

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 63

**INTERET DU NEUTRO X DANS LE DIAGNOSTIC
DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed EL MOURABIT

Né le 01 Mars 1986 à Ait Melloul

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Neutro X – Syndrome myélodysplasique – Diagnostic –
Indice de granularité – Polynucléaires neutrophiles hypogranulés.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPO**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
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. DRISSI Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB 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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 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. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 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. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

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*

Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI 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. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
 Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 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 *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAIÇHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



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*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 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
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Allah

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 miséricorde

A mes chers parents

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.*

Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études.

Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout
l'amour que je vous porte. Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le
fruit de votre patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières. Puisse dieu
vous prêter longue vie, avec bonne santé, afin que je puisse vous combler*

A mes sœurs et mon frère

*Vous êtes un cadeau du ciel.
Nous étions toujours très proches et nous le serons
pour toute la vie.
Vous êtes le rayon de soleil qui illumine
ma vie et me réchauffe le cœur
Je vous aime infiniment*

A mes chères amies

*Au souvenir des moments qu'on a passé ensemble.
Vous m'avez offert ce qu'il y'a de plus cher : l'amitié.
Que notre amitié durera pour toujours*



Remerciement



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. MASRAR

Professeur d'hématologie biologique

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand
privileège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.
Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le
témoignage de notre haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect.*

A

NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Le Professeur S.BENKIRANE

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Je vous remercie énormément de m'avoir si bien aidé à mener à bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements.

Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre totale disponibilité

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Le Professeur M.NAZIH

Professeur d'hématologie biologique

*Je vous remercie, madame, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de
faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, madame, de vous exprimer toute ma
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veuillez croire, madame, à l'expression de mes sentiments les plus
distingués*

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Le Professeur A. DAMI

Professeur de biochimie

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de
faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute ma
reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veuillez croire, monsieur, à l'expression de mes sentiments les plus
distingués.*



Illustrations



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique

ALIP: Abnormal localization of immature precursors

AR: Anémie réfractaire

AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes

AREB-t : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

ARS : anémie réfractaire avec sidéroblastes

ARS : Anémie réfractaire sidéroblastique

ASE : Agent stimulant l'érythropoïèse

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CDK: Cyclin-dépendent kinase

CFU: Colony-Forming Unit

CPA: Concentré plaquettaire issu d'aphérèse

CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée

CRDU : cytopénie réfractaire avec dysplasie uni-lignée

CSF : Colony-Stimulating Factor

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

DEL : Délétion

DNMTs: DNA méthyltransférase

EMA: Agence Européenne du Médicament

Eo: Eosinophile

EPO: Erythropoïétine

FAB: French-American-British

FCM: Flow Cytometry Score FCSS: Flow Cytometric Scoring System

FISH : Hybridation in situ en fluorescence

FLIP: FLICE [Fas-associated death-domain-like IL1-converting enzyme]- Inhibitory Protein

G: Granulocyte

G-CFU: Granulocyte-colonie forming unité
GEMM: Granulocyte-monocyte-érythroïde-mégacaryocyte
GM: Granulocyte-macrophage
IG : Indice de granularité
IPSS: International Prognosis Scoring System
IPSS-R: International Prognostic Scoring System Révisé
ISCN: International System for human Cytogenetic Nomenclature
IWG: International working group
LAM : leucémies aigues myéloïdes
LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique
MGG: May-Grünwald Giemsa
MK: Mégacaryocyte
NF- κ B: Nuclear factor-kappa of B cell
NFS: Numération-formule sanguine
NR: Neutropénie réfractaire
OMS : Organisation mondiale de la santé
PNN : Polynucléaire neutrophile
RC: Rémission complète
ROC: Receiver operating characteristics
SMD: Syndrome myélodysplasique
SMP: Syndrome myéloprolifératif
SSC: Side scatter
TR : Thrombopénie réfractaire
TRAIL: TNF-related apoptosis Inducing Ligand Treg : Lymphocyte T de régulation
VGM: Volume globulaire moyen
WHO: World Health Organization
WPSS: WHO-classification-based Prognostic Scoring System

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Physiopathologie des syndromes myelodysplasiques	6
Figure 2. Voies de signalisation de l'apoptose	8
Figure 3. Voies de signalisation impliquees dans l'apoptose des precurseurs erythroïdes des smd.....	10
Figure 4. Dysgranulopoïese sur frottis sanguin (objectif x100).....	41
Figure 5. Dysgranulopoïese sur frottis medullaire (a a d, objectif x 100).....	41
Figure 6. Diagramme de dispersion des differentes populations leucocytaires	44
Figure 7. Distribution des anomalies quantitatives figurees sur l'hemogramme chez les patients smd.....	48
Figure 8. Fréquence cumulee de la comparaison de la valeur neutro-x entre les temoins et les cas smd.....	49
Figure 9. Relation entre le neutro-x etablie par l'automate et la granularite observe sur le frottis sanguin.....	51
Figure 10. Comparaison des valeurs de l'ig dans les controles normaux, les controles anemiques, et le smd	53
Figure 11. Comparaison entre les controles et smd en cas d'anemie isolee.....	55
Figure 12. Contribution de l'ig a signaler les differentes categories de mds.....	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification franco-americano- britannique des syndromes myelodysplasique	20
Tableau 2. Classification oms 2001 des SMD	23
Tableau 3. Classification oms 2008 des SMD	27
Tableau 4. Classification oms 2016 des SMD	34
Tableau 5. Principales anomalies cytologiques observees au cours des smd....	39
Tableau 6. Determination de l'indice de granularite sur la base de la valeur moyenne du neut-x detectee chez les controles normaux (référence), et chez les patients SMD.	52



Sommaire



I. Introduction	2
II. Physiopathologie	4
1. Clonalité	5
2. L'apoptose intra médullaire	7
2.1. <i>Les voies de mort cellulaire normale</i>	7
2.2. <i>Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les SMD</i>	9
3. Anomalies génétiques	11
4. Mutations	12
5. Modifications épigénétiques	13
6. Haplo insuffisance et syndrome 5q-	15
7. Perturbation de la réponse immunitaire	15
8. Anomalies de la niche médullaire	16
9. Angiogénèse	17
III. Classification des SMD	18
1. Classification FAB	19
2. Classification OMS	21
2.1. <i>Classification OMS 2001</i>	21
2.2. <i>Classification OMS 2008</i>	24
2.3. <i>Classification OMS 2016</i>	29
IV. Diagnostique SMD	37
2. Circonstances de découverte et diagnostic	37
2. Intérêt du frottis sanguin dans le diagnostic du SMD	39
2.1. <i>Anomalies cytoplasmiques</i>	39
2.2. <i>Anomalies de segmentation du noyau</i>	40
V. Nouveau paramètre NEUT-X	42
1. Définition	43

2. Indice de granularité des neutrophiles	43
VI. Corrélation entre l'indice de granularité négatif et le SMD	45
1. Analyse des paramètres quantitatifs et structuraux.....	47
2. Relation entre NEUT-X et paramètres structuraux cytologiques.....	50
3. Définition de l'indice de granularité (IG).....	52
4. Répartition des valeurs de l'IG	53
5. Utilité de l'IG comme indicateur diagnostique des SMD.....	54
6. Analyse des cas de SMD selon la classification de l'OMS 2008	56
VII. Discussion et analyse	57
VIII. Conclusion.....	61
RESUME	
REFERENCES	



Introduction



I. INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) désignent un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques et aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des trois lignées myéloïdes. Ce sont des hémopathies dont la fréquence augmente avec l'âge, elle est globalement de 5 pour 100 000 habitants et atteint 70 à 80 pour 100 000 habitants après 80 ans [1], ce qui le place comme l'hémopathie la plus fréquente chez les sujets âgés.

La maladie se manifeste par les complications suivantes, à savoir ; l'anémie (10 à 20% de l'anémie du sujet âgé), la neutropénie (infections), et la thrombopénie (saignements). Environ de 30 % des cas les syndromes myélodysplasiques se transforment en leucémies aiguës par perte de la capacité de différenciation.

L'incidence globale est de 3 à 5 pour 100 000 habitants par an sans différence ethnique; cependant certaines formes se rencontrent avec des fréquences variables selon les ethnies comme la délétion du chromosome 5 qui est peu rencontrée dans certains pays, alors que les formes hypoplasiques à caryotype normal y sont fréquentes. L'augmentation actuelle de prévalence est rattachée à un meilleur diagnostic et au vieillissement des populations car l'incidence est corrélée à l'âge : elle est de 3 à 15 pour 100 000 habitants entre 50 et 70 ans et de 15 à 50 pour 100 000 habitants après 70 ans. [2]

Les SMD sont classés en plusieurs entités morphologiques selon la classification "FAB" (French- American-British), mais celle-ci est remise en cause grâce aux progrès des explorations cytogénétiques, bases de la nouvelle classification OMS (Organisation mondiale de la santé).

Le SMD est souvent découvert fortuitement suite à un bilan de contrôle ou bien suite à l'exploration d'une autre affection secondaire à ce dernier. Le diagnostic est suspecté devant des signes cliniques en rapport avec les cytopénies (anémie, neutropénie et thrombopénie). Sur le plan biologique, exactement au niveau de l'hémogramme, les anomalies évocatrices du SMD sont le caractère macrocytaire ou normocytaire arégénératif de l'anémie, la présence d'une neutropénie, la présence d'une thrombopénie voire dans certains cas d'une thrombocytose, et sur le frottis sanguin on note surtout les signes de dysplasie touchant les éléments figurés du sang.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse morphologique du myélogramme, pourtant l'hémogramme apporte rarement des arguments qui pourraient aider en particulier pour l'orientation vers un SMD sans avoir recours au frottis sanguin, ce qui souligne une autre fois l'intérêt de la réalisation du frottis sanguin.

Le but de ce travail, est d'évaluer la possibilité d'exploiter les signaux anormaux produits par les cellules dysplasiques, paramètres structurels des polynucléaires neutrophiles, pas systématiquement fournis par les analyseurs du sang, pour produire un signal "dysplasie" exprimé par un nouveau paramètre nommé Neutro X, en mesure d'identifier les patients nécessitant d'autres examens hématologiques à la recherche d'un SMD [3].



Physiopathologie



II. PHYSIOPATHOLOGIE

Les SMD sont des hémopathies myéloïdes caractérisées par une atteinte clonale de la cellule souche conduisant à une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies périphériques d'une part, d'autre part, à une instabilité chromosomique associée au risque de transformation leucémique. L'histoire naturelle complexe de la maladie peut associer successivement chez un même patient une phase où l'excès d'apoptose domine expliquant l'anémie et par la suite une phase où la prolifération domine au moment de l'évolution en leucémie aiguë myéloïde (LAM) [2].

Ainsi les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par une moelle riche associée à une ou plusieurs cytopénies périphériques. Certaines données permettent aujourd'hui d'expliquer ce contraste :

1. Clonalité

Les syndromes myélodysplasiques sont le résultat d'une atteinte clonale des cellules souches hématopoïétiques impliquant fréquemment la lignée myéloïde. L'expansion du clone anormal a pour conséquence une hématopoïèse inefficace avec production de cellules porteuses d'anomalies morphologiques et fonctionnelles. Le rôle majeur de l'apparition d'un clone dans la physiopathologie des SMD est souligné par Tefferi et *al* [4] qui considère que ce phénomène est le mécanisme initial de survenue de la maladie (Figure1).

