notamment chez le sujet jeune où il doit être systématique.

Les nouvelles techniques telles que l'hybridation in situ en fluorescence, la cytométrie de flux, l'analyse du transcriptome et le séquençage haut débit ont permis de mieux comprendre et de mieux classer les syndromes myélodysplasiques ainsi que d'avoir de meilleures classifications pronostiques.

La transfusion trouve toute sa place dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques notamment ceux de faible risque ou elle est souvent le seul traitement disponible. De ce fait les patients souffrants de syndrome myélodysplasique sont sujet à un grand nombre de transfusions ce qui place cette pathologie en tête des indications de transfusions de culots globulaires au sein des pathologies hématologiques.

Le but de ce travail est de préciser les particularités de la transfusion dans les syndromes myélodysplasiques avec tout ce qu'elle présente comme risque et impact sur la qualité de vie des patients.



*Rappel
de l'hématopoïèse*

I. RAPPEL DE L'HEMATOPOÏESE

1.1. L'hématopoïèse normale

L'hématopoïèse représente l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la fabrication et au remplacement permanent et régulé des différentes cellules sanguines. [1]

L'hématopoïèse est une succession de division d'un tout petit nombre de cellules identiques entre elles : les cellules souches, qui sont à l'origine de nombreuses cellules sanguines très variées : cellules matures.

Ces catégories sont désignées sous le terme générique de « lignée » : érythrocytaire pour les hématies, mégacaryocytaire pour les plaquettes, granuleuse pour les polynucléaires, etc. (**figure1**)

On classe les cellules médullaires qui interviennent dans l'hématopoïèse en quatre compartiments:

- Les cellules souches,
- Les progéniteurs hématopoïétiques,
- les précurseurs hématopoïétiques,
- Les cellules matures.

Les cellules souches : sont extrêmement peu nombreuses et possèdent des caractéristiques très spécifiques : elles sont multipotentes (capables de donner naissance à toutes les différentes cellules du sang).[1,2].

Les progéniteurs hématopoïétiques constituent la descendance directe des cellules souches. Ils perdent progressivement la capacité d'auto-renouvellement. Pour cela, ils passent successivement par un stade de pluripotence, puis bipotence pour s'engager dans une seule lignée. [1,2].

Les précurseurs hématopoïétiques et les cellules matures :

Le compartiment des précurseurs de l'hématopoïèse succède à celui des progéniteurs. À ce stade les cellules qui s'engagent dans une lignée achèvent leur maturation tout en se multipliant considérablement : le compartiment des précurseurs représente ainsi 99% des cellules médullaires. Les précurseurs, devenus des cellules matures et fonctionnelles, peuvent alors traverser la circulation sanguine afin d'y accomplir leurs fonctions [1,2].

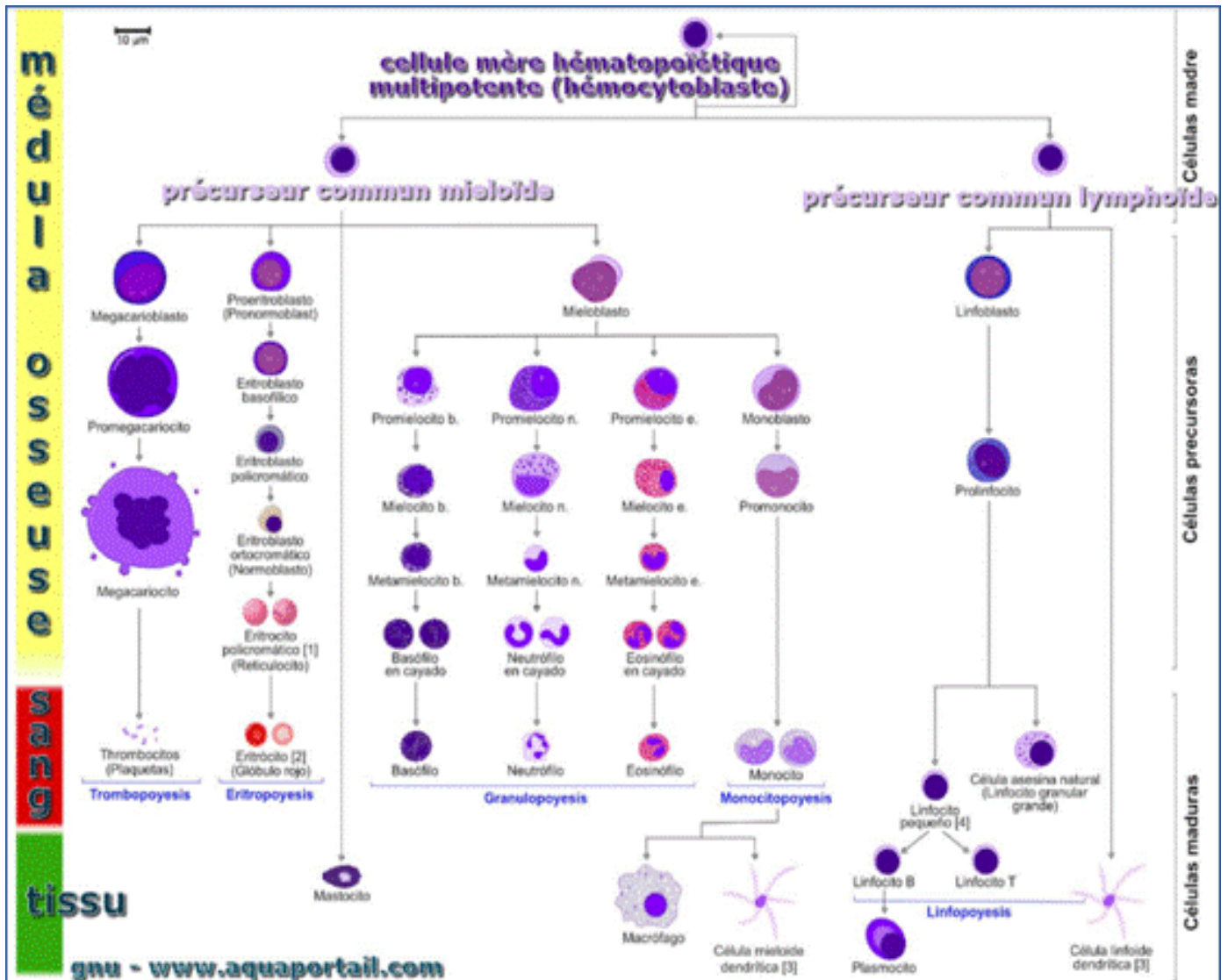


Figure 1 : schéma de l'hématopoïèse normale.



Généralités

II. GENERALITES

2.1. Définition du syndrome myélodysplasique

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble hétérogène de maladies clonales impliquant les cellules souches hématopoïétiques ce qui entraîne des troubles de maturation des trois lignées myéloïdes (granuleuse, érythrocytaire et plaquettaire).

Ils se caractérisent par des précurseurs médullaires qui ont une prolifération anormale et qui présentent un taux d'apoptose accru, ce qui induit une hématopoïèse inefficace [3, 4 ,5 ,6].

L'hémogramme ainsi que l'analyse cytologique de la moelle osseuse (contenant moins de 20% de blastes) permettent le diagnostic.

2.2. Physiopathologie

Un SMD est caractérisé par des cytopénies périphériques avec une moelle osseuse généralement normo- à hypercellulaire. Cette contradiction s'explique par une hématopoïèse inefficace, dans laquelle de nombreux précurseurs hématopoïétiques meurent prématurément, avant de passer dans le sang périphérique. Des facteurs déclenchant pas encore tous connus augmentent l'apoptose [7].

D'autre part, plus de 50% des patients SMD présentent des anomalies chromosomiques, telles que monosomies, et rarement seulement des translocations. Un caryotype complexe (plus de 3 aberrations chromosomiques) est plus fréquent dans les SMD secondaires à un traitement, et traduit un mauvais pronostic [7].

Dans les SMD il y a aussi des anomalies épigénétiques telles qu'une hyperméthylation de l'ADN ou une hyperacétylation des histones, le plus fréquemment présentes chez les patients ayant déjà des blastes augmentés, ce qui fait qu'il doit probablement s'agir d'un mécanisme de progression de la maladie [8].

2.2.1. La dysérythropoïèse des syndromes myélodysplasiques:

La dysérythropoïèse représente l'anomalie médullaire la plus fréquemment rencontrée dans les SMD de stade précoce telles que les anémies réfractaires avec ou sans excès de blastes (AR/AREB), et les anémies sidéroblastiques acquises (ASIA) [9,10]

Le mécanisme de la dysérythropoïèse des SMD reste encore discuté et pourrait être du à :

2.2.1.1. Anomalies intrinsèques de la cellule souche hématopoïétique :

Elles sont évoquées devant une baisse du pouvoir de prolifération et de différenciation des progéniteurs CD34+

Ces anomalies sont répertoriées en 3 groupes

a. Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les syndromes myélodysplasiques [11,12]

- **L'apoptose dans les SMD s'explique par plusieurs mécanismes plus ou moins associés**
 - **Une surexpression du Fas. [13, 14, 15]**
 - **Une activation des caspases :. [16]**
 - **Un déséquilibre de protéines anti /pro-apoptotiques [17,18, 19, 20]**

b Insensibilité des progéniteurs aux cytokines hématopoïétiques:

c Anomalies de transduction du signal en réponse à l'érythropoïétine. [21, 22, 23, 24, 25]

2.2.1.2. Anomalies extrinsèques

Les anomalies de croissance et d'apoptose exagérée peuvent être expliquées par des anomalies extrinsèques telle qu'une présence de lymphocytes T cytotoxiques ou la présence d'anomalies du stroma médullaire. [26]

a. Inhibition de la croissance des progéniteurs érythroïdes ou granuleux par des clones lymphocytaires T [27].

b. Anomalies du microenvironnement médullaire

L'hématopoïèse est régulée par les étroites relations existantes entre les cellules hématopoïétiques et le microenvironnement médullaire. Les cellules hématopoïétiques adhèrent ainsi aux protéines de la matrice extracellulaire et aux cellules stromales. [27]

c. Angiogénèse

De récentes études ont permis de mettre en évidence dans la moelle osseuse des SMD une angiogénèse accrue.[28]

2.2.2. Anomalies génétiques

L'instabilité génomique présente dans les SMD peut être expliquée par une instabilité chromosomique, une instabilité génique et par des modifications épigénétiques aberrantes de l'ADN

2.2.2.1. Instabilité génétique

Les délétions des chromosomes 5, 7, 17 et 20 sont fréquentes. La délétion du bras long du chromosome 7 et la monosomie 7 ont une valeur pronostique péjorative. [29]

2.2.2.2. Anomalies du chromosome aux gènes

Les anomalies du bras long du chromosome 5 forment deux entités cliniques :

- le syndrome 5q- indolent, caractérisé par une anémie et une dépendance aux transfusions de globules rouges, la présence de mégacaryocytes hypolobés ainsi qu'un faible risque de transformation leucémique.
- les SMD avec excès de blastes ou LMA avec del (5q) de pronostic défavorable.

Cette observation suggère un effet d'haplo-insuffisance, c'est-à-dire que l'expression d'une seule copie est suffisante pour faire apparaître le phénotype caractéristique du syndrome. Aucune délétion bi-allélique ou mutation n'a été identifiée sur ces gènes. [30]

2.3. Epidémiologie

Les statistiques montrent de 2 à 13 nouveaux cas par an de SMD pour 100.000 personnes par année. La moyenne est de 3 nouveaux cas par an pour 100.000 personnes. [31, 32]

Les SMD touchent essentiellement les adultes au-delà de 50 ans. Toutes les revues de littérature établissent l'âge moyen du patient myélodysplasique entre 60 et 70 ans [31,33, 34, 35, 36].

Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un sexe ratio de 1,5H/F [33,37]



Diagnostic

III. DIAGNOSTIC

3.1. Diagnostic clinique

3.1.1. Circonstances de découverte

Dans la majorité des cas, les SMD sont découverts à l'occasion d'un hémogramme systémique, justifié par des symptômes peu spécifiques tels qu'une simple asthénie ou une altération de l'état général [38].

L'examen clinique est généralement assez pauvre, rarement des signes en rapport avec l'insuffisance médullaire et la cytopénie, essentiellement une pâleur cutanéomuqueuse et des signes fonctionnels d'anémie [38].

En cas de thrombopénie, on peut retrouver un purpura cutané, qu'il soit pétéchial ou ecchymotique, des syndromes hémorragiques spontanés ou provoqués peuvent être présents même si le nombre de plaquettes est peu ou modérément diminué, car la thrombopathie est fréquemment associée à une thrombopénie [39]. Les infections liées à la neutropénie et aux anomalies fonctionnelles des neutrophiles sont rarement révélatrices et aggravent la maladie [38]. La splénomégalie est exceptionnelle, sauf dans le cadre des leucémies secondaires [39].

Les SMD peuvent s'accompagner de maladies systémiques ou de manifestations auto-immunes comme les vascularites, la polychondrite atrophiante et le syndrome de Sweet. Une maladie systémique doit être évoquée devant des signes généraux, des douleurs articulaires ou des lésions cutanées survenant chez des patients suivis pour un SMD [40].

3.1.2. Signes cliniques

Les signes cliniques au cours des SMD peuvent être extrêmement diversifiés et polymorphes.

- Un syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée d'effort...
- Un syndrome infectieux : fièvre isolée, ou parfois symptomatologie d'une infection persistante.
- Syndrome hémorragique : purpura (pétéchiale, ecchymotique...) gingivorragie, hémorragie gynécologique, épistaxis. Il est généralement modéré au diagnostic. [41]

Les manifestations extra-hématologiques sont fréquentes et en rapport avec des manifestations auto-immunes en particulier [42, 43, 44]:

- Vascularites
- Polychondrite atrophiante
- Manifestations articulaires (pseudopolyarthrites rhizoméliques polyarthrites séronégatives,)
- Glomérulopathies [45]

3.2. Diagnostic hématologique

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches myéloïdes, qui en résultent une hématopoïèse inefficace. C'est ce qui explique le paradoxe qui existe entre une moelle riche et des cytopénies périphériques.

Le diagnostic des SMD repose essentiellement sur :

- l'hémogramme + frottis sanguin,
- myélogramme avec des colorations spécifiques,
- l'étude cytogénétique médullaire...

Les SMD sont caractérisés par des anomalies qualitatives ou quantitatives des trois lignées d'importance et de gravité variables.

3.2.1. Numération formule sanguine et frottis sanguin

3.2.1.1. NFS

La numération formule sanguine (NFS) incluant le taux de réticulocyte, est considéré comme l'examen de première intention devant toute suspicion clinique.

Il permet en outre d'apporter une valeur quantitative sur les différentes cytopénies.