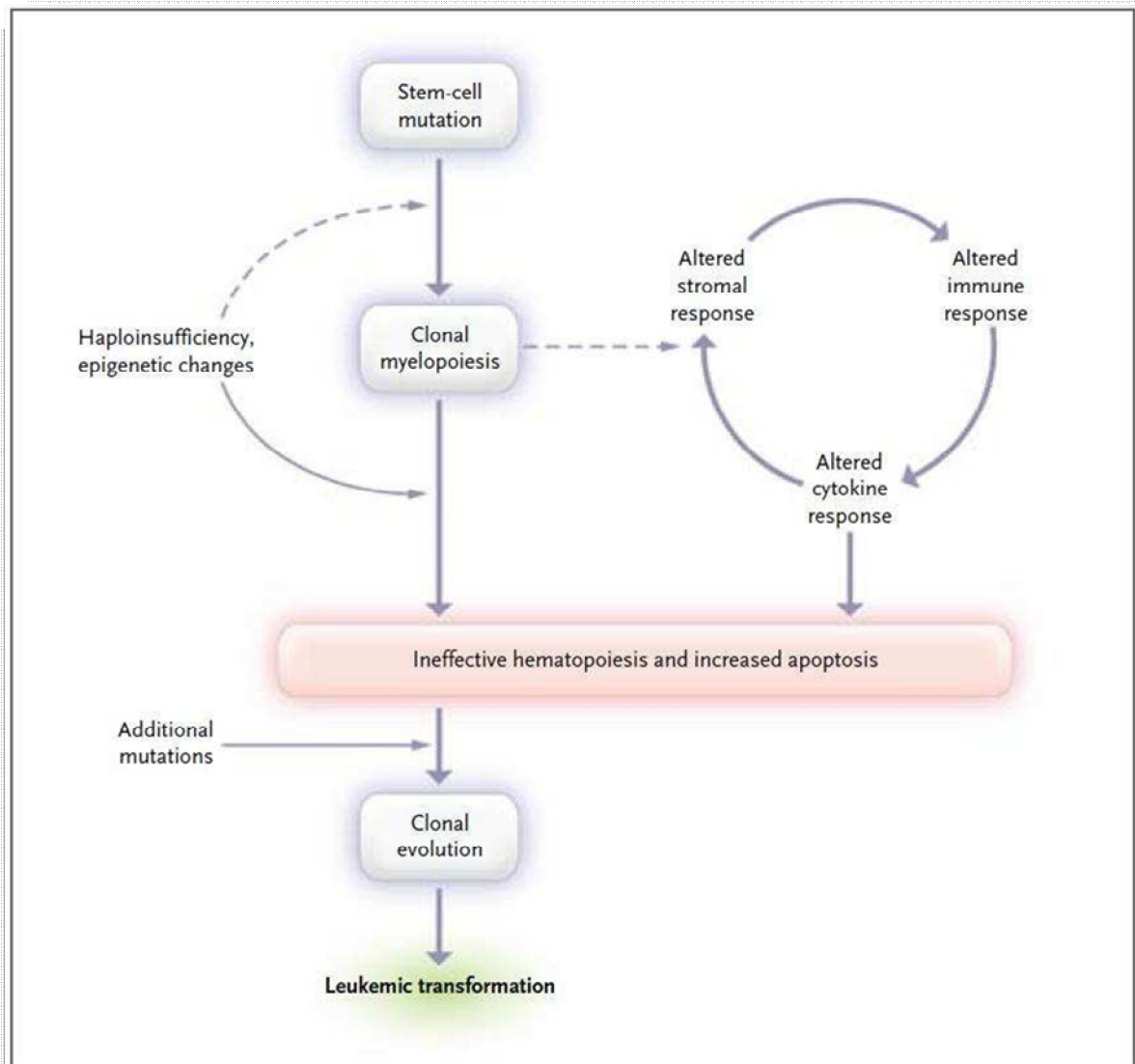


Figure 1: Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques

2. L'apoptose intra médullaire

2.1. Les voies de mort cellulaire normale

La mort cellulaire physiologique est principalement une mort cellulaire programmée de type apoptose qui est soit dépendante, soit indépendante de l'activation de cystéine protéases ou caspases. La protéolyse des cibles de caspases induit le bourgeonnement de la membrane plasmique, la fragmentation nucléaire, la condensation de la chromatine et l'exposition des phosphatidyl serine. Les voies d'apoptose sont contrôlées, en amont de l'activation des caspases, par les protéines de la famille Bcl-2 localisées sur la membrane externe de la mitochondrie, du réticulum endoplasmique et du noyau [5,6]. Les protéines anti apoptotiques Bcl-2 ou Bcl-xL sont les gardiens de la fonction du réticulum endoplasmique et de l'intégrité de la mitochondrie (figure 2) [6].

Au niveau de la mitochondrie, Bcl-2 ou Bcl-xL empêche l'oligomérisation des protéines pro-apoptotiques Bax et Bak ancrées dans cette membrane. L'inhibition de Bcl-2/ Bcl-xL par activation des protéines à domaine BH3 unique (Bad, Bik, NOXA) ou l'activation directe de Bax/ Bak par tBid Bim ou PUMA induit la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie, la libération dans le cytoplasme des protéines mitochondriales comme le cytochrome c qui active les caspases et d'autres médiateurs directs de la destruction du génome comme l'apoptosis-inducing factor (AIF) et l'endonucléase G.

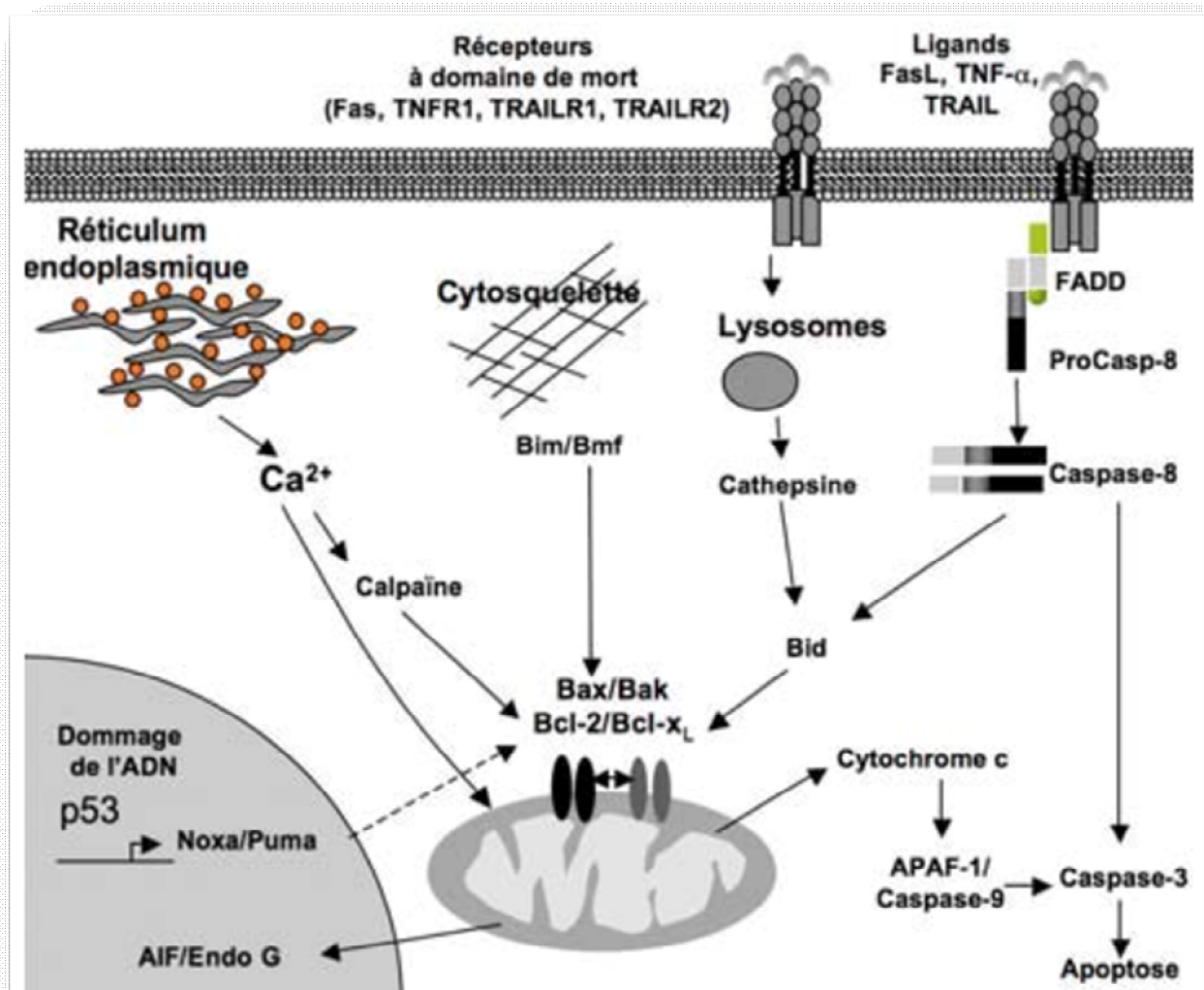


Figure 2. Voies de signalisation de l'apoptose

L'intégrité de la chaîne respiratoire mitochondriale est nécessaire pour la survie de la cellule. L'interruption du transport des électrons génère des radicaux oxygénés qui induisent la peroxydation des lipides, des dommages des membranes internes, la libération des enzymes lysosomales qui hydrolysent les protéines, les acides nucléiques et les lipides. La mort cellulaire est davantage liée à la perméabilisation de la membrane mitochondriale plutôt qu'à la seule activation des caspases. En effet, l'inhibition des caspases bloque la plupart des changements phénotypiques mais ne prévient pas la mort cellulaire qui peut se manifester par un processus d'autophagie ou de nécrose.

Au niveau du réticulum endoplasmique, Bcl-2 régule l'homéostasie du Ca^{2+} . Dans des conditions de stress prolongé, le réticulum endoplasmique peut transmettre à la mitochondrie des signaux déclenchant l'apoptose via l'activation de caspases qui clivent des protéines réticulaires et la libération massive de Ca^{2+} .

2.2. Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les SMD

L'apoptose semble être augmentée dans les stades précoces de la maladie et dans les SMD de bas risque tandis qu'elle semble être au contraire diminuée dans les stades plus avancés et dans les SMD de haut risque [5-7].

Deux voies différentes conduisent à la mort cellulaire programmée : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque (Figure 3). La voie extrinsèque est régulée par plusieurs molécules notamment Fas et Fas ligand, le TNF- α (tumor necrosis factor) et le TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand). FLIP (FLICE [Fas-associated death-domain-like IL-1 converting enzyme]-inhibitory protein) est une molécule anti-apoptotique qui régule Fas, le TNF- α ainsi que le signal TRAIL et interfère avec le récepteur permettant l'activation de la caspase 8. L'activation de la voie intrinsèque dépend d'un équilibre entre des protéines pro-apoptotiques type *Bax* et *Bak* et des protéines anti-apoptotiques type *Bcl-2* et *Bcl-X_L* mettant en jeu la mitochondrie.

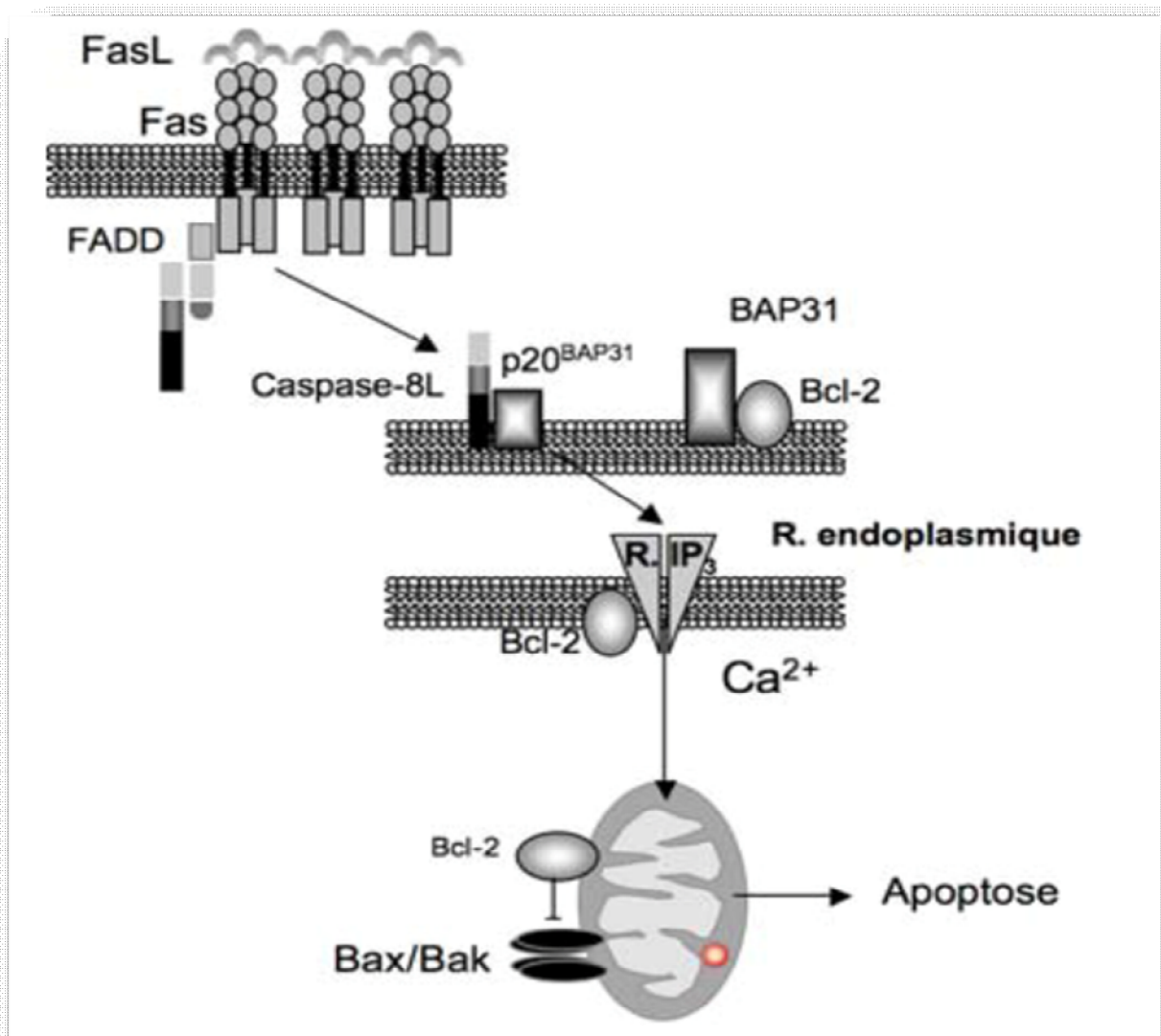


Figure 3. Voies de signalisation impliquées dans l'apoptose des précurseurs érythroïdes des SMD

Les cellules clonales rencontrées dans les SMD de bas risque sont hypersensibles au Fas ligand entraînant une activation anormalement élevée de la caspase 3. A l'inverse, Fas ligand est diminué dans les stades plus avancés de la maladie. De plus, l'expression de la protéine FLIP augmente au cours de la progression de la maladie accentuant la régulation de la voie extrinsèque. Par ailleurs, des gènes pro-apoptotiques sont surexprimés dans les SMD de bas risque tandis que l'expression de gènes anti-apoptotiques est augmentée dans les SMD de haut risque perturbant la voie intrinsèque. Enfin, le facteur de transcription NF-κB (Nuclear Factor Kappa of B cells) semble jouer un rôle important dans la dérégulation de l'apoptose au cours des SMD puisque celui-ci régule l'expression de plusieurs gènes anti-apoptotiques notamment le gène *Bcl-2*, le gène *Bcl-X_L* et le gène codant pour la protéine FLIP [6,7].

Ainsi la dérégulation de l'apoptose constitue un mécanisme majeur dans l'apparition et la progression de la pathologie.

3. Anomalies génétiques

L'instabilité génomique observée dans les SMD se traduit par une instabilité chromosomique, une instabilité génique et par des modifications épigénétiques aberrantes de l'ADN. Il peut en résulter une perte d'hétérozygotie ou perte de l'expression concomitante des 2 allèles d'un même gène, mécanisme classique d'oncogenèse.

Bien qu'il n'existe pas d'anomalies chromosomiques pathognomoniques comme dans les leucémies aiguës, des altérations du caryotype sont retrouvées dans 50 à 60% des SMD [8]. On les retrouve le plus fréquemment chez les patients atteints d'anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1) et d'anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2).

Les délétions sont les anomalies les plus courantes notamment les délétions survenant sur les chromosomes 5 et 7. Des translocations ainsi que le gain ou perte de chromosomes ont été décrits : la monosomie 7 et la trisomie 8 sont fréquemment retrouvées [9]. D'autres anomalies telles que la perte du chromosome Y, la délétion 20q, l'iso chromosome 17q et la délétion 7p semblent plus fréquentes à des stades plus avancés de la maladie. Par ailleurs, un caryotype complexe (≥ 3 anomalie) est retrouvé chez 10 à 20 % des patients [7].

L'ensemble de ces anomalies génétiques se situe dans un processus global qui affecte la cellule souche pluripotente. Ainsi le caractère clonal est pratiquement toujours retrouvé mais certains patients ont une hématopoïèse clonale avant l'apparition d'anomalies cytogénétiques. L'évolution clonale leucémogène semble liée à l'impact des anomalies chromosomiques sur un certain nombre d'altérations moléculaires, par exemple les anomalies de la voie Ras, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (par mutations ponctuelles de p53, par hyperméthylation conduisant à l'extinction de gènes comme p15), les anomalies conduisant à l'activation de récepteurs à tyrosine-kinase qui sont connues comme pouvant favoriser une expansion tumorale. L'apparition d'une instabilité chromosomique associée à une attrition télomérique aggrave la survenue des anomalies cytogénétiques.

4. Mutations

Diverses mutations ont été décrites dans les syndromes myélodysplasiques. Les plus fréquemment rencontrées concernent les gènes *RUN XI*, *TP53* et *NRAS* [10].

Les mutations du gène *TP53* (gène suppresseur de tumeur) seraient présentes dans 5% des SMD. Celles des gènes *RAS* (*NRAS*, *HRAS* et *KRAS*)

seraient retrouvées dans environ 30% des syndromes myélodysplasiques, en particulier dans les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC) [11]. Plus récemment des anomalies des gènes *TET 2* et *ASXL1* ont été décrites. *TET 2* semble être un gène suppresseur de tumeur tandis qu'*ASXL1* coderait pour une protéine intervenant dans la régulation du remodelage de la chromatine [9]. Le rôle de ces mutations dans l'apparition ou la progression de la pathologie reste mal connu.

5. Modifications épigénétiques

La méthylation de l'ADN est un mécanisme important de la régulation de la transcription des gènes. Cette méthylation est réalisée au niveau de sites cytosine-guanosine dinucléotides (site CpG) situés proche ou au niveau de promoteurs de gènes par des DNA méthyltransférases (DNMTs). Les DNMTs comptent trois sous types : DNMT 1 responsable du maintien de la méthylation déjà existante, DNMT 3a et DNMT 3b qui ont pour rôle la méthylation de *novo*. La méthylation des sites CpG entraîne une modification de la structure du nucléosome qui devient compacte empêchant l'accès aux protéines nécessaire à la transcription. Bien que cette méthylation permette la régulation de la transcription, elle est néanmoins insuffisante pour expliquer, seule, l'inhibition de l'expression génique. En réalité les DNMTs recrutent des histones désacétylases (HDACs) au niveau des promoteurs. La désacétylation des histones empêche également le recrutement des facteurs de transcription, des histones acétylases et des co-activateurs au niveau de la chromatine. Ainsi l'expression des gènes dépendant de ce promoteur est inhibée [12].

De façon physiologique, ce mécanisme permet d'inhiber la transcription de certains gènes ou parties du génome telle que la zone péricentrométrique de l'hétérochromatine ou le chromosome X inactivé chez les femmes [13]. Cependant, la méthylation anormale de certains promoteurs peut induire un processus tumoral. La méthylation de gènes réparateurs d'ADN tels que les gènes *MLH 1* et *MGMT* peut entraîner une instabilité des microsatellites et ainsi augmenter la fréquence des mutations au sein du génome. Une méthylation anormale peut également induire une désamination de l'ADN augmentant sa capacité à capter des éléments carcinogènes ou absorber le rayonnement ultra-violet [12]. Une méthylation anormale pourrait enfin avoir un rôle majeur dans la survenue de cancers somatiques constituant la première des deux étapes lors du processus appelé « perte d'hétérozygotie ».

Dans le cas des syndromes myélodysplasiques, la méthylation de plusieurs promoteurs de gènes a été étudiée. L'inhibition de la transcription du gène $p15^{\text{INK4b}}$ est souvent citée [10, 12].

Ce gène code pour une protéine régulant le cycle cellulaire en inhibant les CDK (cyclin-dépendent kinase) 4 et 6. Il a été montré que les patients avec une hyperméthylation du $p15^{\text{INK4b}}$ ont une durée de survie plus courte que les patients ayant une méthylation normale. La méthylation de ce gène semble également corrélée au pourcentage de blastes [10]. D'autres méthylations anormales sur des promoteurs de gènes tels que *RIL* « reversion candidate LIM » pourraient être en cause dans certains SMD [10]. Enfin, une étude publiée en 2009 a souligné le rôle de la méthylation de l'ADN dans le mécanisme de progression des SMD en LAM [13].

6. Haplo insuffisance et syndrome 5q-

Le syndrome 5q- est reconnu depuis la publication de la classification OMS 2001 [14]. Dans l'étude publiée par Boulton J et *al*, bien que de nombreux gènes soient cités, le mécanisme physiopathologique responsable de ce syndrome reste mal expliqué [15]. Plus récemment, différentes observations mettent en cause l'haplo insuffisance qui correspond à la perte d'un seul allèle d'un gène dans l'apparition du syndrome 5q- [10]. L'expression du gène est alors diminuée et les protéines produites ne sont alors pas suffisantes pour assurer leurs fonctions. La diminution de l'expression du gène *RPS14*, responsable de la synthèse de la sous-partie 40S du ribosome, dans une culture de progéniteurs myéloïdes, induit par exemple un phénotype proche du syndrome 5q- [9]. De nombreux gènes sont concernés par ce phénomène : *SPARC*, *EGR1*, *CTNNA 1*, *CDC 25C*, *APC*, *NMP 1* et pourraient être en cause dans l'apparition de ce syndrome [10].

7. Perturbation de la réponse immunitaire

Un dysfonctionnement du système immunitaire semble également jouer un rôle dans la physiopathologie des SMD. Les associations entre SMD et manifestations dysimmunitaires notamment avec des dermatoses neutrophiliques, la polyarthrite séronégative, la polychondrite atrophiante ou des vascularites sont classiques [16]. On note aussi fréquemment la présence d'auto anticorps ou de gammopathies monoclonales chez les patients atteints de SMD.