Dans plus de 90 % des SMD, une NFS retrouve au début de la maladie une anémie isolée arégénérative, le plus souvent macrocytaire ou normocytaire et normochrome. Une bi voire une pancytopénie peut être également associée. Une thrombopénie ou une neutropénie isolées restent un type de révélation rare mais possible. [46, 47].

- La lignée érythrocytaire qui traduit une anémie à partir d'un seuil <math><10\text{g/dl}</math>
- La lignée granulocytaire qui traduit une leucopénie, elle concerne principalement les polynucléaires neutrophiles (PNN) à partir d'un seuil <math><1800\text{ éléments/mm}^3</math>
- La lignée mégacaryocytaire qui traduit une thrombopénie à partir d'un seuil <math><100.000\text{ éléments/mm}^3</math>

3.2.1.2. Frottis sanguin

Le frottis sanguin apporte principalement une valeur qualitative.

Afin d'observer correctement les anomalies qualitatives, la confection d'un frottis avec une coloration de type May-Grunwald-Giemsa (MGG) de bonne qualité est primordiale [48]

L'examen du frottis de sang permet d'emblée d'évoquer le diagnostic en identifiant :

a. Signes de dysérythropoièse

L'anisocytose (présence d'hématies de tailles différentes) et la poikilocytose (présence d'hématies de formes différentes) (*figure 2*). Elles sont fréquentes mais peu spécifiques.

Une macrocytose, est également fréquemment observée ce qui concorde avec la constatation d'une augmentation du volume globulaire moyen (VGM). Une anisochromie (présence d'hématies de colorations différentes) (*figure 2*), pouvant aller jusqu'à la coexistence d'hématies normo-chromes et hypochromes (une double population) (*figure 2*). Cette double population est d'une grande valeur diagnostique, évoquant généralement une anémie sidérolastique, en l'absence de toute transfusion ou de traitement d'une carence martiale.

D'autres anomalies, relativement peu spécifiques, sont parfois observées telle la présence de ponctuations basophiles (*figure 2*). [49]

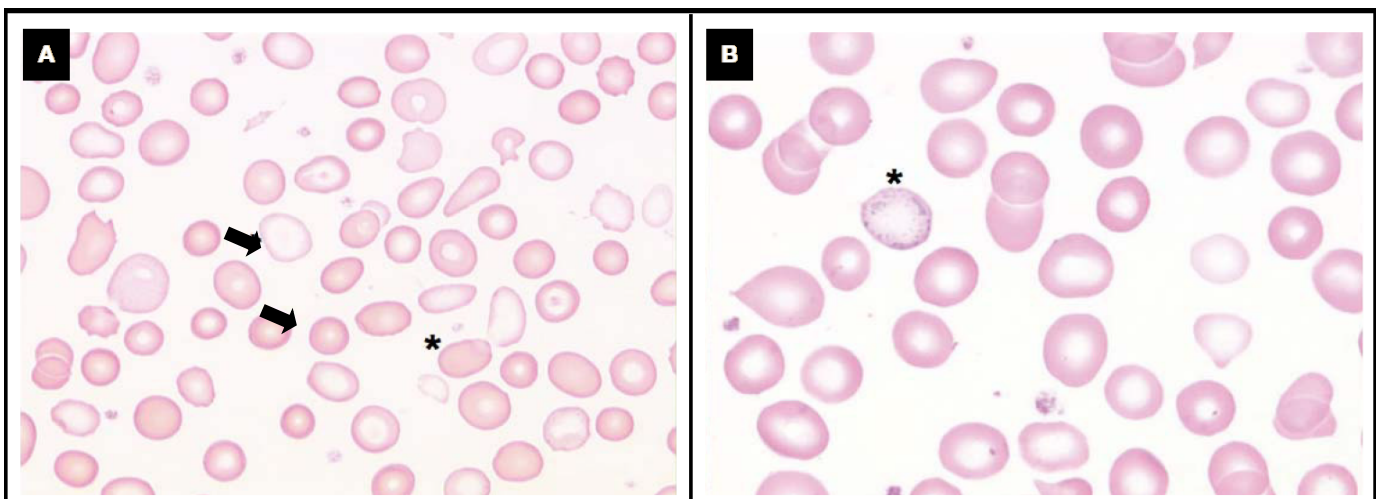


Figure 2 . dysérythropoièse sur frottis sanguin grossissement X40 pour A et X63 pour B [49]

b. Signes de dysgranulopoïèse

Les signes de dysgranulopoïèse sont les anomalies qualitatives ayant la plus grande valeur diagnostique. [50]

Ils comprennent des anomalies du cytoplasme avec la présence de PNN hypogranuleux ou carrément dégranulés. Ce qui donne parfois un aspect transparent au cytoplasme (*figure 3*).

Il est également fréquent d'observer dans le cytoplasme des PNN ; surtout quand ils sont dégranulés ; une voire plusieurs inclusion(s) basophile(s) de tailles variables, souvent situées à la périphérie du cytoplasme, ce sont les corps de Döhles (*figure 3*) [51].

Les PNN hyposegmentés (*figure 3*) ; appelés « pseudo-Pelger » ; sont caractérisés par un noyau possédant deux lobes voire un seul lobe, avec parfois d'une condensation anormale de la chromatine (*figure3*). [49]

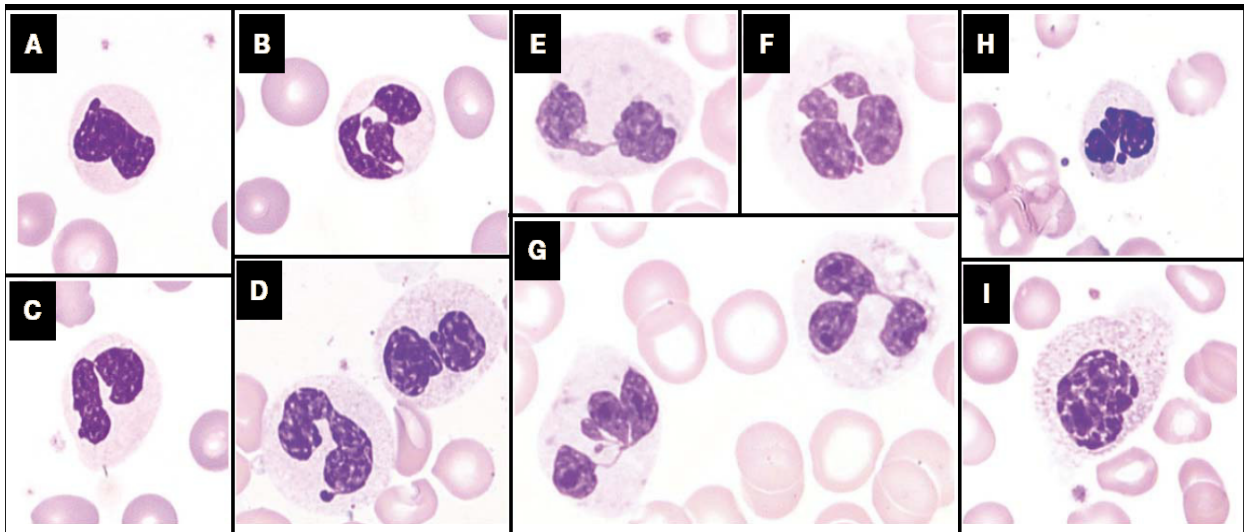


Figure 3 : dysgranulopoïèse au frottis sanguin grossissement x 60 [49]

c. Signes de dysmegacaryopoïèse

La dysmegacaryopoïèse se traduit dans le sang par la présence de plaquettes de grandes tailles (plaquettes géantes) et/ou de plaquettes présentant des variations de contenus, parfois sans granulations. Ces anomalies morphologiques s'accompagnent d'anomalies fonctionnelles des plaquettes avec de fréquentes thrombopathies acquises.[52]

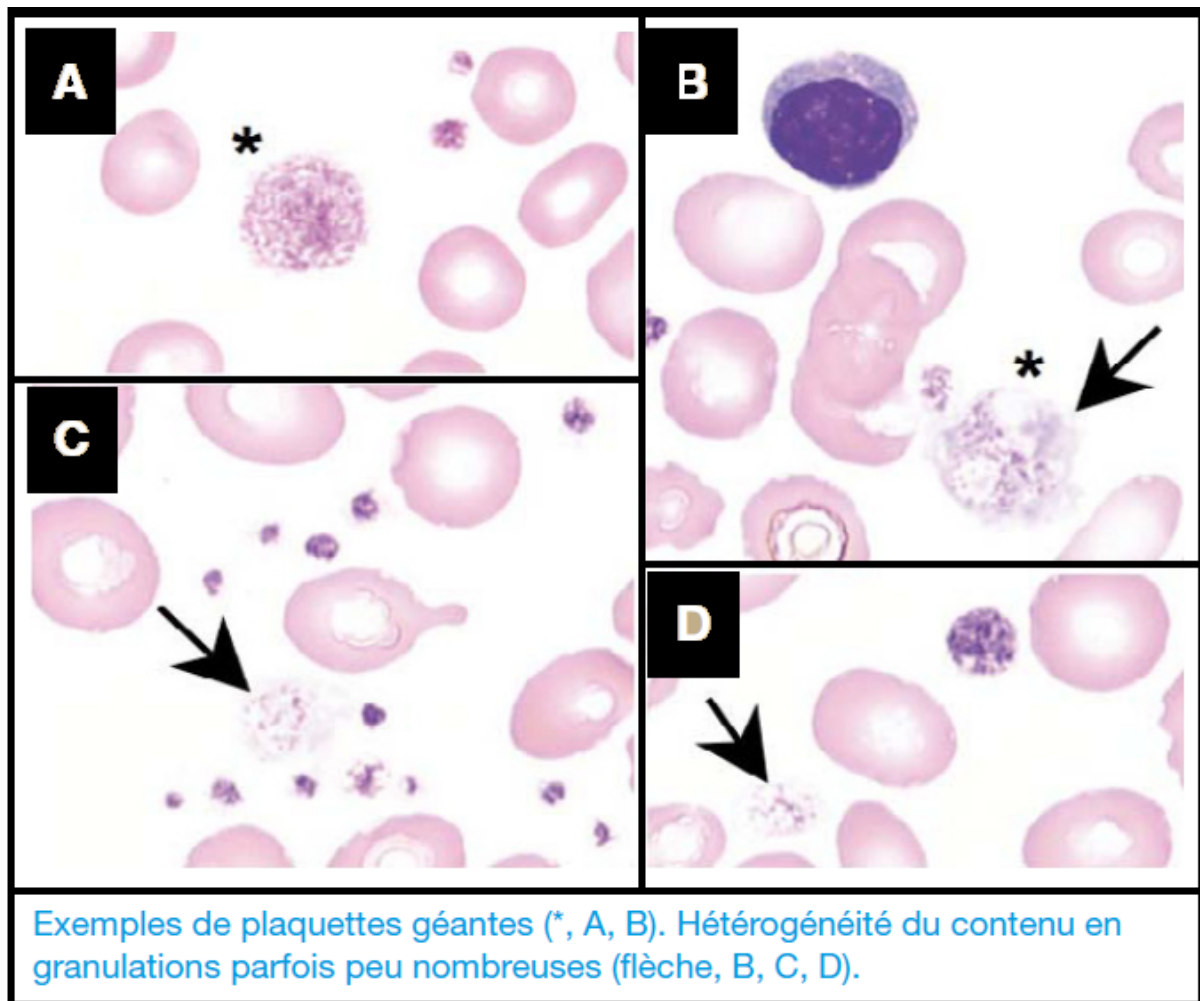


Figure 4 dysmegacaryopoïèse sur frottis sanguin grossissement X 60 [64]

3.2.2. Myélogramme

L'étude du myélogramme permet habituellement de confirmer le diagnostic de myélodysplasie et de ce fait il est indispensable en cas de suspicion de SMD. La moelle est riche en cellules avec des anomalies de maturation qui peuvent intéresser les trois lignées myéloïdes [52]. Parfois il existe une dissociation entre les données de l'hémogramme et celles du myélogramme [53]. Dans de rares cas on peut retrouver des frottis pauvres, une biopsie ostéo-médullaire sera alors nécessaire pour diagnostiquer les formes des SMD hypoplasiques ou ceux associées à une myélofibrose. La coloration de MGG doit être complétée par une coloration plus spécifique : la coloration de Perls, qui recherche les sidéroblastes en couronnes [54].

3.2.2.1. Anomalies quantitatives

a. Céléularité

Dans un premier temps on apprécie la céléularité du prélèvement de moelle osseuse, qui est dans les SMD classiquement hypercellulaire par rapport à la moelle normale [55, 56]

- **Mégacaryocytose :**

La quantité de mégacaryocytes présents dans une moelle dysplasique est estimée au microscope à faible grossissement. La mégacaryocytose peut être normale, diminuée ou augmentée [55].

- **Pourcentage de blastes médullaires :**

Le décompte des blastes est un élément majeur pour la classification des syndromes myélodysplasiques. Il est conseillé d'effectuer le décompte sur 200 éléments sur les frottis sanguin et sur 500 éléments sur le myélogramme [53].

Elément fondamental dans la classification des SMD, le pourcentage de blastes médullaires, déterminera les SMD :

- sans excès < 5%
- avec excès de blaste de type I (5 à 10%),
- avec excès de blastes de type II (10 à 20 %)
- L'excès de blastes supérieur à 20% signe la phase de leucémie aiguë.

[48]

3.2.2.2. Anomalies qualitatives des différentes lignées

a. Signes de dysérythropoïèse

Ces anomalies qualitatives comprennent des anomalies du noyau et du cytoplasme, ainsi que la reconnaissance de sidérobastes pathologiques par la coloration de Perls.

- **Anomalies nucléaires**

Les érythroblastes sont parfois de grande taille (*figure 5*) et présentent aussi un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique (*figure 4*).

On peut observer également des noyaux dystrophiques (*figure 5*), aux contours irréguliers. Une bi-nucléarité, (*figure 5*) voire une multi-nucléarité peut être détectée.