Des études ont montré une expansion polyclonale des lymphocytes T helpers (CD4+) et une expansion oligoclonale des lymphocyte T cytotoxique (CD8+) dans le sang et la moelle osseuse des patients atteints [9, 7, 17]. L'action

des cellules T conduit à une suppression des progéniteurs érythroïdes (CFU-E) et des progéniteurs granulocytaire (CFU-GM) contribuant ainsi à l'inefficacité de l'hématopoïèse [17]. Par ailleurs, dans les SMD de bas risque, une diminution des lymphocytes T de régulation (CD4+, CD25^{high} and FOX3+) a été observée et semble également contribuer à la perturbation de l'hématopoïèse [9]. L'efficacité de certains traitements immunosuppresseurs dans les SMD conforte cette théorie [17]. Enfin dans les stades plus avancés de la maladie, une augmentation des cellules T_{reg} affaiblit l'activité anti-tumorale du système immunitaire et favorise peut-être la progression de la pathologie.

8. Anomalies de la niche médullaire

L'hématopoïèse est régulée par les étroites relations existant entre les cellules hématopoïétiques et le microenvironnement médullaire. Les cellules hématopoïétiques adhèrent aux protéines de matrice extracellulaire et aux cellules stromales en produisant des cytokines qui influencent la survie, la prolifération, la différenciation, et la mobilisation des cellules hématopoïétiques. Le contact est assuré par des couples ligands-récepteurs comme VCAM-1 exprimé à la surface des cellules adhérentes et son récepteur l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) présente sur les progéniteurs immatures ou l'héparane-sulfate glycosaminoglycane exprimé sur les cellules stromales et le PECAM-1 (CD31) présent sur les progéniteurs CD34⁺. Les cellules du microenvironnement médullaire sont à l'origine de la production de cytokines impliquées dans la prolifération des cellules CD34⁺ normales comme le Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), le Stem Cell Factor (SCF) et la thrombopoïétine [5].

Le stroma médullaire des patients est capable de soutenir la croissance des cellules blastiques comme le stroma normal. Cependant, en culture la capacité du stroma des SMD à soutenir la prolifération de cellules CD34⁺ normales est

variable : prolifération normale des cellules CD34⁺, prolifération normale entre J5 et J10 de la culture puis avortement de la culture entre J15 et J20 ou absence de prolifération.

Les cellules stromales des SMD secrèteraient des quantités augmentées de cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse (interleukine 1 ou IL-1, Tumor Necrosis Factor alpha ou TNF-a, Transforming Growth Factor bêta ou TGF-b et interferon gamma ou IFN-g) qui participent à l'inhibition de la prolifération [18].

9. Angiogenèse

Des études récentes ont mis en évidence l'hyper-vascularisation de la moelle osseuse au cours des SMD (angiogenèse accrue), une hypothèse dit que l'augmentation compensatrice des facteurs pro-angiogéniques en réponse à la perte de la moelle osseuse observée au cours du vieillissement conduit à une prédisposition aux maladies néoplasiques comme les SMD [19].

L'équilibre entre les cytokines locales concurrentes est critique pour la détermination du développement d'un vaisseau sanguin au sein d'un tissu. Parmi ceux-ci, le tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)- également impliqué dans l'apoptose prématurée mentionnée ci-dessus – qui joue un rôle clé dans la régulation de l'angiogenèse. L'hématopoïèse semble être particulièrement vulnérable aux effets des facteurs angiogéniques, car la plupart de ces facteurs semblent être sécrétée par les cellules hématopoïétiques. Sur la base de cette hypothèse, les cellules endothéliales circulantes (CECs) et les précurseurs des cellules endothéliales (CEPs) ont été comparées chez des patients ayant un SMD et des donneurs sains. Les résultats ont montré que les CECs et les CEPs actives ont été significativement augmentés chez les SMD par rapport à l'âge témoin.



Classification des SMD



III. CLASSIFICATION DES SMD

1. Classification FAB

La classification Franco-Américano- Britannique (FAB) élaborée en 1982 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. Cette classification permet de distinguer cinq catégories de SMD : l'anémie réfractaire (AR), l'anémie sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA), l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), l'anémie réfractaire avec excès de blastes "en transformation" (AREB-t) et la leucémie myélomonocytaire chronique (**Tableau I**) [20, 21].

L'AR et l'ASIA se présentent comme une anémie normo- ou macrocytaire arégénérative, parfois associée à une neutropénie et/ou à une thrombopénie. Par définition, le taux de blastes circulants est inférieur à 1 % et le taux de blastes médullaires est inférieur à 5 %. La moelle est normo- ou hyper-cellulaire et il existe une hyperplasie érythroïde avec dysérythropoïèse, isolée, ou associée à une dysgranulopoïèse et/ou une dysmégacaryopoïèse. La présence de plus de 15 % de sidéroblastes en couronne dans la moelle après coloration de Perls permet de porter le diagnostic d'ASIA.

L'AREB se caractérise par une cytopénie sanguine, touchant 2 ou 3 lignées le plus souvent, associées à des anomalies qualitatives importantes. Par définition, le taux de blastes circulants est inférieur à 5 % et le taux de blastes médullaires est compris entre 5 % et 20 %. La moelle est le plus souvent hyper-cellulaire avec une dysmyélopoïèse marquée. L'AREB-t se distingue de l'AREB par un taux de blastes circulants supérieur à 5 %, et/ou un taux de blastes médullaires compris entre 20 % et 30 %, et/ou la présence de corps d'Auer dans les blastes.

La LMMC est définie par une monocytose sanguine au sein d'une leucocytose variable et la possibilité d'une anémie ou d'une thrombopénie. Le médullogramme révèle un excès de précurseurs monocytaires dystrophiques.

Les limites de cette classification sont multiples : le terme de « anémie réfractaire » peut être appliqué à un SMD ayant des cytopénies autres que l'anémie, l'AREB-t a un potentiel d'évolution proche d'une LAM, enfin le profil évolutif des LMMC se rapproche plus des syndromes myéloprolifératifs chroniques.

Tableau 1. Classification Franco-Américano- Britannique des syndromes myélodysplasique

	Sang		Moelle	
	Blastes (%)	Monocytes par mm ³	Blastes (%)	Sidéroblastes en couronne (%)
Anémie réfractaire (AR)	< 1	normaux ou peu augmentés	< 5 %	< 15 %
Anémie sidéroblastique (ASAI)	< 1	normaux ou peu augmentés	< 5 %	< 15 %
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	< 5	normaux ou peu augmentés	5-20 %	< 15 %
AREB en transformation (AREB-T)	> 5	normaux ou peu augmentés	20-30 %	< 15 %
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	< 5	très augmentés > 1 x 10 ⁹ /mm ³	< 20 %	< 15 %

2. Classification OMS

2.1. Classification OMS 2001

En 2001, l'OMS a proposé une nouvelle classification des pathologies hématologiques, introduisant de nouveaux paramètres, principalement l'analyse cytogénétique pour les syndromes myélodysplasiques. Elle définit également 5 catégories (tableau II), mais différentes de celles du F.A.B : l'anémie réfractaire (AR) sans ou avec sidéroblastes en couronne (ARS), la cytopénie réfractaire ou syndrome myélodysplasique avec myélodysplasie touchant plusieurs lignées (CRMD), le syndrome 5q-, l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), et les SMD inclassables. L'anémie réfractaire (AR) de la classification OMS est différente de celle de la classification F.A.B, car elle est définie par la présence exclusive d'anomalies de la lignée érythroïde (dysérythropoïèse), sans (AR) ou avec sidéroblastes en couronne (ARS). La CRMD est une nouvelle catégorie, qui suppose la présence de signes de dysmyélopoïèse touchant au moins 2 des 3 lignées (érythroïde, granuleuse et mégacaryocytaire), avec ou sans sidéroblastes en couronne, et de moins de 5 % de blastes médullaires. La création de ce groupe diagnostique comble l'ambiguïté existant dans la classification F.A.B., et est justifiée par le pronostic défavorable de ces SMD par rapport aux AR et ARS.

L'AREB est la catégorie la moins modifiée dans la nouvelle classification par rapport à la classification F.A.B. Il est cependant proposé de distinguer deux types d'AREB en fonction du pourcentage de blastes médullaires (5–10 % et 10–20 %). Cette distinction est justifiée par l'importance du taux de blastes sur le pronostic et le risque de transformation en leucémie aiguë.

Le syndrome 5q- est une forme particulière de SMD, identifié comme entité à part entière dans la classification OMS. Il s'agit d'un SMD de prédominance féminine, survenant vers 60–70 ans, qui associe une anémie macrocytaire arégénérative et une thrombocytose, parfois très importante. La lignée myéloïde est normale le plus souvent, la moelle est riche et présente une dysmégacaryopoïèse caractéristique, avec des mégacaryocytes à noyau unilobé et excentré. Une érythroblastopénie est fréquente (définie par des érythroblastes inférieur à 5 %). Le caryotype médullaire montre une délétion isolée du bras long du chromosome 5 : del (5q). Selon les critères diagnostiques utilisés dans la classification F.A.B., 75 % des syndromes 5q- étaient classés comme AR. Ce SMD est remarquable au niveau évolutif, par la rareté de la transformation en leucémie aiguë et le caractère souvent très récidivant de l'anémie [21, 22].

Enfin, certains cas de SMD, plus difficiles à classer, sont peu pris en compte dans la classification F.A.B. La classification OMS prévoit une catégorie « ouverte » pour ces SMD inclassables, incluant les SMD à moelle hypoplasique, ou avec fibrose médullaire et prélèvement de mauvaise qualité, voire les cas où l'analyse cytogénétique n'est pas disponible.

Tableau 2. Classification OMS 2001 des SMD

	Sang	Moelle
AR sans sidéroblastes	Anémie	Blastes <5%, dysplasie érythroïde isolée
	Anémie	Blastes <5%, dysplasie érythroïde isolée >15% de sidéroblastes en couronne
AR avec sidéroblastes		
CRDM	Cytopénies	Blastes <5%, dysplasie de 2 ou 3 lignées
	Cytopénies	Blastes <5% >15% de sidéroblastes en couronne
CRDM avec sidéroblastes		
AREB-1	Cytopénies blastés <5% <1x10 ⁹ /L monocytes	5% < Blastés < 10%
AREB-2	Cytopénies blastés <5% <1x10 ⁹ /L monocytes	10% < Blastés < 20%
Syndrome 5q-	Anémie Plaquette normale ou élevées	Dysmégacaryopoïèse déletion isolée du 5q Blastés <5%
SMD inclassable	-	Blastés <20%

AR : Anémie réfractaire

CRDM : Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée

AREB : Anémie réfractaire avec excès de blastés

SMD : Syndrome myélodysplasique.

2.2. Classification OMS 2008

La classification OMS 2008 permet de définir plus précisément les sous-groupes créés en 2001. Ainsi, les paramètres suivants interviennent maintenant dans la classification :

- La nature de la dysplasie « uni-lignée » qui individualise chaque cytopénie réfractaire ;
- Le nombre de cytopénies sanguines qui sépare les cytopénies réfractaires « uni-lignées » des syndromes myélodysplasiques inclassables ;
- Le pourcentage de blastes circulants qui devient discriminant, pour identifier les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1, ou de type 2 ou les syndromes myélodysplasiques inclassables ;
- La présence de Corps d'Auer qui fait classer le cas en anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2, indépendamment du pourcentage de blastes sanguins ou médullaires.

Cette nouvelle classification distingue les types suivants (tableau III) : Cytopénies réfractaires avec dysplasie uni-lignée (CRDU), Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne ARS, Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM), Anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 et 2 (AREB-1, AREB-2), Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée, Syndromes myélodysplasiques inclassables.

L'anémie réfractaire pure (AR), déjà identifiée dans la classification OMS 2001 est caractérisée par une atteinte isolée de la lignée érythroïde dans la moelle, avec une dysérythropoïèse touchant plus de 10 % des érythroblastes.

Deux autres entités sont définies en 2008 : la neutropénie réfractaire (NR), avec dysgranulopoïèse isolée de plus de 10 % des éléments granuleux sanguins ou médullaires, et la thrombopénie réfractaire (TR), avec dysmégacaryopoïèse isolée de plus de 10 % des mégacaryocytes. Ces trois entités sont regroupées sous le terme de cytopénies réfractaires avec dysplasie uni-lignée (CRDU). Les blastes circulants sont absents ou rares, inférieurs à 1 %, et on compte moins de 5 % de blastes et moins de 15 % de sidéroblastes en couronne médullaire.

L'ARS, identifiée dans la classification OMS 2001, est définie par une anémie, et une dysérythropoïèse médullaire isolée caractérisée par plus de 15 % de sidéroblastes en couronne parmi les précurseurs érythroïdes. Il n'y a pas de blastes circulants et moins de 5 % de blastes dans la moelle.

Le CRDM est caractérisée par une ou plusieurs cytopénie(s) associée(s) à une dysplasie de 2 ou 3 lignées dans la moelle. Le pourcentage de blastes est inférieur à 1 % dans le sang périphérique et à 5 % dans la moelle. Ils n'ont pas de corps d'Auer.

L'AREB-1 est un syndrome myélodysplasique défini soit : par une blastose médullaire comprise entre 5 et 9 %, si le nombre de blastes médullaires est inférieur à 5 %, ou par un pourcentage de blastes circulants compris entre 2 % et 4%. Les blastes n'ont pas de corps d'Auer. Alors que l'AREB-2 est un syndrome myélodysplasique défini : par une blastose médullaire comprise entre 10 et 19 %, ou si le nombre de blastes médullaires est inférieur à 10 %, par un pourcentage de blastes circulants compris entre 5 % et 19 % ou indépendamment du nombre de blastes circulants ou médullaires, par la présence de corps d'Auer.

Le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée, déjà identifié dans la classification de 2001 sous le terme de « syndrome 5q- », est un syndrome myélodysplasique défini par une anémie, souvent isolée, et/ou une thrombocytose, et pour lequel la seule anomalie cytogénétique retrouvée est la délétion du bras long du chromosome 5 (del 5q). Les blastes circulants sont absents ou rares (moins de 1 %), représentent moins de 5 % des cellules nucléées médullaires, et n'ont pas de corps d'Auer.

Les syndromes myélodysplasiques inclassables regroupent l'ensemble des myélodysplasies ne répondant pas aux critères précédemment définis. La classification OMS 2008 précise leurs caractéristiques sanguines et médullaires et identifie trois situations particulières :

- Présence de rares blastes circulants (1%) sans excès de blastes médullaires.
- Présence d'une pancytopénie avec dysplasie médullaire d'une seule lignée.
- Présence d'une cytopénie sans dysplasie significative, avec anomalie cytogénétique.

Tableau 3. Classification OMS 2008 des SMD

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénies réfractaires avec dysplasie uni-lignée • AR (anémie réfractaire) • NT (neutropénie réfractaire) • RT (thrombopénie réfractaire)	• Cytopénie isolée • Absence ou rares blastes (<1%)	• Dysplasie uni-lignée >10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasique • <5% blastes • <15% des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne ARS	• Anémie, absence de blastes	• Dysplasie érythroblastique isolée • < 5% de blastes • ≥ 15% de sidéroblastes
Anémie réfractaire avec dysplasie multi-lignée	• Cytopénie (bicytopénie ou pancytopenie), absence ou rares blastes • pas de corps d'Auer, • monocytose < 1000/μl	• Dysplasie dans ≥ 10% des cellules dans au moins deux lignées Myéloïdes • < 5% de blastes, pas de corps d'Auer • ≥ 15% de sidéroblastes
Anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 AERB-1	• Cytopénies • < 5% de blastes, pas de corps d'Auer, • monocytose < 1000/μl	• Dysplasie uni- ou multi-lignée • 5 à 9% de blastes • Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 AREB-2	• Cytopénies • < 20% de blastes ± corps d'Auer, • monocytose < 1000/μl	• Dysplasie uni- ou multi-lignée • 10 à 19% de blastes ± corps d'Auer
Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée	• Anémie avec plaquettose normale ou augmentée • < 5% de blastes	• Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypo-lobés • < 5% de blastes, pas de corps d'Auer • Délétion isolée (5q)
Syndromes myélodysplasiques inclassables	• Cytopénies, absence ou rares blastes, • pas de corps d'Auer	• Dysplasie de la lignée granuleuse ou mégacaryocytaire • < 5% de blastes, pas de corps d'Auer

Dans la classification OMS des SMD, l'AREB-t disparaît, et la présence de plus de 20% de myéloblastes dans la moelle entraîne le diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique (LAM). L'abaissement du seuil de blastes nécessaire au diagnostic de LAM repose sur un argument clinique, puisque les patients atteints d'AREB-t ont un mauvais pronostic, comme ceux atteints de LAM. Les AREB-t et les LAM avec myélodysplasie ont donc en commun leur pronostic très défavorable, lié à une mauvaise réponse au traitement habituel des LAM.

La leucémie myélomonocytaire chronique fait partie des syndromes myélodysplasiques définis dans la classification F.A.B. En fait, les aspects morphologiques dans cette pathologie sont hétérogènes, les signes de dysmyélopoïèse peuvent être absents, et les caractéristiques hématologiques de certaines LMMC se rapprochent plus des syndromes myéloprolifératifs chroniques (SMP).

Ainsi, l'appartenance de la LMMC aux syndromes myélodysplasiques est remise en cause dans la classification OMS, qui crée une nouvelle classe diagnostique pour des maladies actuellement considérées comme des formes frontières entre les SMD et les SMP ce sont les Syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs (syndromes SMD/SMP). Les anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne avec thrombocytose, précédemment classées parmi les syndromes myélodysplasiques dans les classifications FAB ou OMS 2001, sont classées parmi les syndromes frontières SMD/SMP dans la classification OMS 2008 [23, 24].

2.3. Classification OMS 2016

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'immunophénotypage, et la génétique qui sont apparues depuis 2008.

Elle met en avant trois critères majeurs, à savoir le nombre de lignées dysplasiques (une, deux, ou les trois lignées), le pourcentage de sidéroblastes en couronne (RS) ; significatif si $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ si mutation SF3 B1 présente), et le pourcentage de blastes.

2.3.1 - SMD sans sidéroblastes en couronne (RS)

SMD avec dysplasie unilignée : SMD - SLD

- Une ou deux cytopénies,
- Une seule lignée myéloïde dysplasique,
- Taux de Blastes $< 1\%$ dans le sang et $< 5\%$ dans la MO (et absence de corps d'Auer)

SMD avec dysplasie multilignée : SMD - MLD

- Une à trois cytopénies,
- Deux ou trois lignées myéloïdes dysplasiques,
- Taux de Blastes est inférieur à 1% dans le sang périphérique, et inférieur à 5% dans le sang médullaire (et absence de corps d'Auer)

Dans ces deux catégories, des anomalies cytogénétiques peuvent être présentes ou non.

2.3.2 - SMD avec sidéroblastes en couronne (RS)

 **SMD – RS avec dysplasie unilignée : SMD - RS – SLD**

 **SMD – RS avec dysplasie multilignées : SMD - RS – MLD**

A part les sidéroblastes en couronne, mêmes critères de diagnostic que ceux des SMD sans sidéroblastes en couronne.

2.3.3 - SMD avec délétion 5q isolée

- Une ou deux cytopénies,
- Une à trois lignées myéloïdes dysplasiques,
- Taux de blastes est inférieur à 1 % dans le sang périphérique, et inférieur à 5 % dans le sang médullaire (et absence de corps d'Auer)
- Sidéroblastes en couronne: absents ou présents, quel que soit leur pourcentage
- Anomalies cytogénétiques : del (5q) isolée, ou associée à une seule anomalie additionnelle, sauf monosomie 7 ou del (7q).

2.3.4 - SMD avec Excès de Blastos (SMD – EB)

 **SMD – EB 1**

- Une à trois cytopénies
- Zéro à trois lignées myéloïdes dysplasiques
- Blastos : 2 – 4 % dans le sang périphérique, ou 5 – 9 % dans le sang médullaire (et absence de corps d'Auer)
- Anomalies cytogénétiques : Soient présentes ou absentes,

SMD – EB 2

- Une à trois cytopénies,
- Zéro à trois lignées myéloïdes dysplasiques,
- Blastes : 5–19 % dans le sang périphérique, ou 10–19 % dans le médullaire, ou présence de corps d'Auer,
- Anomalies cytogénétiques : Soient présentes ou absentes,

2.3.5 - SMD inclassables (SMD – U)

Avec 1 % de blastes dans le sang

- Une à trois cytopénies,
- Une à trois lignées myéloïdes dysplasiques,
- Sidéroblastes en couronne: absents ou présents (nombre indifférent),
- Blastes : 1 % dans le sang et inférieur à 5 % dans le sang médullaire, (et absence de corps d'Auer),
- Anomalies cytogénétiques : (présentes ou absentes)

Avec dysplasie unilignée et pancytopénie

- Trois cytopénies,
- Une seule lignée myéloïde dysplasique,
- Sidéroblastes en couronne: absents ou présents (nombre indifférent),
- Blastes : inférieur à 1 % dans le sang périphérique, et inférieur à 5 % dans le sang médullaire (et absence de corps d'Auer),
- Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient (présentes ou absentes).

Anomalie cytogénétique associée aux SMD

- Une à trois cytopénies,
- Zéro lignée myéloïde dysplasique,
- Sidéroblastes en couronne: absents ou inférieur à 15 %, (si $\geq 15\%$ par définition il y a une dysérythropoïèse significative, classement en SMD-RS-SLD : SMD avec Sidéroblastes en couronne avec dysplasie unilignée)
- Blastes : inférieur à 1 % dans le sang périphérique et inférieur à 5 % dans le sang périphérique (et absence de corps d'Auer)
- Anomalies cytogénétiques: au moins l'une de celles qui sont associées aux SMD

2.3.6 - Cytopénies réfractaires de l'enfant (entité provisoire)

- Une à trois cytopénies,
- Une à trois lignées myéloïdes dysplasiques,
- Sidéroblastes en couronne: absents,
- Taux de blastes inférieur à 2 % dans le sang périphérique et inférieur à 5 % dans le sang médullaire (et absence de corps d'Auer),
- Anomalies cytogénétiques : soient présentes ou absentes.

La cytopénie est définie par : Hémoglobine < 10 g/dL, PLT < 100 G/L, Neutrophiles < 1.8 G/L, Monocytes < 1 G/L.

Les cytopénies des SMD peuvent être plus modérées que les chiffres ci-dessus, mais au moins une cytopénie doit être en deçà de ces seuils pour évoquer un SMD en tenant compte de la variabilité ethnique, surtout lors d'une neutropénie modérée isolée.

Dans l'IPSS-R le caractère pronostique de la neutropénie vaut pour un seuil à 0.8 G/L.