La présence de corps de Jolly (*figure 5*), résidu nucléaire se présentant sous la forme d'une inclusion rouge violacée, témoigne de la dysérythropoïèse.[48]

- **Anomalies cytoplasmiques**

Les plus fréquentes des anomalies cytoplasmiques sont l'hétérogénéité de coloration du cytoplasme qui confère un aspect feuilleté (mieux constaté au stade d'érythroblaste polychromatophile et surtout acidophile) (**figure 5**)

Des ponctuations basophiles (**figure 5**), ainsi que des vacuoles (**figure 4**) sont parfois également observées. [48]

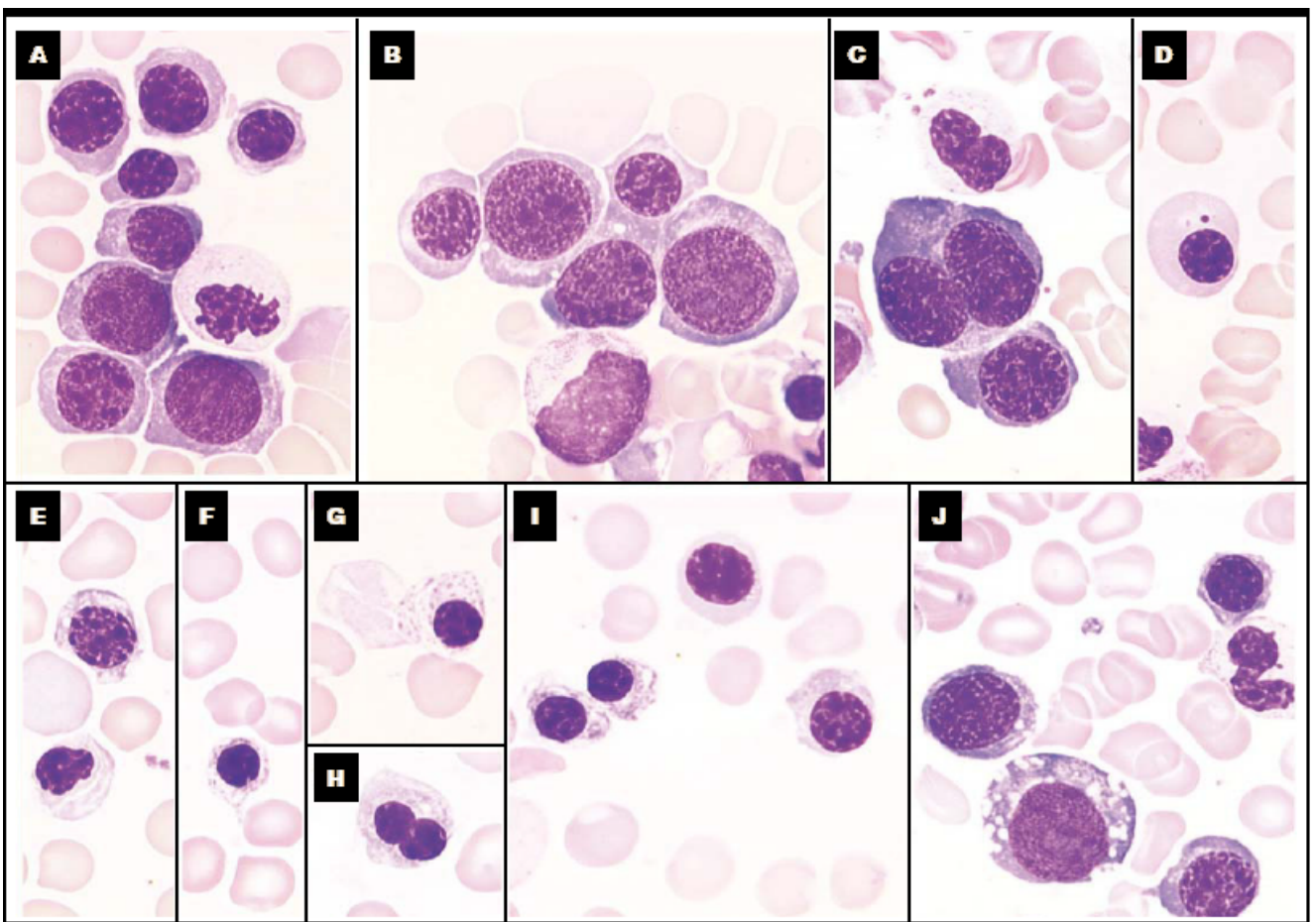


Figure 5 : dysérythropièse sur frottis de moelle osseuse grossissement X 60 [49]

- **Présence de sidéroblastes en couronnes sur la coloration de Perls**

La définition des sidéroblastes de type 1, type 2 ou type 3 (appelés sidéroblastes en couronnes) repose sur le nombre de grains contenus dans le cytoplasme. Selon le Groupe international de travail sur la morphologie des syndromes myélodysplasiques (IWGM-MDS): les sidéroblastes en couronnes contiennent 5 grains ou plus de répartition péri-nucléaire ou sur au moins un tiers de la circonférence du noyau [56].

Dans la classification OMS 2008, les sidéroblastes en couronnes sont définis par la présence de cinq grains ou plus, sur au moins un tiers de la circonférence nucléaire [52]. Le décompte des sidéroblastes en couronnes est important pour le diagnostic et la classification des SMD.

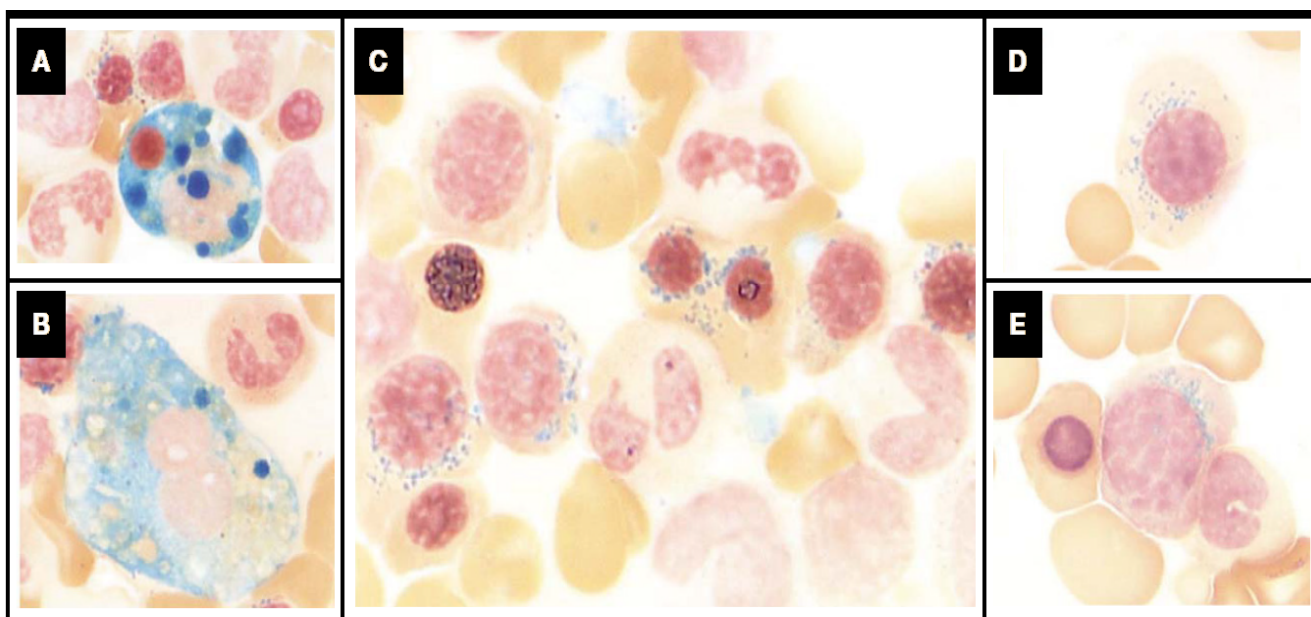


Figure 6 : dysérythropièse sur frottis de moelle osseuse avec coloration de Perls grossissement X 40 pour les images A et B et X 60 pour les images C, D et E. [49]

b. Signes de dysgranulopoïèse

Comme dans le frottis sanguin, les signes de dysgranulopoïèse sont les anomalies qualitatives ayant la plus grande valeur diagnostique

- **Anomalies cytoplasmiques**

La présence de dégranulation ou d'une hypogranulation (**figure 7**), des fois associée à des corps de Döhle (**figure 7**), peut être observée dans la moelle comme dans le sang et concerne les PNN mais également les précurseurs myéloïdes tels les métamyélocytes et les myélocytes neutrophiles. [56].

- **Anomalies nucléaires**

Une hypo-segmentation des polynucléaires neutrophiles (**figure 7**), s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine, est également retrouvée dans la moelle osseuse.

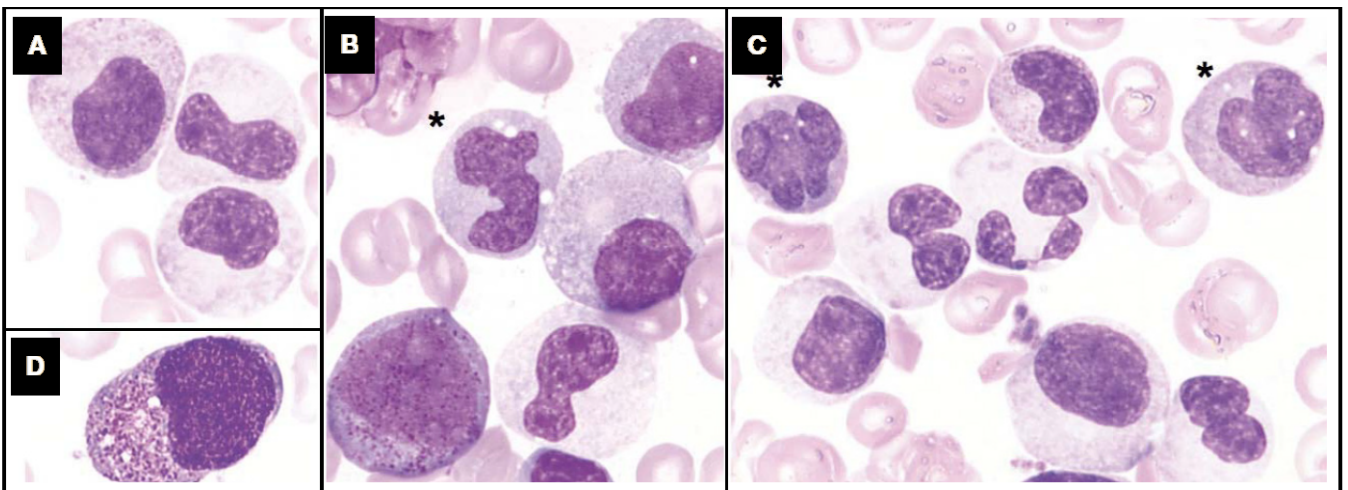


Figure 7 : dysgranulopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement X 60 [49]

c. Signes de dysmégacaryopoïèse

Les signes de dysmégacaryopoïèse ne sont pas les anomalies les plus fréquemment rencontrées sur le frottis de moelle, mais ont certainement la plus grande valeur diagnostique.

❖ Hypolobulation du noyau

Les mégacaryocytes au noyau hypolobé (**figure 8**) sont caractérisés par un noyau ayant perdu sa polylobulation habituelle. Il convient de distinguer l'hypolobulation caractéristique d'une entité particulière, le syndrome 5q-, correspondant à un mégacaryocyte au noyau de petite taille totalement arrondi et au cytoplasme abondant rose.

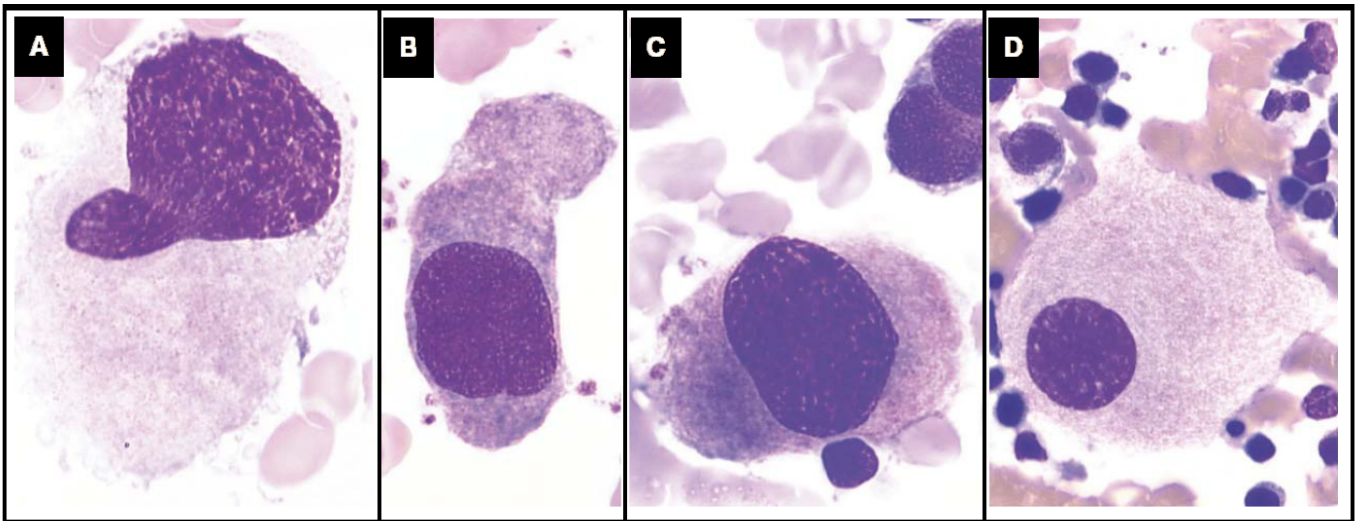


Figure 8 :dysmégacaryopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement x60 pour les images A, B et C et X40 pour l'images D montrant des mégacaryocytes hypolobés. [49]

- **Bi- ou multi-nucléarité**

Une bi-nucléarité (**figure 9**) ou le plus souvent une multi-nucléarité donnent au mégacaryocyte un noyau à l'aspect fragmenté (**figure 9**).

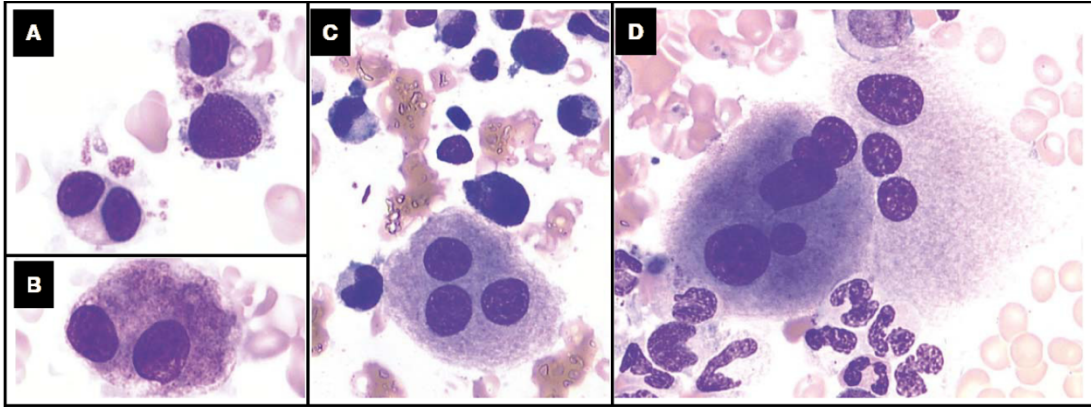


Figure 9: dysmegacaryopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement x60 pour les images A et B et X40 pour les images C et D montrant des mégacaryocytes bi ou multi-nucléés [49]

- **Micromégacaryocytes**

La présence de micromégacaryocytes (**figure 10**) est un signe de dysmegacaryopoïèse ayant une grande valeur diagnostique.