Tableau 4. Classification OMS 2016 des SMD

Name	Dysplastic lineages	Cytopenias *	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid element	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%/5%t	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del (5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1-3	<15%/5%t	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del (5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)					
MDS-RS with single lineage dysplasia (MDS-RS-SLD)	1	1 or 2	15%/ 55%t	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del (5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MLD)	2 or 3	1 – 3	15%/ 55%t	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfills all criteria for MDS with isolated del (5q)
MDS with isolated	1 -3	1 – 2	None or any	BM <5%, PB	Del (5q) alone or with 1 additional

del(5q)				<1%, no Auer rods	abnormality except -7 or del (7q)
MDS with excess blasts (MDS-EB)					
MDS-EB-1	0-3	1 – 3	None or any	BM <5%-9% or PB <2%-4%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1 – 3	None or any	BM <10%-19% or PB <5%-19%, no Auer rods	Any
MDS, unclassifiable (MDS-U)					
With 1% blood blasts	1-3	1 – 3	None or any	BM <5%, PB = 1%, no Auer rods	Any
With single lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	None or any	BM <5%, PB = 1%, no Auer rods	Any
Based on defining cytogenetic abnormality	0	1 – 3	15%§	BM <5%, PB = 1%, no Auer rods	MDS-defining abnormality
Refractory cytopenia of childhood	1-3	1 – 3	None	BM <5%, PB = 2%	Any



Classification des SMD



IV. DIAGNOSTIQUE SMD

1. Circonstances de découverte et diagnostic

Le SMD est souvent découvert fortuitement, suite à un NFS de contrôle ou pour explorer une autre affection secondaire au syndrome. Dans les autres cas, le diagnostic est suspecté devant des signes cliniques en rapport avec la cytopénie (anémie, neutropénie et thrombopénie). Une anémie arégénérative est retrouvée dans 90% des cas. Les autres cytopénies sont moins fréquentes mais elles revêtent un caractère de gravité, elles peuvent être isolées ou associées.

La neutropénie pourra se révéler par un syndrome infectieux, tandis que la thrombopénie se révèle par les syndromes hémorragiques. Ainsi, le degré de la cytopénie conditionnera le tableau clinique et la valeur pronostique.

Sur le plan biologique, exactement au niveau de l'hémogramme, les anomalies qui sont évocatrices de SMD sont le caractère macrocytaire arégénératif de l'anémie, mais celle-ci peut être aussi normocytaire, la présence d'une neutropénie, et la présence d'une thrombopénie voire dans certains cas d'une thrombocytose (syndrome 5q- ou forme frontière avec un syndrome myéloprolifératif). Sur le frottis sanguin on note bien la présence des polynucléaires dégranulés et ou hypogranulés. Sur le plan biochimique, la présence d'une élévation de la ferritine et de la bilirubine indirecte sont le témoin de la dysérythropoïèse [1].

Les manifestations extra-hématologiques sont fréquentes et appartiennent principalement au registre des manifestations auto-immunes en particulier rhumatologiques présentes chez environ 10 % des patients à type de rhumatisme inflammatoire non classé [26]. Les autres manifestations sont cutanées et

touchent environ 10 à 15 % des patients, ce sont des dermatoses neutrophiliques et des vascularites [27,28]. Des cytopénies auto-immunes : thrombopénie, anémie hémolytique auto-immune et érythroblastopénie peuvent être retrouvés [29].

Le diagnostic de certitude est posé sur l'examen de la moelle osseuse. Le myélogramme montre, en général, une cellularité normale ou augmentée, des anomalies morphologiques atteignant une ou plusieurs lignées, avec une blastose inférieure à 20%. Une coloration de Perls permet de rechercher les sidéroblastes en couronne qui ne sont présents que dans certaines formes de SMD, (voir chapitre classifications). La biopsie médullaire est utile en cas de doute diagnostique et donne des informations pronostiques par la présence éventuelle d'une fibrose médullaire. L'analyse du caryotype médullaire est primordiale. Elle permet de conforter le diagnostic dans les cas difficiles grâce à la mise en évidence d'anomalies cytogénétiques typiques (délétion 5 ou 20, monosomie 7, délétion 17, trisomie 8) et est indispensable à l'établissement du score pronostique [23,30].

Dans le contexte de notre étude, les anomalies observées au niveau de la lignée leucocytaire concernent surtout les polynucléaires neutrophiles. Le Tableau V représente l'ensemble des anomalies cytologiques observées au cours des SMD.

Tableau 5. Principales anomalies cytologiques observées au cours des SMD

Lignée	Sang périphérique	Sang médullaire
Erythrocytaire	Macrocytose Anisocytose Poïkilocytose Ponctuations basophiles	Mégaloblastose Plurinucléarité Cytoplasme feuilleté Troubles de maturation
Granulocytaire	Absence de granulations Granulations anormales Noyaux hyposegmentés	Dégranulation□ Persistance de la basophilie Vacuolisation cytoplasmiques Hyposegmentation nucléaire
Mégacaryocytaire	Macroplaquettes Plaquettes dégranulées	Micromégacaryocytes□Noyaux hypolobés ou monolobés Multinucléarité

2. Intérêt du frottis sanguin dans le diagnostic du SMD

L'examen du frottis sanguin permet la mise en évidence des différents signes de dysgranulopoïèse, qui sont des anomalies qualitatives ayant la plus grande valeur diagnostique et doivent par conséquent être recherchés attentivement. Ils comprennent :

2.1. Anomalies cytoplasmiques

Met en évidence la présence de polynucléaire neutrophile hypogranuleux ou dégranulés (Figure 5), caractérisés par la diminution ou l'absence des granulations, conférant parfois un aspect transparent au cytoplasme. La coexistence de cellules pathologiques et normales, est fréquente dans les syndromes myélodysplasiques et permet d'exclure un éventuel artéfact lié à un problème de coloration. Cette dégranulation visible par la coloration MGG correspond à un défaut des granulations secondaires neutrophiles et/ou un défaut des granulations primaires, avec parfois la mise en évidence d'un défaut en myéloperoxydase.

Il est également fréquent d'observer dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles dégranulés, une voire plusieurs inclusion(s) basophile(s) de taille variable, souvent localisées à la périphérie du cytoplasme, définissant le corps de Döhle (Figure 5). Cette anomalie cytoplasmique correspondant à des amas de réticulum endoplasmique est toutefois peu spécifique et s'observe également en cas d'infection ou de syndrome inflammatoire, de traitement par facteur de croissance de type G-CSF, ou encore au cours de la grossesse [52].

2.2. Anomalies de segmentation du noyau

Les polynucléaires neutrophiles hyposegmentés (Figure 5), encore appelés «Pseudo-Pelger» par analogie avec l'anomalie constitutionnelle de Pelger-Huët, sont caractérisés par un noyau possédant deux lobes voire un seul lobe, s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine (Figure 8).

Ces anomalies qualitatives peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel. L'hyposegmentation extrême des polynucléaires neutrophiles ne doit pas les faire confondre avec les myélocytes neutrophiles dont la chromatine est moins dense. La dégranulation, notamment quand elle est associée à une hyposegmentation, peut également poser un problème avec des cellules monocytaires (Figure 6) dont le cytoplasme garde toutefois une discrète basophilie. Ceci d'autant plus qu'une véritable monocytose (> 1 Giga/L) peut accompagner la présence de polynucléaires neutrophiles dégranulés dans la leucémie myélomonocytaire chronique ou LMMC (considérée actuellement comme une forme frontière SMD/SMP (syndrome myélodysplasique/syndrome myéloprolifératif).

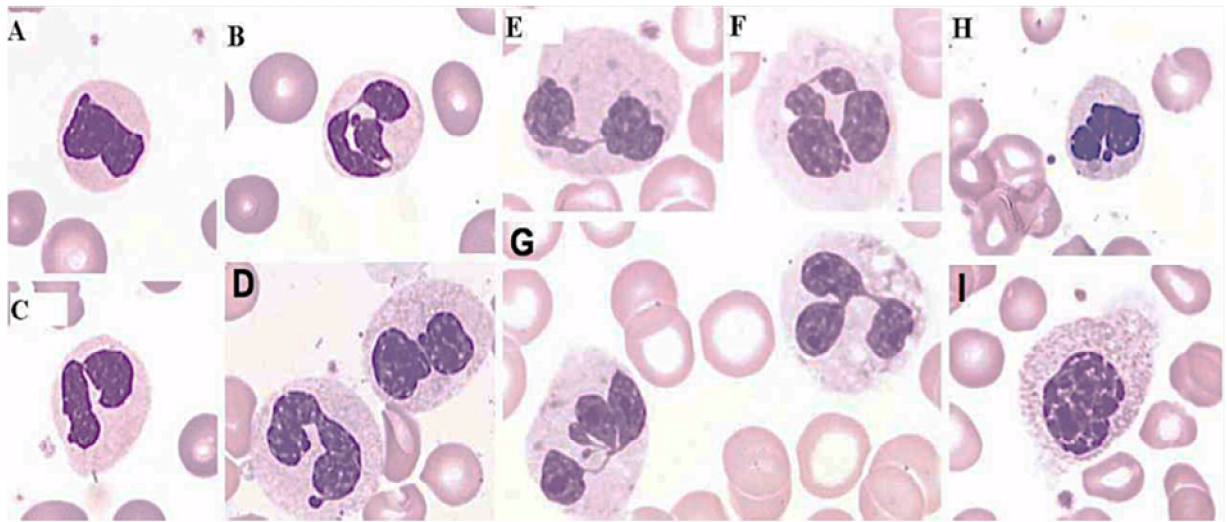


Figure 4. Dysgranulopoïèse sur frottis sanguin (objectif x100)

Noter les polynucléaires hyposegmentés (A à I), s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine (I), hypogranuleux ou dégranulés (A à I), avec parfois des corps de Dohle (E, G). Les noyaux sont parfois dystrophiques (F, G, H).

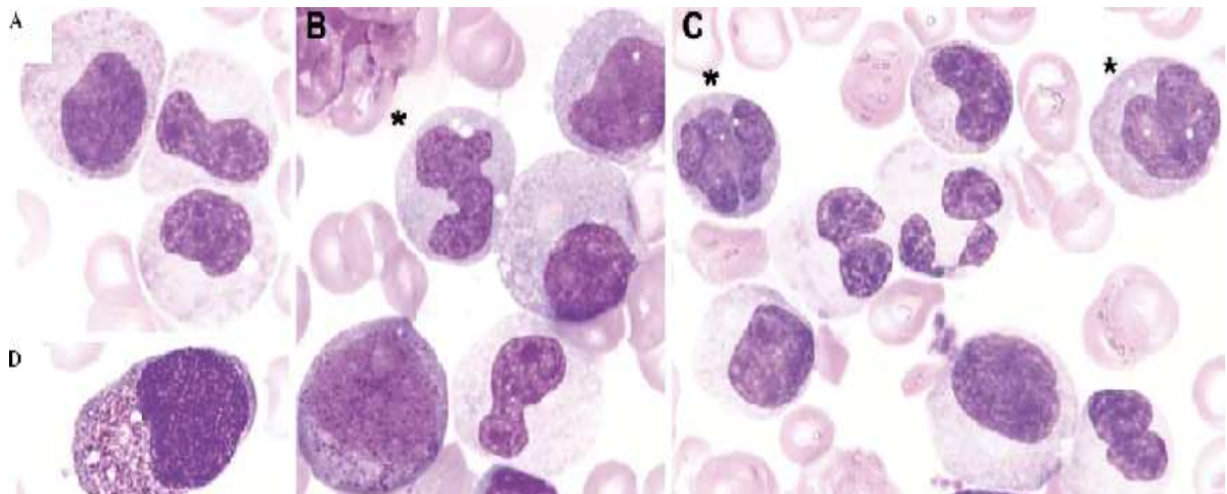


Figure 5. Dysgranulopoïèse sur frottis médullaire (A à D, objectif x 100)

Noter l'hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles (C) et la dégranulation des précurseurs neutrophiles (A, B, C), a ne pas confondre avec des monocytes (). Noter les corps de Dohle (C) et la présence de promyélocytes parfois dystrophiques (D)*



Nouveau paramètre neut- χ



V. NOUVEAU PARAMETRE NEUT-X

1. Définition

Le paramètre NEUT-X, appelé Neutrophil-Granularity-Intensity présent sur la plate-forme Sysmex, qui utilise la lumière dispersée latéralement dans la cytométrie en flux de fluorescence pour mesurer l'hypo ou l'hypergranulation des granulocytes neutrophiles ainsi que la dysplasie. [37]

2. Indice de granularité des neutrophiles

La diffusion latérale de la lumière (SSC), fournit des informations sur la structure interne des cellules, ce qui représente la granularité des cellules. Les neutrophiles et les éosinophiles présentent la valeur SSC la plus élevée de toutes les populations de cellules normales. Le paramètre NEUTRO-X mesure la granularité des neutrophiles. Les neutrophiles hypo-granulés ont une faible valeur de NEUTRO-X tandis qu'une valeur élevée est indicative d'hypergranularité.