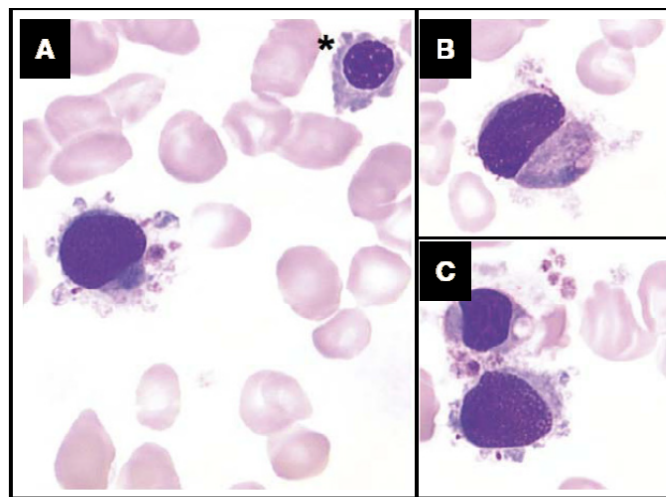


Figure 10 : dysmegacaryopoïèse sur frottis de moelle osseuse grossissement x60 [49]

3.2.3. Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La BOM n'est pas toujours nécessaire, mais peut parfois être utile dans les situations où le myélogramme n'est pas réalisable ou peu concluant.

- **Intérêt de la BOM [57,58]**
- La BOM permet d'étudier des modifications de l'architecture et de la distribution topographique des trois lignées.
- Les SMD de type hypoplasique sont essentiellement reconnus grâce à la BOM, ils représentent environ 10 % des SMD.
- La BOM permet de reconnaître la présence de blastes ainsi que d'apprécier leur répartition et leur nombre.
- La BOM est très utile pour rechercher les blastes qui permettent de séparer des SMD hypoplasiques appartenant aux AREB et des SMD hypoplasiques appartenant aux cytopénies réfractaires avec dysplasie d'une seule ou de plusieurs lignées.
- La BOM peut également jouer un rôle dans l'appréciation du pronostic des SMD en permettant de recueillir des données utiles dans le but d'établir le score IPSS.

3.2.4. Anomalies cytogénétiques

3.2.4.1. Etude du caryotype

Le caryotype est toujours un examen important pour établir le pronostic des SMD. Il doit donc être systématique surtout chez le sujet jeune, quasiment au même titre que la NFS et le myélogramme ; et en complément à ces derniers.

Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans environ la moitié des cas. Ce chiffre atteint 80% dans les myélodysplasies secondaires.[59]

Les anomalies les plus fréquentes : les anomalies du chromosome 5 (del(5q)), les anomalies du 7 (monosomie 7, del(7q)), la del(20q), la trisomie 8 et la perte du chromosome Y.

3.2.4.2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Son avantage est une plus grande sensibilité par rapport à la cytogénétique, puisqu'il est possible d'analyser une à plusieurs centaines de cellules en interphase (non proliférantes) par rapport à une vingtaine de métaphases pour la cytogénétique habituelle [60].

3.2.5. Cytométrie de flux

La cytométrie , ayant déjà prouvé son importance primordiale dans d'autres hémopathies telles que la leucémie lymphoïde chronique ou la leucémie aiguë lymphoblastique , commence à devenir de plus en plus utile dans les SMD.

Tout d'abord elle procure un intérêt diagnostique, avec le « flow cytometry score » (FCM). Ce score prend en considération des données qualitatives et quantitatives dans l'objectif de palier aux erreurs diagnostiques liées aux classiques études de la morphologie.

Le score FCM proposé utilise quatre paramètres :

- Pourcentage des blastes exprimant le CD34,
- Pourcentage de cellules exprimant le CD34 dans le compartiment des cellules B
- Rapport d'expression du CD45 lymphocytes/blastes
- Rapport granulocytes/lymphocytes : Side SCatter (SSC). [61]

Paramètres du score FCM	Résultats (%)	Score en fonction du résultat ci-contre (points)
% de myéloblastes exprimant le CD34	< 2	1
% de cellules B exprimant le CD34	> 5	1
Rapport CD45 lymphocytes/myéloblastes	>4 et <7,5	1
Rapport de SSC granulocytes/lymphocytes	> 6	1

Le diagnostic de SMD est formulé si le score FCM ≥ 2

Tableau II : score FCM [61]

3.2.5.1. Apport des nouvelles technologies : Analyse du transcriptome, séquençage haut débit

Les profils d'expression géniques et les puces détectant les polymorphismes (SNP-arrays) ont montré sur des études unicentriques des données supplémentaires dans le pronostic des SMD [62]

3.2.6. Autres tests biologiques

- L'augmentation de l'hémolyse intramédullaire et parfois périphérique va induire une augmentation de la bilirubine et de la ferritine (le dosage de la ferritine est alors indispensable avant d'envisager une transfusion).
- L'importance également du dosage sérique de l'érythropoïétine (EPO) dans les SMD de bas risque dans lesquels le traitement par EPO peut être instauré.
- Les dosages de la vitamine B12 et de l'acide folique sérique et érythrocytaire permettent d'éliminer une carence en cas de mégaloblastose isolée.
- Le typage HLA est recommandé chez tous les patients de moins de 65 ans en vue d'une allogreffe de moelle osseuse.
- Les examens visant à éliminer une cause supplémentaire d'anémie (fer sérique, transferrinémie, bilan d'hémolyse, bilan inflammatoire...)



Classification des SMD

IV. CLASSIFICATION DES SMD

La classification des SMD est un reflet de l'amélioration des connaissances concernant la maladie, permettant de regrouper les SMD qui ont les mêmes caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques.

La première classification, établie en 1976 et révisée en 1982 par le groupe F.A.B (French-American-British Cooperative Group), fut la référence internationale jusqu'à l'an 2000. Cette classification s'appuyait sur des critères morphologiques comme la présence de signes de dysplasie, de sidéroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et celui des monocytes circulants [63].

En 2001, l'OMS a proposé une nouvelle classification des pathologies hématologiques, introduisant de nouveaux paramètres, principalement l'analyse cytogénétique pour les syndromes myélodysplasiques [2].

Le développement et l'introduction récents de nouveaux traitements incitent à élaborer des classifications de plus en plus performantes.

Cela a conduit l'OMS, en 2008, à apporter une nouvelle classification permettant de définir plus spécifiquement les sous-groupes créés en 2001.

L'édition 2016 de la classification des tumeurs hématologiques est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique. [64]

Cette dernière classification met en valeur trois critères majeurs :

- Le nombre de lignées dysplasiques : une, deux, ou les trois
- Le pourcentage des sidéroblastes en couronne [Ring Sideroblasts (RS)] : significatif si $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ si la mutation SF3B1 est présente)
- Le pourcentage des blastes

❖ **SMD sans RS**

- **SMD avec dysplasie unilignée :**
 - 1 ou 2 cytopénies
 - 1 seule lignée myéloïde dysplasique
 - Blastes $< 1\%$ dans le sang et $< 5\%$ dans la MO
- **SMD avec dysplasie multilignées :**
 - 1 à 3 cytopénies
 - 2 ou 3 lignées myéloïdes dysplasiques
 - Blastes $< 1\%$ dans le sang et $< 5\%$ dans la MO (sans corps d'Auer)

N.B : dans ces 2 classes : les anomalies cytogénétiques sont présentes ou non. S'il existe des critères définissant un SMD avec del(5q) : il faut le classer en SMD avec délétion 5q isolée

❖ **SMD avec (RS) \geq 15% (ou \geq 5% si la mutation SF3B1 est présente)**

- SMD – RS avec dysplasie unilignée :
- SMD – RS avec dysplasie multilignées :

❖ **SMD avec del(5q) isolée :**

- 1 ou 2 cytopénies
- 1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques Blastes < 1% dans le sang et <5% dans la MO (et absence de corps d'Auer)
- RS : absents ou présents, peut importe leurs nombres
- Anomalies cytogénétiques : del(5q) isolée , ou associée à 1 seule anomalie supplémentaire , sauf monosomie 7 ou del (7q)

❖ **SMD avec Excès de Blastes (SMD – EB)**

• **SMD – EB type 1**

- 1 à 3 cytopénies
- 0 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques
- Blastes : 2 - 4% dans le sang ou 5 - 9% dans la MO (sans corps d'Auer)
- Anomalies cytogénétiques : qu'elles soient présentes ou absentes

- **SMD – EB type 2**

- 1 à 3 cytopénies
- 0 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques
- Blastes : 5 - 19% dans le sang ou 10 - 19% dans la MO, ou présence de corps d'Auer
- Anomalies cytogénétiques : qu'elles soient présentes ou absentes

- ❖ **SMD inclassables :**

- RS : absents ou < 15 % [si $\geq 15\%$ de RS = par définition il y a une dysérythroïose significative, donc classement en SMD-RS- dysplasie unilignée]
- Blastes < 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer)
- Anomalies cytogénétiques : au moins l'une de celles qui sont associées aux SMD

- ❖ **Cytopénies réfractaires de l'enfant (entité provisoire)**

- 1 à 3 cytopénies
- 1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques
- RS : absents
- Blastes < 2 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer)
- Anomalies cytogénétiques : qu'elles soient présentes ou absentes

Remarques.

- Cytopénies : Hémoglobine <10 g/dL, Plaquette < 100.000 éléments/mm³, PNN < 1800 éléments/mm³, Monocytes < 1000 éléments/mm³.

Les cytopénies des SMD peuvent être plus modérées que les chiffres ci-dessus, mais au minimum une cytopénie doit être en dessous de ces seuils pour évoquer un SMD.

[Dans l'IPSS-R la neutropénie ne prend un caractère pronostique qu'à partir d'un seuil à 800 éléments/mm³]

- Seuil de blastes à 1% : doit avoir été signalé à au moins 2 occasions distinctes.



Pronostic des SMD

V.PRONOSTIC DES SMD

Les SMD sont des pathologies extrêmes hétérogènes. En effet la survie est très variable d'à peine quelques semaines à plusieurs années. Il est donc particulièrement important d'évaluer le pronostic avant d'entamer la prise en charge thérapeutique.

5.1. IPSS (The International Prognostic Scoring System) [65]

Le premier score fut le score IPSS en 1997 en prenant 3 variables comme base : le pourcentage de blastes, les anomalies cytogénétiques et le nombre de cytopénies. Ainsi L'IPSS permet de classer les patients en 4 groupes pronostiques et de les stratifier selon 4 catégories. [65]

Variables	Critères	score
Pourcentage de blastes médullaires	<5%	0
	5-10%	0.5
	11-20%	1.5
	21-30%	2
Anomalies du caryotype	Normale ou anomalie isolée de type del 5q ; del20q ou -Y = bon pronostic	0
	Anomalies du chromosome 7 ou caryotype avec >3 anomalie = mauvais pronostic	1
	Autres anomalies = pronostic intermédiaire	0.5
Nombre de cytopénies	0-1	0
	2-3	0.5

Tableau III: score IPSS [65]

Grace à ce score on peut établir les 4 groupes qui permettent d'avoir une idée sur l'espérance de survie ainsi que le risque d'évolution en LMA. [65]

Score	Moyenne de survie	Risque d'évolution en LMA
0= faible risque	5.7 ans	25% à 10 ans
0.5-1 = risque intermédiaire 1	3.5 ans	25% à 3.3 ans
1.5-2 = risque intermédiaire 2	1 an	25% à 1 an
>2 = risque élevé	0.4 an	25% à 0.2 an

Tableau IV: niveaux de risque, risque de transformation en LMA et survie selon les résultats du score IPSS [65]

5.2. IPSS révisé : IPSS-R (revised international prognostic scoring system) [66]

L'IPSS révisé, couvre les mêmes facteurs de maladie que l'IPSS, mais les facteurs sont décrits plus en détail. L'IPSS-R montre cinq facteurs de la maladie (blastes, cytogénétique, hémoglobine, nombre absolu de neutrophiles et nombre de plaquettes).

Facteurs	Notes	Valeurs	Score
Blastes en %		≤2	0
		2-5	1
		5-10	2
		>10	3
Anomalies cytogénétiques	-Y Del 5q	Tres bonne	0
	Normale Del 5q Del 12p Del20q Double incluant del 5q	Bonne	1
	Del 7q +8 +19 I17p Toute autre anomalie simple ou double	Intermédiaire	2
	-7 Inv 3 / 3q/del 3q Double incluant -7/del7q Complexe >3 anomalies	Mauvaise Très mauvaise	3 4
Cytopénies	Hémoglobine en g/dl	≥10	0
		8-10	1
		<8	1.5
	neutrophiles 10 ⁹ /L	≥0,8	0
		<0,8	0.5
	plaquettes	≥100	0
		50-100	0.5
		<50	1

Tableau V: IPSS-R [66]

Le calcul du score IPSS-R permet d'associer les patients à l'un des 5 niveaux de risque suivant :

Score	Niveau de risque	Survie en années	Moyenne d'année pour un risque de 25% de transformation en LMA
1.5	Très faible	8.8	NA
1.5-3	Faible	5.3	10.8
3-4.5	Intermédiaire	3	3.2
4.5-6	Elevé	1.6	1.4
>6	Très élevé	0.8	0.73

Tableau VI: niveaux de risque, risque de transformation en LMA et survie selon les résultats du score IPSS-R

5.3. Score WPSS (who-classification-based pronostic scoring system) [67]

Le score WPSS est basé sur la classification de l’OMS, sur des anomalies cytogénétiques ainsi que sur la présence d’une anémie sévère qui **contraint à une dépendance transfusionnelle** (définie par au moins une transfusion toutes les huit semaines pendant quatre mois).