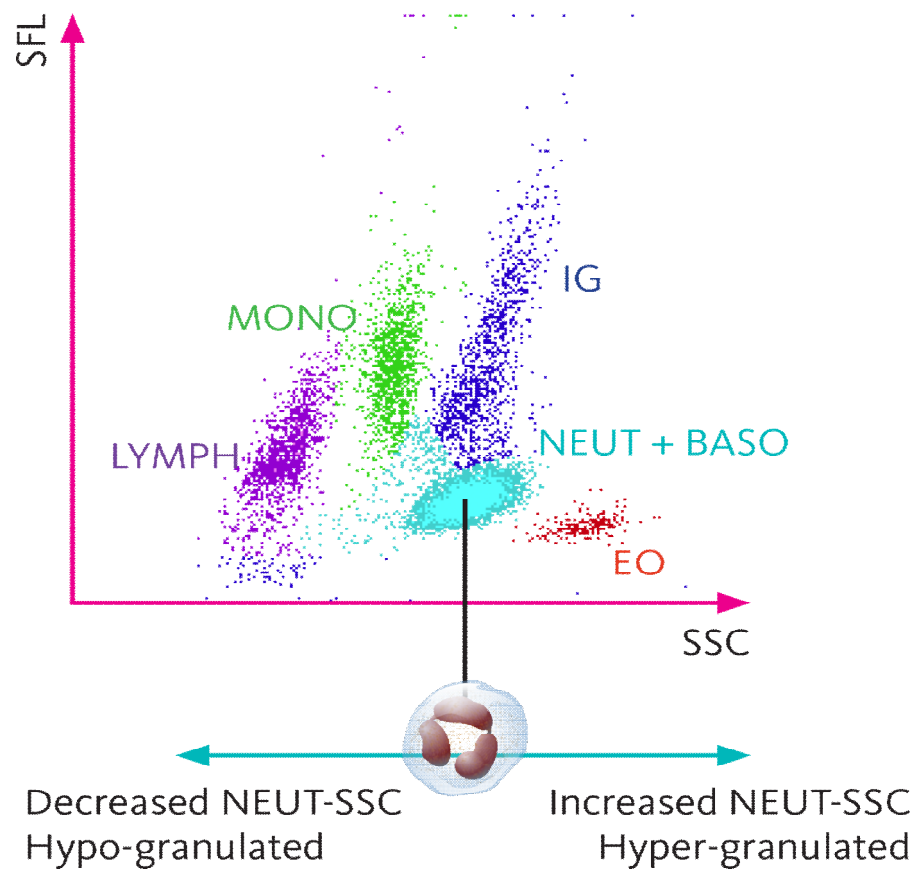


Figure 6. Diagramme de dispersion des différentes populations leucocytaires

Le signal SSC de la population de neutrophiles, qui est représentée sur l'axe des abscisses, est une indication de la granularité et de la structure interne des cellules. L'intensité de la fluorescence, qui correspond au contenu de la cellule en ARN / ADN, est représentée sur l'axe des y.



*Corrélation entre l'indice
de granularité négatif
et le SMD*



VI. CORRELATION ENTRE L'INDICE DE GRANULARITE NEGATIF ET LE SMD

Présentation de l'étude

L'étude rapportée a été réalisée sur des prélèvements sanguins de 184 cas diagnostiqués SMD, et 3545 patients avec des numérations sanguines normales choisies au hasard. [37]

Le diagnostic de SMD est appuyé sur la réalisation d'un myélogramme par ponction de la moelle osseuse pour l'étude cytologique, l'évaluation de la dysplasie et pour la classification selon la classification de l'OMS [38]. Un caryotype médullaire a été également effectué en parallèle dans tous les cas étudiés. La numération de l'ensemble des échantillons sanguins a été effectuée sur l'automate Sysmex XE 2100 TM [39]. La cytopénie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl, de plaquettes inférieur à $120.10^9/L$, et un taux de neutrophiles inférieur à $1,5.10^9/L$. [40]

En premier lieu, il a été déterminé la fréquence des paramètres perturbés qui menaient ou non à la réalisation d'un frottis sanguin, tout en considérant que les numérations normales, l'anémie isolée (taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl) et la macrocytose isolée ne conduisent pas à un examen du frottis sanguin, alors que les autres paramètres anormaux quantitatifs (y compris la neutropénie, la thrombopénie isolée ou combinée) conduisent systématiquement à la confection d'un frottis sanguin.

Puis, et en plus de ces paramètres habituels, il a été également examinés les paramètres structurels et de maturation des neutrophiles fournies par cet analyseur, les paramètres NEUT-X et NEUT-Y, Neutro-X étant la mesure

directe de diffusion latérale de diffraction, correspondant au numéro de canal, représentant ainsi la structure des neutrophiles. Neutro-Y est la mesure directe de l'intensité de fluorescence. Les valeurs normales médianes et écart-type de NEUT-X et NEUT-Y étaient dans la fourchette normale de 1053 échantillons de sang avec des taux d'Hb, RDW, WBC, neutrophiles et de plaquettes normaux. [50,51]

1. Analyse des paramètres quantitatifs et structurels

Les 184 cas de SMD ont été diagnostiqués et classés selon classification de l'OMS [38]. Les patients y étaient répartis comme suit :

- 26 patients avaient une délétion du chromosome 5q ; del (5q)
- 15 patients avaient une anémie réfractaire (RA),
- 73 cas avaient une anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB),
- 21 cas avaient une anémie réfractaire avec sidérobastes en couronne (ARSC)
- 38 cas avaient une cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)
- 11 cas de CRDM avec sidérobastes en couronne (CRDM-RS) ont été recensés.

La figure 8 représente la fréquence des différentes anomalies observées au niveau de l'hémogramme chez les 184 patients ayant un SMD. L'anémie était présente dans 87% des cas de SMD. 32% de ces cas n'ont pas été associés à d'autres cytopénies indiquant la nécessité de l'examen du frottis sanguin.

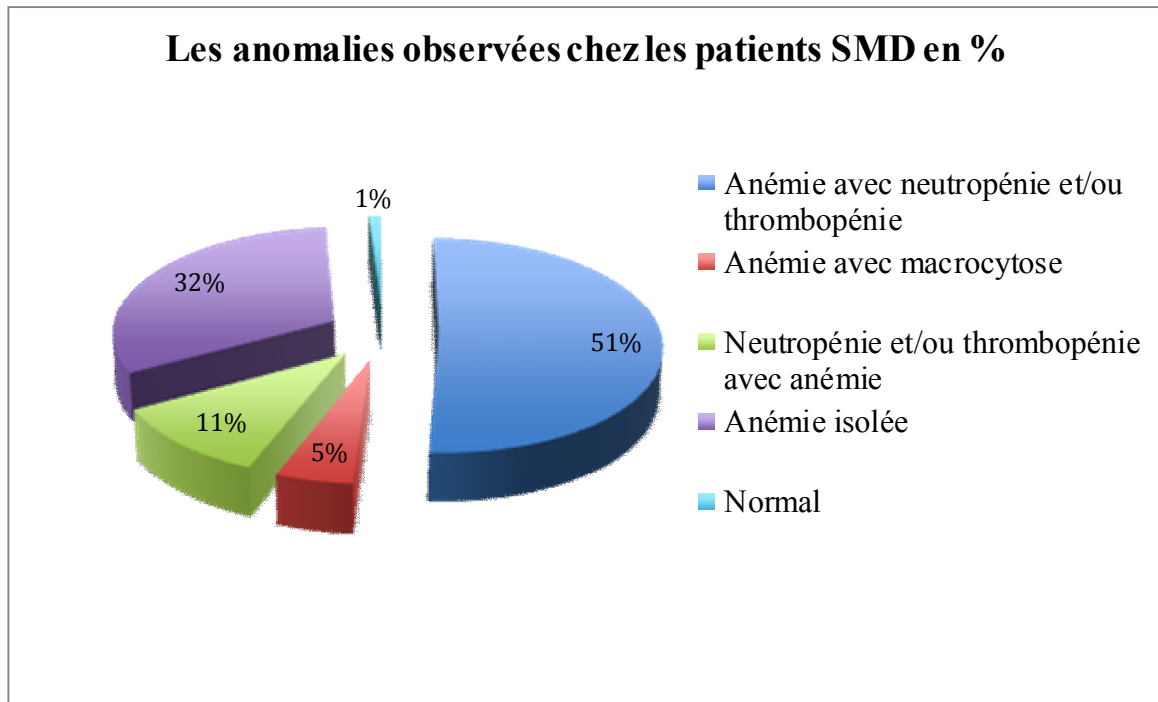


Figure 7. Distribution des anomalies quantitatives figurées sur l'hémogramme chez les patients SMD

Lorsque l'on compare les témoins normaux et les cas de SMD, la plupart des paramètres (Hb, RDW, VGM, WBC, PLT, PN, monocytes, NEUT-X, NEUT-Y,) ont montré une valeur hautement discriminante en analyse univariée (test de Wilcoxon, $P < 0,0001$).

Sur l'ensemble des paramètres, le NEUT-X semble être le plus sensible et était significativement plus faible chez les patients SMD que chez les témoins normaux. Comme la montre la Figure 9, en effet, la fréquence cumulative de valeur NEUT-X a montré que 75% des SMD avaient une valeur de Neutro-X inférieure à 1SD, comparativement à seulement 17% des témoins.