Diagnostic OMS	AR ; AR-SC ; 5q-	CRMD ; CRDM-R5	AREB-1	AREB-2
Score	0	1	2	3
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	
Score	0	1	2	
Hémoglobine (H <9, F <8)	Absence d’anémie	Présence d’anémie + besoin régulier en transfusion		
Score	0	1		

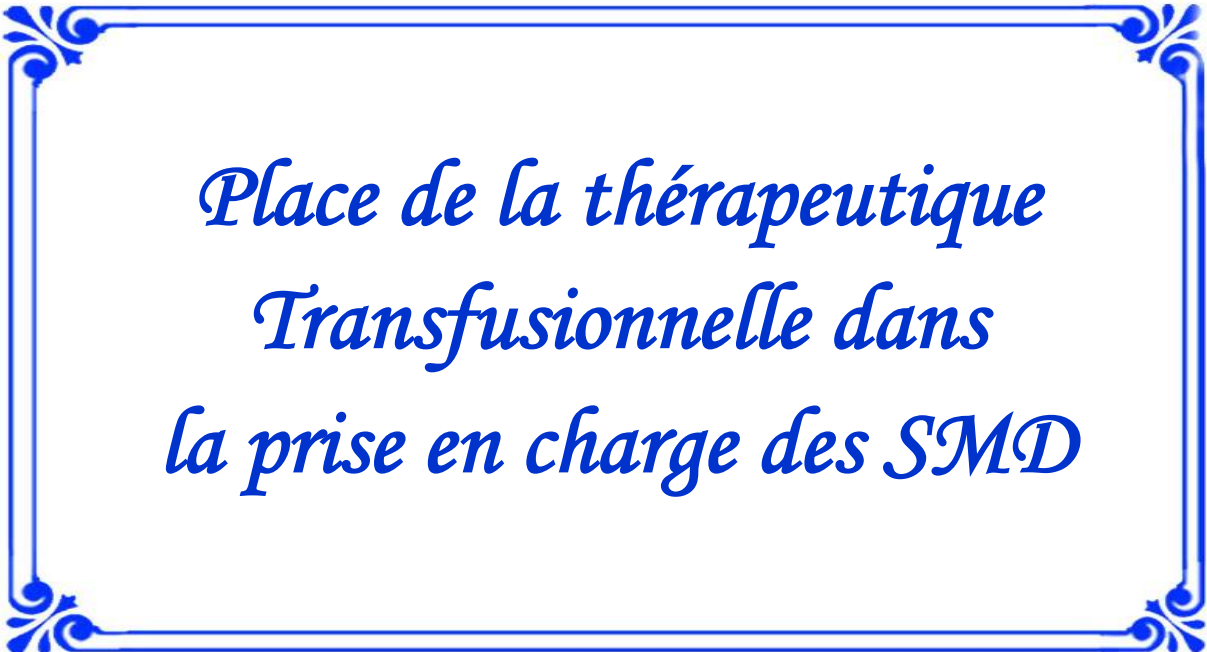
Tableau VII: Score WPSS [67]

Ces éléments permettent de stratifier le risque des patients atteints de SMD selon 5 groupes.

Score	Risque évalué
0	Très bas
1	Bas
2	Intermédiaire
3-4	Elevé
5-6	Très élevé

Tableau VIII: niveaux de risque selon les résultats du score WPSS

Malheureusement ce score repose sur deux paramètres à caractères «subjectifs » : la dépendance transfusionnelle et la dysplasie multilignée rentrant dans la classification OMS 2001 [68]. Par ailleurs, la dépendance peut varier de façon importante suivant la stratégie de transfusion choisie le médecin traitant (transfusion seulement lors d’anémie sévère ou transfusion en fonction des besoins du patient) [68, 69]. De ce fait, l’utilisation du score WPSS reste rare comparée aux scores IPSS et IPSS-R.



*Place de la thérapeutique
Transfusionnelle dans
la prise en charge des SMD*

VI. PLACE DE LA THERAPEUTIQUE TRANSFUSIONNELLE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SMD

La prise en charge thérapeutique est différente entre les SMD de faible risque SMD-LR (SMD- low risk) et les SMD de haut risque SMD-HR (SMD-high risk). Alors que le traitement des SMD-LR, qui représentent 2/3 des patients, consiste essentiellement à corriger les cytopénies et repose beaucoup sur les transfusions, le traitement des SMD-HR va cibler la prolifération blastique et l'instabilité chromosomique afin de contrôler le clone leucémique.

Les buts de la prise en charge des SMD sont :

- La correction des cytopénies
- L'amélioration de la qualité de vie
- La prévention de l'évolution en LMA
- La prolongation la survie

6.1. Place de la transfusion dans le traitement des SMD de faible risque

Le problème majeur des SMD de faible grade est généralement celui du traitement des cytopénies puisque le risque de transformation en leucémie aiguë est relativement faible [70]. Les traitements ne doivent pas être toxiques et doivent pouvoir améliorer la qualité de vie.

L'anémie présente dans plus de 80 % des cas, constitue la cytopénie la plus fréquente, généralement la plus symptomatique et qui altère le plus la qualité de vie des patients. Son traitement symptomatique est la transfusion répétée ou «chronique» de concentrés érythrocytaires phénotypés principalement. Pour limiter le nombre de transfusions ; les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE), ou le lénalidomide dans les syndromes 5q-; sont souvent associés en pratique clinique. [71]

6.1.1. Rappel sur la transfusion et le système ABO et rhésus [72].

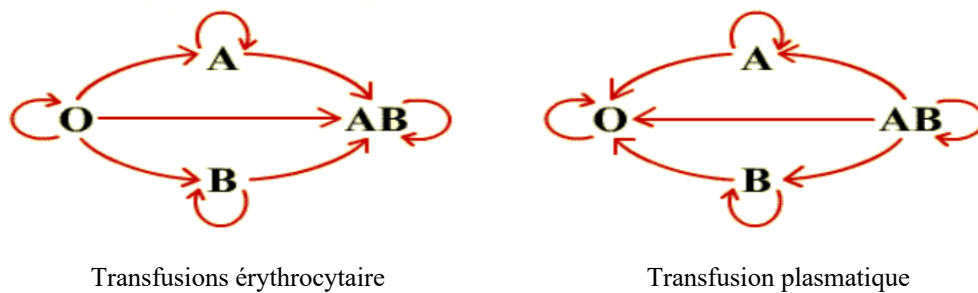


Figure 11 : Les règles de transfusion érythrocytaire et plasmatique dans le système ABO

Dans la thérapeutique transfusionnelle, le respect scrupuleux de toutes les règles de compatibilité ABO est primordial car toute allo-immunisation non décelée peut engendrer des complications graves voir mortelle et compromettre le devenir transfusionnel du patient.

6.1.1.1. Bilan pré-transfusionnel.

Avant toute transfusion, les patients doivent être informés de cette dernière et un bilan sera réalisé pour minimiser le risque de survenue de complications immédiates.

Ce bilan comprendra principalement

- Un groupage sanguin au minimum ABO et rhésus
- La recherche d'agglutinines irrégulières (RAI) qui doit dater de moins de 72H
- épreuves de compatibilité globulaire visant principalement à prévenir une incompatibilité des groupes ABO
- Un CULM au lit du malade
- Dans le cadre des SMD, étant donné la grande fréquence des transfusions, il est préférable d'étendre le phénotypage aux autres systèmes.

En pratique :

Bilan pré-transfusionnel	Groupage ABO	<ul style="list-style-type: none"> - Règle des 4 fois 2 : 2 techniques : Simonin et Beth-Vincent 2 prélèvements différents 2 techniciens Réactifs provenant de 2 lots différents
	Groupage rhésus	<ul style="list-style-type: none"> - Obligatoire pour le D - PE : Femmes non ménopausées Multi-transfusés Espérance de vie importante
	RAI	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'anticorps irréguliers - RAI < de 3 jours obligatoires avant toute transfusion
	Test de compatibilité	<ul style="list-style-type: none"> - Indications : RAI positive Antécédents de réaction transfusionnelle - Mise en contact des GR avec le sérum du patient - Une agglutination contre-indique la transfusion
Au lit du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Informer le patient des bénéfices et des risques de la transfusion - Accord du patient - Vérification ultime : Identité du malade <li style="padding-left: 40px;">Identité du destinataire inscrit sur la poche - Réaction de Beth-Vincent : sang du patient + sang des CG 	
Après la transfusion	<ul style="list-style-type: none"> - Remplir et renvoyer la fiche de suivi transfusionnel : <li style="padding-left: 20px;">Etiquette du culot <li style="padding-left: 20px;">Date <li style="padding-left: 20px;">Signature de l'infirmière <li style="padding-left: 20px;">Nom et signature du médecin <li style="padding-left: 20px;">Notification d'éventuels effets indésirables - Contrôle de l'hémoglobine à 24h (efficacité) - RAI : dans les 3 mois après la dernière transfusion globulaire 	

Tableau IX: récapitulatif de la procédure de prise en charge
d'une transfusion

Tout accident devra être immédiatement signalé et consigné.

Toute cette stratégie d'hémo-vigilance permet de réduire le risque pour le receveur de sang au maximum et d'assurer une traçabilité en cas de problèmes [72,73].

6.1.1.2. Les moyens disponibles pour les transfusions

a. culot de globules rouge ou concentré de globules rouges (CGR)

Les CGR ont un volume moyen de 205 ml. Ils contiennent plus de 40 g d'hémoglobine, (taux d'hématocrite 50-70%). Les CGR se conservent 42 jours depuis le jour du don de sang entre +2°C et +4°C mais doivent être transfusés immédiatement après délivrance ou conservés à +4°C pour une durée inférieure à 8 heures.

Ils sont obtenus par la séparation des globules rouges du reste du sang et l'ajout à la fin d'une solution saline d'adénine-glucose-mannitol (solution SAGM). Cette séparation se fait principalement par 2 méthodes :

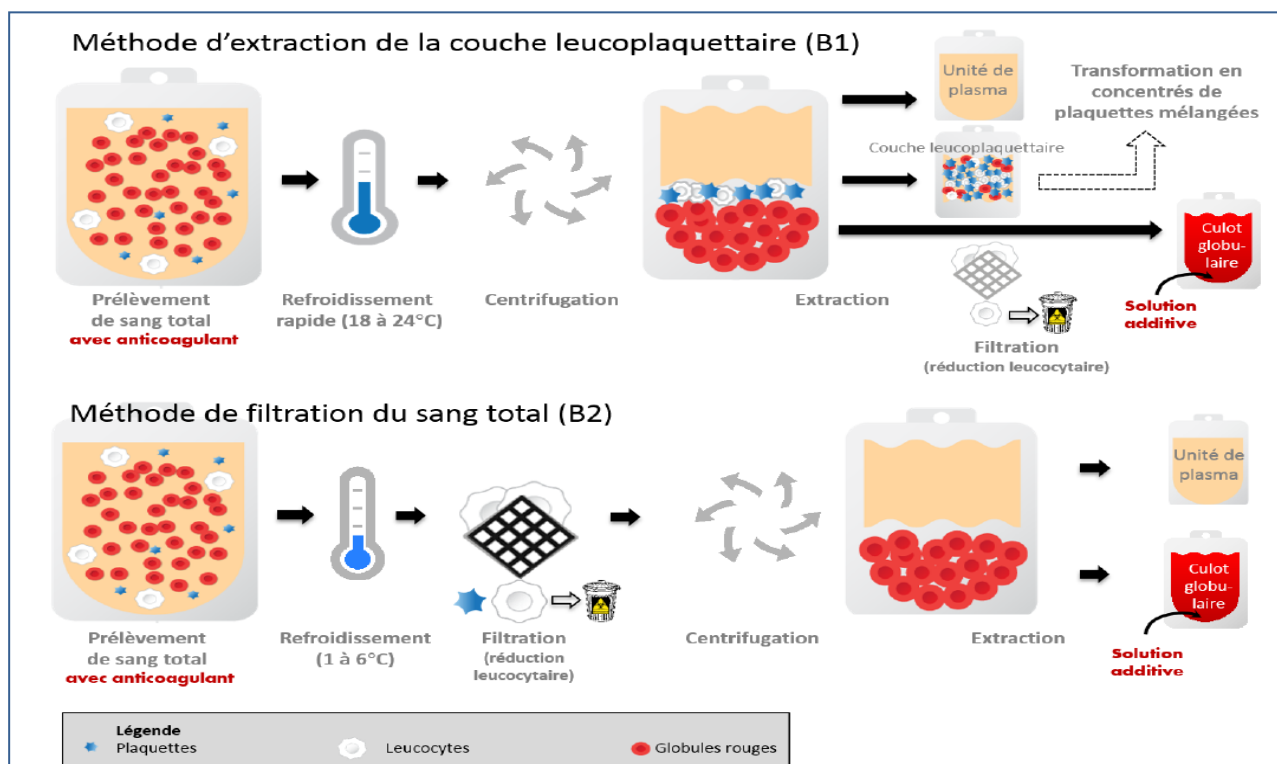


Figure 12: Méthode de séparation des CGR

b. Culot plaquettaire standard ou mélangé et culot de plaquette d'aphérèse.

Il existe deux types de préparations plaquettaires : les plaquettes mélangées ou standards (MCPS) et les plaquettes d'aphérèse (CPA).

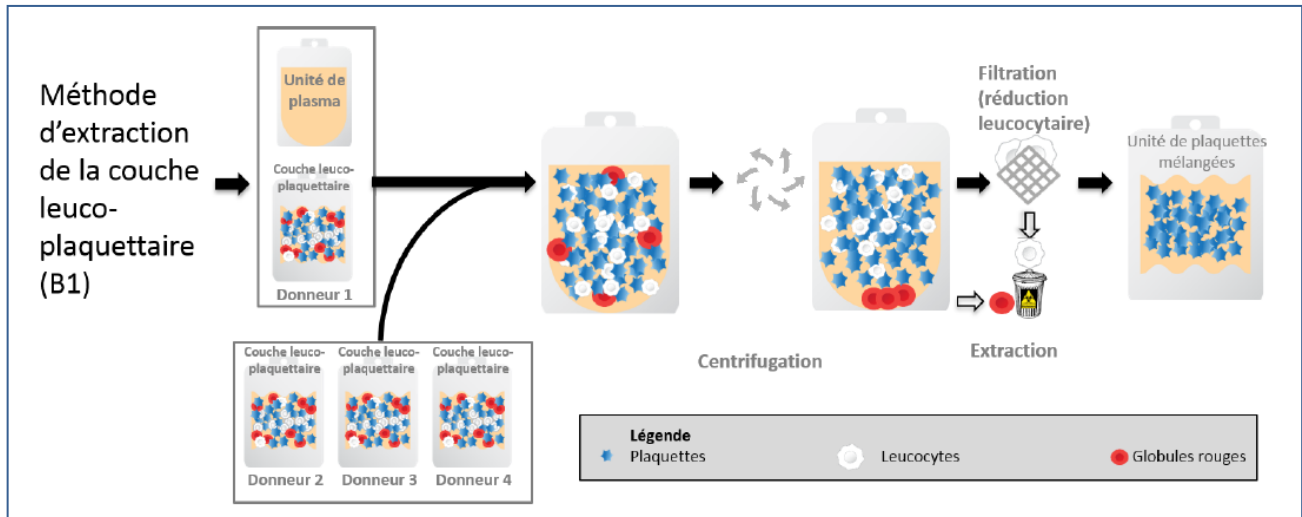


Figure 13: Méthode de séparation des CPA et MCPS

Leur durée de conservation est de 5 jours à compter de la date de prélèvement à une température de $20(+/- 4) ^\circ\text{C}$ en agitation continue.

Le volume d'une unité type de plaquettes mélangées est d'environ $342 (\pm 15)$ ml. Chaque unité renferme habituellement $298 (\pm 68) \times 10^9$ plaquettes et un nombre moyen de leucocytes résiduels de $0,09 \times 10^6$. Elle peut également contenir une quantité minimale de globules rouges.

Les plaquettes d'aphérèse quand à elles sont prélevées et préparées au moyen d'un procédé automatisé en continu qui achemine le sang du donneur jusqu'à un appareil d'aphérèse qui sépare les globules rouges et les leucocytes des plaquettes et du plasma. Une unité type de plaquettes d'aphérèse contient $370 (\pm 48) \times 10^9$ plaquettes et un nombre moyen de leucocytes résiduels de

$0,067 \times 10^6$, pour un volume moyen de 242 (± 8) ml. Leur durée de conservation est également de 5 jours à compter de la date de prélèvement à une température de 20 (+/-4) °C en agitation continue.

6.1.2. Rôle de la transfusion dans la correction de l'anémie

La transfusion reste très souvent employée, parfois pendant des années, principalement en cas d'échec des traitements pouvant être actifs sur l'anémie, notamment les ASE (Agents stimulants l'érythropoïèse). Le syndrome anémique s'installe habituellement de façon progressive, insidieuse et pour une durée très longue. Lorsque le traitement transfusionnel chronique par CGR est indiqué, il est recommandé de transfuser au-dessous de 8 g/dL d'hémoglobine [71], ou à un taux plus élevé en cas de comorbidités ou de retentissement clinique justifiant le maintien d'un taux plus élevé telle que l'adjonction de facteurs de risques cardiovasculaires ou de mauvaise tolérance, ce seuil peut être alors augmenté à 10g/dl sans la dépasser [74].

6.1.2.1. Modalités de transfusions et fixation du seuil [75].

Le principal objectif de la transfusion est de participer au maintien optimal d'un certain degré de qualité de vie. Il convient donc d'évaluer l'impact de la transfusion sur l'asthénie physique notamment aux efforts habituels ainsi que son retentissement sur les capacités intellectuelles voire sur le comportement du malade. Tout cela dans le but de fixer le seuil transfusionnel, qui sera aussi individualisé que possible.

Le nombre de CGR est à apprécier en fonction :

- du volume sanguin total du patient
- de la concentration d'Hb souhaitée

On se base alors sur la formule suivante

$$\text{(Hb théorique - Hb du malade) x Poids x 3}$$

Le rythme de la transfusion est généralement de 1 à 2 gouttes/ Kg/ Minute

En pratique chez l'adulte : 2 ou 3 CGR sont nécessaires, ils peuvent être renouvelés dans certains cas le lendemain afin d'atteindre le seuil souhaité.

En 2013 Malcovati et al ont émis quelques recommandations concernant les transfusions de CGR [75,76] :

- Les preuves disponibles sur les critères d'utilisation des transfusions de CGR et de chélateurs de fer pour le traitement des SMD ; sont limitées : le recours aux critères utilisés pour les affections chroniques avec une anémie nécessitant des transfusions (telles que les thalassémies).
- La mise en place de transfusions régulières chez les patients atteints de SMD est associée à un mauvais pronostic.
- L'objectif des transfusions de globules rouges est d'améliorer la qualité de vie et d'éviter l'apparition d'un syndrome anémique ainsi que les dommages ischémiques.
- Tous les patients avec une anémie sévère (Hb<8g/dL) de même que les patients avec une anémie symptomatique modérée devraient recevoir une transfusion de CGR.

Donc on transfuse le malade avec des CGR à partir d'un seuil de 8g/dl hémoglobine.

6.1.2.2. Risques liés aux transfusions répétées des SMD

a. OAP (œdème aiguë du poumon) de surcharge

L'OAP est la première cause de mortalité liée aux transfusions selon SHOT en 2016. Il cause six décès sur neuf et 21,6% de morbidités majeurs. L'OAP est principalement lié à l'élévation de la pression capillaire pulmonaire dû à une inflation hydrosodée et volumique et/ou à une redistribution volémique. [77]

Les principaux risques de survenue de l'OAP sont :

- Age >70 ans
- Anémie chronique
- Insuffisance rénale
- Hypo albuminémie
- L'OAP est souvent précédé d'une poussée de HTA

b. Allo-immunisation

L'allo-immunisation est un problème et un risque majeur de toute transfusion et ce risque ne cesse pas de croître avec le nombre de transfusions reçues et peut poser de sérieux problèmes pour les patients.

❖ Accident immunologique aigu :

L'hémolyse aiguë intra-vasculaire par incompatibilité ABO est l'accident immunologique transfusionnel le plus grave. Il survient pendant la transfusion ou dans les minutes qui la suivent.

La gravité de ces réactions est proportionnelle au volume transfusé. Cependant même l'administration de faibles quantités d'hématies ABO incompatibles suffit à mettre en jeu le pronostic vital du patient.

❖ Accidents immunologiques différés

Ils sont liés aux Ac immuns résultant d'un conflit en rapport avec des anticorps de classe IgG responsables d'une hémolyse intra-tissulaire. Ces accidents sont le plus souvent pauci-symptomatiques. Ils sont suspectés devant un mauvais rendement transfusionnel. Certains patients développent un ictère à bilirubine non conjuguée, une fièvre, voire une insuffisance rénale aiguë. La RAI objective cette allo-immunisation. Les Ac immuns apparaissent en moyenne 10 à 15 jours après la transfusion sensibilisante et peuvent devenir indétectables jusqu'à la stimulation antigénique suivante. Il est recommandé d'effectuer une RAI 10 à 15 jours après toute transfusion de CGR.

❖ Accidents Immunologiques en rapport avec une transfusion plaquettaire

Les antigènes présents à la surface des plaquettes sont soit ubiquitaires (système ABO, Rhésus, et HLA classe I), soit spécifiques (système HPA). L'allo-immunisation anti-HLA est le mécanisme le plus fréquemment rencontré au cours des transfusions CPA et MCPS. Ce risque est actuellement réduit par la déleucocytation systématique des concentrés plaquettaires.

c. Surcharge en fer (hémochromatose) et traitement par chélateurs de fer

Le taux de surcharge en fer à partir duquel les complications peuvent survenir est encore discuté. Une surcharge asymptomatique hépatique peut survenir à partir de la transfusion cumulée de 20 CGR, une surcharge cardiaque significative n'apparaît généralement qu'après transfusion cumulée de 50 CGR au moins. L'IRM cardiaque est un bon examen pour détecter cette surcharge cardiaque, qui vient compléter la surveillance de la ferritinémie.

En pratique, la chélation martiale doit être envisagée précocement dès 20 CE transfusés et/ou un taux de ferritine >1000 ng/mL, chez des patients potentiellement candidats à une allogreffe si leur SMD s'aggravait. Le moment de son début est plus discuté dans les autres cas. Sous Deferasirox (le plus prescrit), il est nécessaire de surveiller les fonctions rénales et hépatiques (au début du traitement à un rythme hebdomadaire). [78].

d. Infections liées aux transfusions

L'infection aiguë principalement d'origine bactérienne, surtout liée à des cocci à Gram positif, met souvent en jeu le pronostic vital. Elle peut résulter d'une contamination lors du prélèvement, de l'ouverture du circuit lors de la préparation ou d'une bactériémie chez le donneur. La transfusion plaquettaire est généralement en cause (conservation à +20°C contrairement aux autres PSL conservés au froid). La symptomatologie est variable du frisson simple au choc septique gravissime.

Les infections virales VIH, HVB et HVC pour les plus graves ou encore CMV qui peuvent être catastrophiques chez les immunodéprimés ; peuvent encore être rencontrées, elles sont certes plus rares en raison du contrôle scrupuleux des dons, mais néanmoins elles demeurent une véritable hantise des transfusions.

e. Troubles métaboliques liés aux transfusions

Le citrate est l'anticoagulant des PSL. Il peut être à l'origine d'une hypocalcémie sévère avec arythmie cardiaque ou d'une hyperlactatémie chez l'insuffisant hépatique sévère. Le potassium libéré par des hématies transfusées et lysées lors de leur conservation peut entraîner une hyperkaliémie.

6.1.3. Rôle de la transfusion plaquettaire [79, 80].

Le défaut et les anomalies plaquettaires sont relativement plus rares que les anomalies de la lignée érythrocytaire. Il est donc plus rare de recourir à des transfusions de culots plaquettaires.

6.1.3.1. Modalité de transfusion des plaquettes

La transfusion des CPA et MCPS dépend principalement du risque hémorragique et des traitements associés chez le patient. Il faut envisager cette thérapeutique au long cours et en poser correctement les indications pour éviter la survenue d'inefficacité transfusionnelle par l'apparition d'anticorps anti-HLA. En effet, les plaquettes sont abondamment pourvues d'antigènes HLA capables d'induire assez rapidement des anticorps chez le receveur, rendant les transfusions futures inefficaces et dangereuses.

6.1.4. Bilan et surveillance post-transfusionnels

La transfusion expose à de nombreuses complications plus au moins graves, à la fois à long et à court terme, complications qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. De ce fait il est donc important d'être à l'affût des éventuels signes cliniques d'alarme qui témoignent de la survenue d'une complication.

Pour cela il faut :

- Informer le patient de la transfusion et de son déroulement et lui confirmer à la fin qu'elle a bien été administrée.
- Surveiller minutieusement le déroulement de la transfusion notamment durant les premières minutes.
- Après une transfusion de CGR, de CPA ou de MCPS il est recommandé de refaire une NFS de contrôle visant à vérifier l'efficacité de la transfusion.
- Réaliser un test RAI une 10^{aines} de jours en post-transfusionnel
- Faire un contrôle du taux des transaminases ASAT et ALAT et faire les sérologies de contrôle pour VIH, HVC, HVB à 4 et à 6 mois
- Informer le patient et guetter l'éventuelle apparition de signes cliniques témoignant d'une complication à long terme.

6.1.5. Impact des transfusions sur la qualité de vie et les finances du patient

Une étude faite par Lucioni et al en 2013 s'est penchée sur la question. En comparant la qualité de vie ainsi que le cout des traitements pour les patients souffrants de SMD dépendants des transfusions et les patients indépendants des transfusions. Et ils en avaient conclu que la qualité de vie était divisée par 2 pour les patients dépendants des transfusions, de plus le coup du traitement était beaucoup plus élevé en raison de la grande fréquence des transfusions, 9840 à 19811 dollars pour les patients indépendants des transfusions pour 29608 à 51066 pour les patients dépendants de cette dernière [86]. Cependant les études de coût et de qualité de vie de cette revue étaient très hétérogènes.

D'autres études viennent étayer ce point. En Angleterre une étude effectuée en 2009 stipule que la première indication des transfusions de CGR au cours des pathologies hématologiques est le SMD. De même qu'en France, un tiers des hospitalisations des SMD le sont pour transfusion érythrocytaire. Et le coût moyen des transfusions est très variable, il a été estimé à 810 euros/mois par patient (enquête GFM), le rythme transfusionnel au cours des SMD est proche de celui des thalassémiques majeures.[75]

6.1.6. Alternatives et compléments à la transfusion

6.1.6.1. Agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et leur relation avec les transfusions

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone nécessaire à la production normale de globules rouges. Elle est produite par les reins et est libérée dans le sang en réponse à une baisse du taux d'oxygène sanguin. L'époïétine alfa (Procrit® ou Epogen®) et la darbépoïétine alfa (Aranesp®) sont des formes synthétiques de l'hormone humaine EPO et peuvent être utilisées dans le traitement de l'anémie. En oncologie, ces médicaments sont utilisés afin d'aider les patients à se rétablir d'une anémie induite par la chimiothérapie par exemple ou de traiter les maladies chroniques pour lesquelles l'anémie est une source de complications, comme les SMD-LR. Ces médicaments stimulent l'érythropoïèse par le même mécanisme que l'EPO, c'est-à-dire en interagissant avec le récepteur de l'EPO à la surface des précurseurs de globules rouges, on les appelle agents stimulants l'érythropoïèse (ASE).

Chez certains patients présentant une baisse incommode et importante de la numération globulaire, des agents pouvant stimuler la production de cellules sanguines, appelés aussi facteurs de croissance, peuvent être utiles.

Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) et dont font partie Procrit® et Aranesp®, sont des formes synthétiques d'EPO administrées par injection sous-cutanée. Aranesp® est une forme d'EPO dont la durée d'action est plus longue que celle de Procrit®

L'anémie et la dépendance aux transfusions étant des facteurs clairement identifiés de morbi-mortalité et d'altération de la qualité de vie dans les SMD. Un traitement précoce est alors recommandé.

L'érythropoïétine (EPO) est le traitement de première intention pour les patients porteurs de SMD-LR avec une anémie significative (< 10 g/dL et/ou dépendant des transfusions). Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) améliorent la survie chez les répondeurs. Le taux de réponse varie entre 30 et 75% avec une durée médiane de réponse de 24 mois [81, 82]. Leur introduction précoce semble retarder le recours aux transfusions.

Le dosage de l'EPO sérique (sEPO) est un marqueur prédictif de réponse aux ASE. Un sEPO < 100 UI/L est associé à un taux de réponse supérieur à 70% alors qu'un taux > 500 UI/L est associé à un taux de réponse < 10 % [83].

En cas d'inefficacité initiale, une association avec un facteur de croissance granulocytaire peut être proposée (GCSF) à faible dose, ce médicament a déjà démontré in vitro une action synergique avec les ASE sur l'érythropoïèse et permet d'obtenir 10 à 20 % de réponses supplémentaires.

En pratique : l'EPO est prescrit en cas d'anémie < 10 g/dL et si le taux de sEPO est < 500 UI/L. La dose d'époïétine alpha ou beta se situe entre 20 000 et 80 000 UI par semaine par voie sous-cutanée, à adapter selon le poids et la réponse observée avec un délai habituel d'environ 8 semaines. Pour la Darbépoétine, la dose habituelle de départ est de 150 μ g par semaine, avec la possibilité d'augmenter à 300 μ g par semaine (2.25 μ g/kg par semaine). Dans tous les cas l'objectif est un taux d'hémoglobine compris entre 10,5 et 12 g/dL. En cas de bonne réponse, la dose minimale efficace sera maintenue.

Le traitement doit être interrompu s'il n'est pas efficace à la 12^{ème} semaine. En dehors des effets indésirables liés à une réponse thérapeutique excessive (hypertension artérielle par exemple) il faut garder en mémoire le risque d'érythroblastopénie par l'apparition d'auto-anticorps anti-EPO (particulièrement rare). En cas de perte de réponse, il faudra penser à rechercher une carence en fer associée ; parfois visible uniquement sur la réduction du VGM [78].

6.1.6.2. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine

Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (ARTPO) sont utiles au cours de la thrombopénie immunologique et de l'aplasie médullaire.

Le recours aux ARTPO dans les SMD-LR doit être discuté en cas de thrombopénie symptomatique, en tenant compte des facteurs de risques thrombotiques et après validation en RCP. Il est indispensable de se limiter aux patients ayant une blastose médullaire < 5 %.

6.1.6.3. Les facteurs de croissance granulocytaire [71]

L'utilisation de G-CSF et de GM-CSF peut être discutée chez les patients avec un SMD-LR et présentant une neutropénie sévère symptomatique, bien qu'aucune étude n'ait pu montrer un bénéfice en terme de survie.

6.1.7. Autres approches thérapeutiques

Dans le cadre d'une thrombopénie, le Danazol, un androgène, qui permet d'avoir une réponse positive dans environ 30 % des cas avec les précautions d'utilisation usuelles (éliminer un carcinome prostatique et surveiller le bilan hépatique régulièrement). [84].

6.1.7.1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'ASCT ne constitue habituellement pas un traitement des SMD-LR. Cependant, des données récentes suggèrent un effet bénéfique sur la survie globale de l'ASCT dans des formes qui comportent certains facteurs de gravité et ne répondent pas aux traitements analysés plus haut notamment les ASE [84].

6.1.7.2. Luspatercept (ACE-536)

Parmi les nouvelles approches thérapeutiques ayant récemment été évaluées, l'inhibition du TGF- β semble la plus prometteuse dans les SMD-LR. En effet, une des causes de l'inhibition de l'érythropoïèse est l'augmentation de la concentration des ligands de la super famille des TGF- β et parmi ceux-ci l'activine B et le GDF11, régulateurs négatifs des stades tardifs de l'érythropoïèse. Le luspatercept est décrit comme un « piège » de ces ligands ce qui aboutit à inhiber cette régulation négative. Initialement évalué dans la thalassémie avec des résultats très intéressants, il a par la suite été étudié chez des patients SMD-LR dépendants des transfusions en échec d'ASE, avec des résultats positifs, notamment chez les patients présentant des sidéroblastes en couronne et/ou une mutation de SF3B1. Les résultats d'un essai de phase III dans cette population viennent d'être communiqués à l'HAS en 2018 avec l'obtention d'une indépendance aux transfusions de 8 semaines chez 37,9 % des patients [85].

La transfusion reste le seul traitement symptomatique de l'anémie et des déficits plaquettaires des SMD après échappement à l'EPO et aux autres thérapeutiques. Des concentrés érythrocytaires phénotypes doivent être utilisés si possible selon un phénotype étendu dans le souci de diminuer l'allo-immunisation dans cette population multitransfusée. Le seuil transfusionnel est selon les recommandations à 8 g/dL mais il est très souvent plus élevé en raison des fréquentes comorbidités dans cette population âgée (médiane supérieure à 75 ans).

6.2. Place de la transfusion dans le traitement des SMD de haut risque [87]

La transfusion tient peu de place dans le traitement des SMD-HR, elle se contente de corriger les cytopénies dans l'immédiat et d'améliorer le confort des patients. Chez les patient très âgés et multitarés la transfusion est souvent le seul recours possible.

C'est donc l'allogreffe de moelle osseuse qui est le seul traitement curatif des SMD. Il est habituellement réservé aux formes agressives de SMD chez les patients jeunes. Le meilleur moment pour effectuer la transplantation est différent suivant les cas: de façon précoce pour les SMD-HR ou lors de la phase de transformation pour les SMD-LR. Pour les patients qui ne disposent pas d'un donneur apparenté, la greffe de cellules souches autologues est possible.

Les chimiothérapies d'induction sont utilisées lors de l'évolution leucémique. Elles reposent sur les anthracyclines et la cytarabine à doses conventionnelles et permettent d'obtenir une rémission dans 40 à 60 % des cas.

La durée moyenne de rémission est inférieure à celle observée pour les LMA de novo (médiane de 10-12 mois) et une rechute dans plus de 90 % des cas à 2 ans.

La décision thérapeutique dépend donc des critères de gravité liés à la blastose médullaire et au bilan cytogénétique. Chez les sujets âgés, la cytarabine à faible dose peut être utilisée seule. Ces traitements sont associés bien sûr aux traitements de support hématologique : transfusions sanguines, plaquettaires, agents anti-infectieux ainsi que parfois un soutien psychologique sont indispensables pour prendre en charge les complications de la maladie et des traitements.[88]



Conclusion

Les syndromes myélodysplasiques sont l'une des plus grandes indications de transfusions en médecine et la première indication de transfusion de culots globulaires en hématologie ; avec tout son lot de complications à court et à long terme. En effet malgré toute la grande vigilance qui encadre les transfusions, plus leurs nombres augmentent, plus le risque de survenue d'accidents graves augmente. Sans oublier tout l'inconfort, le stress et l'impact financier incommensurable que cela représente pour le patient

Les agents stimulants l'érythropoïétine (ASE) acquièrent une place importante dans la correction de l'anémie. Leur utilisation comme traitement de première intention, et de façon précoce, chez les patients souffrants de syndromes myélodysplasiques a démontré qu'il permet actuellement de retarder le recours aux transfusions. De plus l'association à un facteur de croissance granulocytaire peut être proposée (GCSF) à faible dose et permettrait d'obtenir 10 à 20 % de réponses supplémentaires.

D'autres approches tels que les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, les facteurs de croissance granulocytaire, le Luspatercept ou encore l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont disponibles dans certains cas afin d'alléger les patients du lourd fardeau transfusionnel.

Malgré tout cela les syndromes myélodysplasiques continuent de dépendre des transfusions, et il est important de bien les encadrer, de les mener au mieux pour les patients afin de leur éviter au maximum les complications. Des aides psychologique et financière peuvent être les bienvenues pour grand nombre de patients.



Résumés

RESUME

Titre : Particularités transfusionnelles des syndromes myélodysplasiques

Auteur : AL HONSALI Youssef

Mots clés : transfusion, syndrome myélodysplasique, hématopoïèse, culot globulaire, WPSS

Objectif : Le but de notre travail est de montrer l'aspect transfusionnel dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques.

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe d'hémopathies malignes et hétérogènes, ce sont des maladies clonales impliquant les cellules souches hématopoïétiques et qui induisent l'apparition de différentes cytopénies plus au moins importantes touchant surtout la lignée rouge mais peut aussi intéresser les trois.

Il s'agit d'une pathologie qui touche surtout le sujet âgé. La clinique étant peu contributive le diagnostic des SMD repose essentiellement sur la para-clinique qui permet de détecter les déficits dans les différentes lignées.

Les nouvelles techniques ont permis d'affiner les connaissances de mieux classifier les SMD et de poser des scores pronostiques plus précis qui permettent une meilleure prise en charge des patients.

Le traitement des SMD, notamment celui de faible risque, fait appel à un grand nombre de transfusions. Ce qui a pour conséquences une exposition aux différents risques des transfusions. Il est donc primordial de bien encadrer les transfusions tout au long. Sans oublier l'impact psychologique et financier que les transfusions répétées engendrent.

Les ASE sont un bon traitement visant à réduire le nombre des transfusions ou à retarder le début de ces dernières. D'autres approches sont également possibles toujours dans le même objectif (facteurs de croissance granulocytaire, Luspatercept...) voire dans un but curatif telle que l'allogreffe mais qui est plus une indication des SMD-HR.

Les syndromes myélodysplasiques sont toujours dans le sommet des pathologies friandes de transfusions et grand nombre de patients SMD sont des sujets aux transfusions chroniques il est donc impératif de bien l'encadrer dans le but de permettre une meilleure qualité de vie.

SUMMARY

Title : transfusion specificity of myelodysplastic syndrome

Author : AL HONSALI Youssef

Key words : Transfusion, Myelodysplastic syndrome, Hematopoiesis, Red blood cell pellet, WPSS

Objective: The aim of our work is to show the transfusion aspect in the management of myelodysplastic syndromes.

Myelodysplastic syndromes are a group of malignant and heterogeneous hemopathies, they are clonal diseases concerning the hematopoietic stem cells and which preferably induce different cytopenias more or less important mainly affecting the red line but can also interest the three lines.

This is a pathology that mainly affects the elderly. The clinic being little contributory to the diagnosis of MDS is essentially based on the para-clinic which makes it possible to detect deficits in the various lines.

New techniques (FISH, flow cytometry, etc.) have made it possible to refine our knowledge of better classifying MDS and establishing more precise prognostic scores which allow a better cost of patient care.

The treatment of MDS, especially those of low risk, involves a large number of transfusions. This results in exposure to the different risks of transfusions. It is therefore essential to properly supervise transfusions throughout. Not to mention the psychological and financial impact that repeated transfusions cause.

The agent stimulant erythropoiesis are good treatments to reduce the number of transfusions or to delay the onset of transfusions. Other approaches are also possible always from the same goal; less transfusion (granulocyte growth factors, Luspatercept...) or even for a curative purpose such as allogeneic transplantation, but which is more an indication of high-risk MDS.

Myelodysplastic syndromes are always at the top of the pathologies fond of transfusions and a large number of MDS patients are subject to chronic transfusions, it is therefore imperative to supervise it well but to allow a better quality of life.

ملخص

العنوان: خصائص نقل الدم لمتلازمات خلل التنسج النقوي

المؤلف: يوسف الحنصالي

الكلمات المفتاحية: وحدة خلايا الدم الحمراء ، wpss ، نقل الدم ، متلازمة خلل التنسج النقوي ، عملية تصنيع كريات الدم ،

الموضوع: هدفنا هو إبراز ظاهرة تحاقن الدم في تتبع علاج داء متلازمات خلل التنسج النقوي .

داء متلازمات خلل التنسج النقوي هي مجموعة من اعتلالات الدم الخبيثة و الغير المتجانسة، و هي امراض نسيلية تشمل الخلايا الجذعية المكونة للدم، و التي تسبب قلة الخلايا المختلفة بشكل أو بآخر، والتي تؤثر خاصة على السلالة الحمراء ويمكن كذلك أن تهم السلالات الثلاث.

هذه الحالات المرضية تؤثر بشكل رئيسي على كبار السن. نظرا أن مساهمة الفحص السريري ضئيلة في تشخيص داء متلازمات خلل التنسج النقوي، لذا يعتمد أساسا على الفحص الشبه السريري المخبري مما يجعل من الممكن اكتشاف أوجه القصور في السلالات المختلفة .

التقنيات الحديثة مكنتنا من صقل معرفتنا بتصنيف داء متلازمات خلل التنسج النقوي بشكل أفضل و التوصل إلى دلالات أكثر دقة لتتبع حالة المرضى في أحسن الظروف.

يتضمن علاج متلازمة خلل التنسج النقوي ، خاصةً تلك منخفضة الخطورة ، عددًا كبيرًا من عمليات نقل الدم. ينتج عن هذا التعرض للمخاطر المختلفة لعمليات نقل الدم. لذلك من الضروري الإشراف بشكل صحيح على عمليات نقل الدم في جميع أطوارها. ناهيك عن التأثير النفسي و المادي الناجم عن عمليات نقل الدم المتكررة.

تعتبر المواد المحفزة لتكوين الكريات الحمراء ASE علاجات جيدة لتقليل عدد عمليات نقل الدم أو لتأخير بدايتها. المناهج الأخرى ممكنة دائمًا من نفس الهدف (عوامل نمو الخلايا المحببة ، Luspatercept) أو حتى لغرض علاجي مثل الزرع الخيفي ، ولكنه أكثر إشارة في الحالات المرضية العالية الخطورة.

دائمًا ما تكون متلازمات خلل التنسج النقوي على رأس قائمة الأمراض المولعة بنقل الدم ، ويخضع عدد كبير من مرضى متلازمة خلل التنسج النقوي لعمليات نقل دم مزمنة ، لذلك من الضروري الإشراف عليها من أجل السماح بنوعية حياة أفضل.



Références

- [1] **Agnès Charpentier,**
L'hématopoïèse : un système complexe. Soins dossier n°732 mars 2008.
- [2] **Howard M, Hamilton P,**
Hématologie. Coll. Campus illustré Elsevier 2004.
- [3] **Bogdanovic AD , trpinac DP, Jankovic GM, Bumbasirevic VZ, Obradovic M, Colovic**
MD.Incidence and role of Apoptosis in myelodysplastic syndorme : morphological and ultrastructural assesement. Leukemia.1997 ;11/656-9
- [4] **Bouscary D, De Vos J ? Guesnu M.Fas**
Apo-1(CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndormes.
Leukemia 1991 ; 11 :839-45
- [5] **Gyan E, Frisan E, Beyne-Rauzy O.**
Spontaneous and fas-induced apoptosis of low-grade MDS erythroid precursors involvesthe endoplasmic reticulum.Leukemia 2008 ; 10 :10.
- [6] **Fontenay M, Gyan E.**
Apoptotic pathways to death in myelodysplastic syndormes. Haematologica. 2008 ; 93 :1288-92.
- [7] **Heiko Krause, Markus G. Manz, Bernhard Gerber**
Syndrome myélodysplasique: physiopathologie, diagnostic et traitement
Forum Med Suisse 2013;13(27–28):548–557

- [8] **Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, et al.**
Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML.
Blood. Feb 5 2009;113(6):1315–1325.
- [9] **Pathologie Biologie 52 (2004) 245–247. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France**
- [10] **De Maria R, Testa U, Luchetti L, Zeuner A, Stassi G, Pelosi E, et al.**
Apoptotic role of Fas/Fas ligand system in the regulation of erythropoiesis.
Blood 1999;93(3):796-803
- [11] **Socolovsky M, Murrell M, Liu Y, Pop R, Porpiglia E, Levchenko A.**
Negative autoregulation by FAS mediates robust fetal erythropoiesis. PLoS Biol 2007;5(10):e252.
- [12] **Dai CH, Price OJO, Brunner T, Krantz SB.**
Fas ligand is present in human erythroid colony-forming cells and interacts with Fas induced by interferon gamma to produce erythroid cell apoptosis.
blood 1998 ; 91 : 1235-41.
- [13] **Bouscary D, De Vos J, Guesnu M, Picard F, Dreyfus F, Fontenay- Roupie M.**
Fas/Apo-1 (CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 1997 ; 11 : 83945.
- [14] **Gupta P, Niehans GA, Leroy SC.**
Fas ligand expression in the bone marrow in myelodysplastic syndromes correlates with FAB subtype and anemia, and predicts survival. Leukemia 1999 ; 13 : 4452.

- [15] **Bouscary D, Chen YL, Guesnu M, Picard F, Viguier F, Lacombe C, Dreyfus F, Fontenay-Roupie M.**

The activity of the caspase- 3/CPP32 enzyme is increased in “earlystage” myelodysplastic syndromes with excessive apoptosis, but caspase inhibition does not enhance colony formation in vitro. *Exp Hematol* 2000 ; 28 : 784-91

- [16] **Gallagher A, Darley RL, Padua R.**

The molecular basis of myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 1997;82(2):191–204.

- [17] **Mufti GJ, Galton DA.**

Myelodysplastic syndromes: natural history and features of prognostic importance.

Clin Haematol 1986;15(4):953–71.

- [18] **Mufti G, List AF, Gore SD, Ho AY.**

Myelodysplastic syndrome. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 176–99.

- [19] **Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, Mijovic A, Devereux S, Pagliuca A.**

The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS. *Blood* 2000; 96(12):3932–8.

- [20] **Koury MJ.**

The molecular mechanism of erythropoietin action. *Eur J Biochem* 1992 ; 210 : 649-53.38

- [21] **Witthuhn BA, Silvennoinen O, Ihle JN.**
Jak2 associates with the erythropoietin receptor and is tyrosine phosphorylated and activated following stimulation with erythropoietin. *Cell* 1993 ; 74 : 227
- [22] **Dumon S, Santos SC, Debierre-Grockiego F, Gouilleux F.**
IL-3- dependent regulation of Bcl-XL gene expression by STAT5 in a bone marrow derived cell line. *Oncogene* 1999 ; 18 : 4191-200.
- [23] **Lecoq-Lafon C, Verdier F, Fichelson S, Chretien S, Gisselbrecht S, Lacombe C, Mayeux P.**
erythropoietin induces the tyrosine phosphorylation of GAB1 and its association with Shc, SHP2, SHIP and PI 3-K. *Blood* 1999 ; 93 : 2578-84.
- [24] **Del Peso L, Gonzalez-Maria M, Page C, Herrera R, Nunez G.**
Interleukin-3 induces phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science* 1997 ; 278 : 687-91.
- [25] **Claessens, Y.-E., & Fontenay-Roupie, M.**
Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques(2002). *Pathologie Biologie*, 50(4), 261–267.
- [26] **Simmons PJ, Masinovsky B, Longenecker BM, Berenson R, Gallatin WM.**
Vascular cell adhesion molecule-1 expressed by bone marrow stromal cells mediates the binding of hematopoietic progenitor cells.
Blood 1992 ; 80 : 388-94.

- [27] **Michael Pfeilsto Cker, Heidrun Karlic, Thomas No Sslinger, Wolfgang Sperr, Reinhard Stauder, Otto Krieger, & Peter Valent.**
Myelodysplastic syndromes, aging, and age: Correlations, common mechanisms, and clinical implications. *Leukemia & Lymphoma*, October 2007; 48(10): 1900 – 1909
- [28] **Michaela Fontenaya, Olivier Kosmidera, Emilie Frisana, Sandrine Ettoua, Catherine Lacombe.**
Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. *Revue francophonedes laboratoires* - juin 2009 - N°413
- [29] **Boulwood J, Fidler C, Strickson AJ, Watkins F, Gama S, Kearney L,et al.**
Narrowing and genomic annotation of the common deleted region of the 5q-syndrome *Blood* 2002;99:4638-41.
- [30] **Sekeres MA et al.**
Characteristics of 4 patients with myelodysplastic syndromes:resultants of six cross-sectional physican suveys.
S Natl cancer In, 2008,100(21):P.J542-51.
- [31] **Behmet, Bechrakis NE (1998).**
Bilateral proliferative retinopathy as first manifestation of the myelodysplastic syndrome. 96th DOG Annual Meeting .2001
- [32] **Linman JW, Bagby GC.**
The preleucemic syndrome (hemopoieticdysplasia). *American Cancer Society*(1978), 42:854-864.

[33] Felman P, Chomienne C.

Facteurs de croissance hématopoïétiques. Une place dans le traitement des syndromes myélodysplasiques ? *Hématologie*(1997), 3 ;155-161.

[34] Beran m, Estey E, O'Brien SM, Giles F J, Koller CA, Kornblau s, Keating M, Kantarjlan HM.

Results of topotecan single-agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*(1998), 31:521-531.

[35] Wijermans P, Lubbert M, VerhoeF G, Bosly A, Ravoet C, Andre M, Ferrant A.

Low-dose 5-aza-2-deoxycytidine (déscitabine) a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients. *Journal of Clinical Oncology*(2000), 18:956-962

[36] Hebbar M, Hebbar-Savean K, Fenaux P.

Associations entre maladies systémiques et syndromes myélodysplasiques. *Hématologie*(1998), 4:51-5

[37] Merlat A, Picard F, Dreyfus F.

Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Méd Chir, Hématologie* 2000, 13-012-A-10.

[38] Beyne-Rauzy O.

Les syndromes myélodysplasiques. *Rev Med Int* 2012 ; 33 : S21-3.

- [39] **Fain O, Braun T, Stirnemann J, Fenaux P.**
Manifestations systémiques et auto-immunes des syndromes myélodysplasiques.
Rev Med Int 2011 ; 32 : 552-9
- [40] **Hofmann WK, Ottmann OG, Ganser A, Hoelzer D .**
Myelodysplastic syndromes :clinical features. *Sem Hematol* 1996; 33 :177-85.
- [41] **Farah C, Bulai Livideanu C, Jegu J, Paul C, Viraben R, Lamant L, Et Al.**
Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1171–5.
- [42] **Yamauchi T, Ishida K, Iwashima Y, Ikegaya S, Kawai Y, Wakahara M, Et Al.**
Successful treatment of pyoderma gangrenosum that developed in a patient with myelodysplastic syndrome. *J Infect Chemother* 2003;9:268–71.
- [43] **Kimura S, Kuroda J, Akaogi T, Hayashi H, Kobayashi Y, Kondo M.**
Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis: Behcet's syndrome. *Leuk Lymphoma* 2001;42: 115–21.
- [44] **Greenberg PL.**
The smoldering myeloid leukemic states. Clinical and biologic features. *blood* 1983 ;61 :1035-44.
- [45] **Merlat A, Picard F, Dreyfus F.**
Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Méd Chir, Hématologie* 2000, 13-012-A-10.

- [46] **List AF, Sandberg AA, Doll DC.**
Myelodysplastic syndroms. Wintrobe's clinical haematology. Phyladelphia : Lippincott Williams andWilkins, 2004.
- [47] **Becha M, Braham Jmili N.**
Les syndromes myélodysplasiques : aspects physiopathologiques, cliniques et biologiques. *Ann Biol Clin* 2015 ; 73(6) :643-56
- [48] **Orianne Wagner-Ballon, Michèle Imbert**
Dysmyélopoïèse et syndromes myélodysplasiques : description – démarche diagnostique *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009 - n°413
- [49] **Levy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MA.**
Hématologie et transfusion. Paris : Masson, 2008.
- [50] **[50] Bain BJ.**
Morphology of blood cells. Bain BJ, editor, *Blood cells, a practical guide.* London, Blackwell Publishing; third edition 2002. p.52-154.
- [51] **Chèze S.**
Myélodysplasies. Leporrier M, ed. *Hématologie.* Paris : Doin, 1999, p. 137-42
- [52] **Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le BeauMM, Porwit A, BaumannI, et al.**
Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview. In : SwerdlowSH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.*, eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* Lyon :IARC, 2008 : 88-93.
- [53] **Wagner-Ballon O, Imbert M.**
Dysmyeloipoiese et syndromes myélodysplasiques: description – démarche diagnostique. *Rev Fr Lab* 2009 ; 413 : 39-47.

[54] Linman JW, Bagby GC

The preleukemic syndrome (hemopoietic dysplasia). American Cancer Society, 1978 ; 42:854-864.

[55] Felman P, Chomienne C .

Facteurs de croissance hématopoïétiques. Une place dans le traitement des syndromes myélodysplasiques ? *Hématologie*, 1997 3 ;155-161.

[56] Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al.

Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome : International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ringsideroblasts.

Haematologica 2008;93:1712-17

[57] Lubbert M, Krieger O, Kolb HJ, et al

The German-Austrian Working Group for studying prognostic factors in myelodysplastic syndroms. Meeting Report. Vienna 2008 Workshop. *Ann Hematol* 2009;88:607-11.

[58] Qubaja M, Marmey B, Le Tourneau A, et al.

The detection of CD14 and CD16 in paraffin-embedded bone marrow biopsies is useful for the diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia. *Virchows Arch* 2009;454:411-9.

[59] Wémeau M, Nibourel O, Lai JL, Quesnel B.

Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques et apport des techniques pangénomiques. *Hématologie* 2012 ; 16 : 8-11.

- [60] **Eclache V, Lafage-Pochitaloff M, Lefebvre C, Penther D, Raynaud S, Tigaud I.**

Place de la cytogénétique dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques : mise à jour du Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(5) : 525-34

- [61] **A. PORWIT, A. RAJAB.**

Flow cytometry immunophenotyping in integrated diagnostics of patients with newly diagnosed cytopenia: one tube 10-color 14-antibody screening panel and 3-tube extensive panel for detection of MDS-related features *International Journal of Laboratory Hematology* 2015

- [62] **Arenillas L, Mallo M, Ramos F, Guinta K, Barragán E, Lumbreras E, et al.**

Single nucleotide polymorphism array karyotyping: a diagnostic and prognostic tool in myelodysplastic syndromes with unsuccessful conventional cytogenetic testing. *Genes Chromosomes Cancer* 2013 ; 52 : 1167-77.

- [63] **Bouscary D, Chen YL, Guesnu M, Picard F, Viguier F, Lacombe C, Dreyfus F, Fontenay-Roupie M.**

The activity of the caspase- 3/CPP32 enzyme is increased in “earlystage” myelodysplastic syndromes with excessive apoptosis, but caspase inhibition does not enhance colony formation in vitro. *Exp Hematol* 2000 ; 28 : 784-91

- [64] **Arber DA et al.**

The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016

- [65] **Thomas Cluzeau, Pierre Fenaux**
Actualités des syndromes myélodysplasiques Société française d'hématologie.
Hématologie, vol. 17, suppl'ement 5, décembre 2011
- [66] **R. Itzykson, P. Fenaux**
Pronostic des syndromes myélodysplasiques Correspondances en Onco-
Hématologie - Vol. XII - n° 1 - janvier-février 2017
- [67] **L. Malcovati, M. G. Della Porta, C. Strupp, I. Ambaglio, A. Kuendgen, K.Nachtkamp, E. Travaglio, R. Invernizzi, C. Pascutto, M. Lazzarino, U. Germing, Et M. Cazzola,**
Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with
myelodysplastic syndrome and it's integration into the WHO classification-
based Prognostic Scoring System (WPSS) , Haematological, vol. 96, no 10, p.
1433-1440, oct. 2011.
- [68] **Groupe Français des Myélodysplasies. « Consensus Français sur les Syndromes Myélodysplasiques (SMD) : Diagnostic, Classifications, Traitement ».** 2008.
- [69] **MalcovatiL., GermingU., KuendgenA.,et al.**
Time-Dependent Pronostic Scoring System forPredictingSurvival
andLeukemicEvolution in MyelodysplasticSyndromes. JCO.
2007;25(23):3503-3510.
- [70] **Greenberg P ,Cox C, LeBeau MM,et al.**
International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic
syndromes. Blood 1997;89(6):2079–88.

- [71] **Duchmann, M., Fenaux, P., & Cluzeau, T.**
Prise en charge des myélodysplasies. Bulletin Du Cancer 2015 , 102(11), 946–957.
- [72] **Patrick Festy**
Les syndromes myelodysplasiques (smd) et la transfusion Février 201 ;;
- [73] **Groupe de travail :**
Examens pré transfusionnels Pratiques transfusionnelles / RIFHOP 2014-2015
- [74] **HAS (haute autorité de santé) :transfusion de globules rouges homologue : produits, indications, alternatives, Novembre 2014**
- [75] **Rose, C.**
Transfusions érythrocytaires au cours des syndromes myélodysplasiques (SMD).
Transfusion Clinique et Biologique, 2017 24(3), 209–215
- [76] **MALCOVATI et al**
Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet Blood, october 2013; 122, Numero 17
- [77] **Roubinian N. H, Hendrickson, J. E., Triulzi D. J., Gottschall, J. L., Chowdhury, D., Kor, D. J et al.**
Incidence and clinical characteristics of transfusion-associated circulatory overload using an active surveillance algorithm. Vox Sanguinis 2016, 112(1), 56–63.

- [78] **Comont, T., Delavigne, K., Cougoul, P., Bertoli, S., Delabesse, E., Fenaux, P., & Beyne-Rauzy, O.**

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en mise au point 2019. La Revue de Médecine Interne 2019.

- [79] **Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Raffoux E, et al.**

Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010;207(4):731–50.

- [80] **Pierre Fenaux, Lionel Adesa**

Traitement des syndromes myélodysplasiques Revue francophone des laboratoires 2009 ,n°413

- [81] **Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al.**

Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111(2):574–82.

- [82] **Messa E, Gioia D, Masiera E, Castiglione A, Ceccarelli M, Salvi F, et al.**

Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: a cohort study. *Haematologica* 2019;104(1):e4–8.

- [83] **Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedall, 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. *Br J Haematol* 2003;120(6):1037–46.

- [84] **Marini B, Bassan R, Barbui T.**

Therapeutic efficacy of danazol in myelodysplastic syndromes. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(9):1481–9.

- [85] **Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM, et al.**

The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2018;2(14):1765–72.

- [86] **Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, Mishra A, Al Ali NH, Padron E, et al.**

Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium.

Cancer 2015;121(6):876–82.

- [87] **Fenaux P.**

The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require

Cancer 2014

[88] Beyne-Rauzy, O., Laurent, G., & Adoue, D.

Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. *La Presse Médicale*, 2007 36(3),

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.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- وأنا لا أفشى 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 أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 353

سنة : 2020

خصائص نقل الدم لمتلازمات خلل التنسج النقوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2020/ /

من طرف

السيد يوسف الحنصالي

المزود في 04 أكتوبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : متلازمات خلل التنسج النقوي؛ نقل الدم؛ وحدة خلايا الدم الحمراء؛
WPSS؛ عملية تصنيع كريات الدم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد سعد امراني

مشرف

أستاذ في علم الفيروسات

السيد عبد القادر بلمكي

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد عبد الله دامي

عضو

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد طارق دندان

أستاذ في الإنعاش الطبي