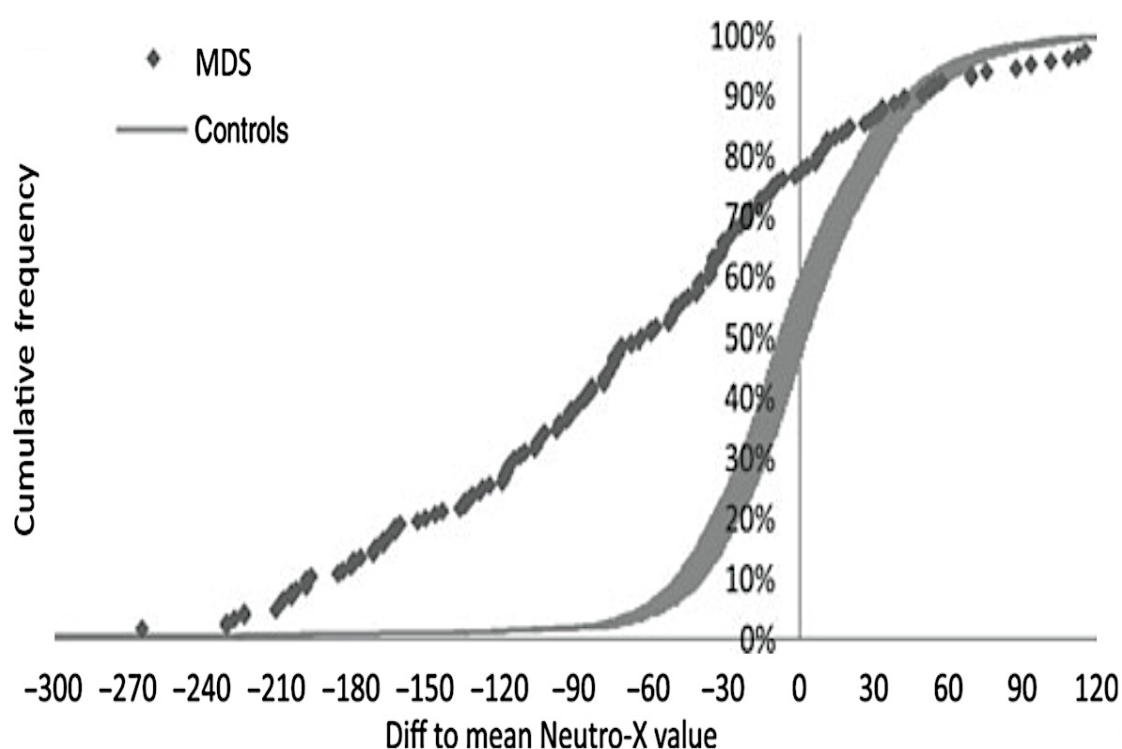


Figure 8. Fréquence cumulée de la comparaison de la valeur Neutro-X entre les témoins et les cas SMD

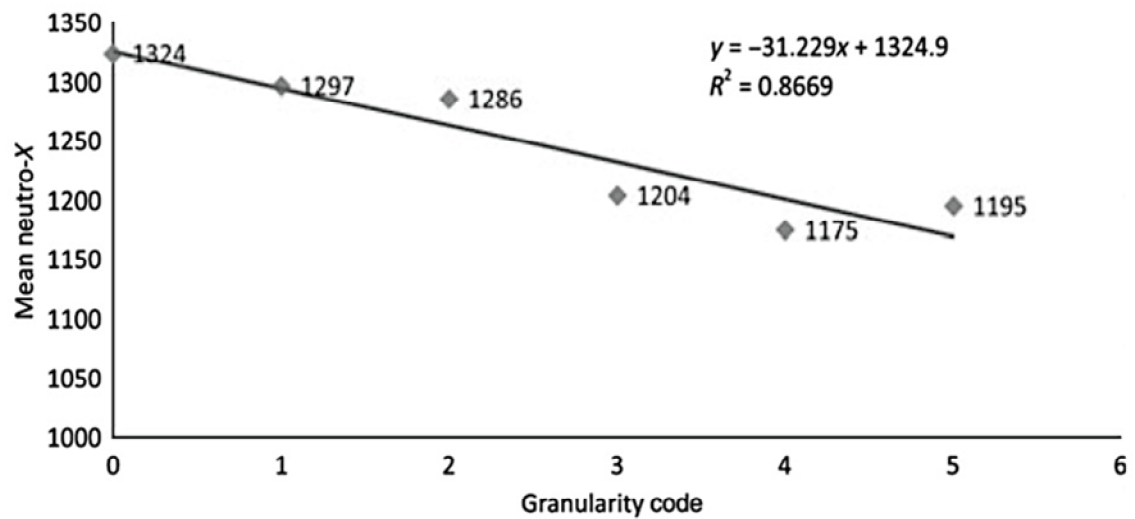
2. Relation entre NEUT-X et paramètres structuraux cytologiques

L'analyse des frottis sanguin au cours d'un SMD montre une combinaison de diverses anomalies structurelles, dont l'hypogranularité des neutrophiles est le signe de dysplasie le plus fréquent.

Pour mieux comprendre l'importance de la diminution du NEUT-X dans les SMD, l'exploration de la relation entre la valeur NEUT-X et la granularité du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles a été réalisée par deux experts différents (GL et FMB) qui ont examiné l'ensemble des frottis sanguins des patients SMD et d'autres anémies. Ils ont utilisé une échelle semi-quantitative pour évaluer la granularité.

Pour se faire, une série de 196 échantillons ont été choisis au hasard et à la fois examinés par microscopie et sur l'analyseur Sysmex en double aveugle. Ainsi, la granularité des neutrophiles a été évaluée sur une échelle de 0 (hypergranulaire ou normale) à 5 (agranulaire). Ensuite le score a été comparé à la valeur NEUT-X.

La Figure 10 montre que la valeur faible de NEUT-X est fortement corrélée à une hypogranularité ($y = -31,229 x + 1324,9$, $R^2 = 0,8669$). En outre, le NEUT-X est indépendant du nombre de neutrophiles, même en cas de neutropénie ($y = 0,0036 x + 1294,5$, $R^2 = 0,0446$).



Number	Code	Mean neutro-X	CV%
100	0	1324	3.70%
43	1	1297	3.85%
28	2	1286	3.87%
15	3	1204	6.70%
6	4	1175	5.70%
4	5	1195	3.90%

Figure 9. Relation entre le Neutro-X établie par l'automate et la granularité observé sur le frottis sanguin

3. Définition de l'indice de granularité (IG)

La valeur de NEUT-X des échantillons témoins était en moyenne de 1,330 $\pm$ SD 30. La différence entre la valeur médiane de SMD et des contrôles normaux était de 72 (plus de 2 SD), d'où l'intérêt de convertir la valeur de NEUT-X en expression semi-quantitative de NEUT-X, qui pourrait être utile pour le diagnostic des SMD dans la pratique de routine. Par conséquent, il a été défini un nouveau paramètre appelé « index de granularité (IG) » défini par l'ajout ou la déduction SD de la valeur médiane. Plus précisément, il a été déterminé que la valeur moyenne de X-NEUT parmi les échantillons témoins était 1,330, avec un écart type de 30.

Pour l'ensemble des témoins normaux, la valeur moyenne de NEUT-X était de 1,330 $\pm$ SD 30. Ainsi la différence entre la valeur moyenne de SMD et celle des témoins normaux était de 72 (plus de 2 SD). Par conséquent, NEUT-X = 1,330 $\pm$ 1SD correspond à un indice de granularité (IG), comme indiqué au Tableau VI.

Tableau 6. Détermination de l'indice de granularité sur la base de la valeur moyenne du NEUT-X détectée chez les contrôles normaux (référence), et chez les patients SMD.

Détermination de l'index de granularité							
NEUT-X	<1,240	1241- 1270	1271- 1300	1301- 1360	1361- 1390	1391- 1420	> 1420
L'indice de granularité	<-3	-2	-1	0	1	2	> 3

4. Répartition des valeurs de l'IG

Etant donnée que les patients atteints du SMD étaient légèrement plus âgés que la population de contrôle, il a été d'abord confirmé que l'âge n'a aucune incidence sur la valeur de l'indice de granularité (IG) dans les contrôles ($y = 0,0035x + 0,1687$, $R^2 = 0,1249$). Ensuite, l'IG a été évalué chez la population témoin en particulier les sujets anémiques.

L'analyse de plus de 1000 cas d'anémie de toutes origines autre que le SMD, a montré des valeurs d'IG similaires aux contrôles normaux, tandis que la valeur d'IG était statistiquement différente dans les SMD par rapport soit aux contrôles normaux, soit aux anémies d'une autre origine que le SMD. (Figure. 11).

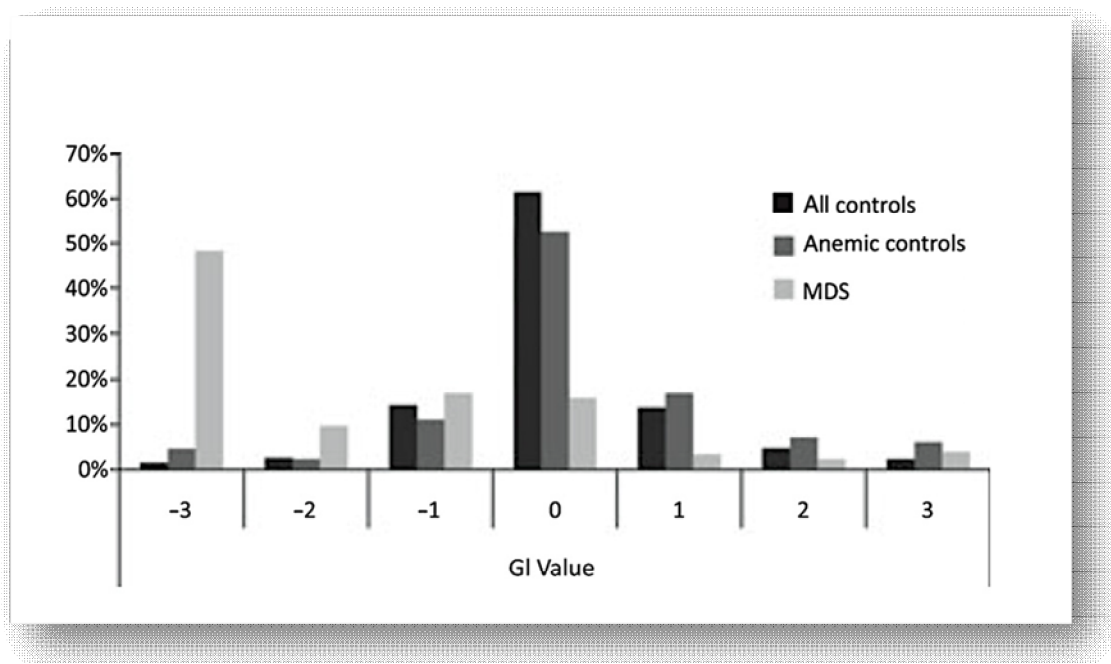


Figure 10. Comparaison des valeurs de l'IG dans les contrôles normaux, les contrôles anémiques, et le SMD

Sur l'histogramme, les deux contrôles non-SMD, ont suivi la même distribution gaussienne autour de $IG = 0$. Par ailleurs, aucun cas n'a été observé avec une valeur de $IG < -3$. En revanche, dans le SMD, l'indice de granularité était remarquablement différent de celui des contrôles. Dans la majorité des cas de SMD, il a été observé un $IG \leq -3$, tandis qu'aucun cas de contrôle n'a présenté un IG en dessous de -3 , l' IG des cas de SMD a été réparti uniformément entre -3 et -9 .

5. Utilité de l'IG comme indicateur diagnostique des SMD

La validité des paramètres proposés dans le cas de l'anémie isolée a été testée. L'anémie isolée avec un indice de granularité négative a été trouvée dans 29 % des cas de SMD, contre seulement 2,3 % des cas non-MDS.

Par conséquent, un IG négatif, dans le cas d'une anémie isolée, est très évocateur du SMD et devrait conduire à la réalisation d'un frottis sanguin, même si aucun autre signe n'est présent. (Figure 12). Inversement, un IG positif (> -1) rend le diagnostic de SMD très improbable.

En tenant compte des IG faibles dans le contexte de l'anémie isolée comme un critère supplémentaire pour l'examen du frottis sanguin, le nombre de SMD nécessitant un frottis sanguin a augmenté de 67 % à 96 %. Il est à noter que, à l'inverse, l'anémie isolée dans les contrôles non SMD avait surtout un IG égal zéro.

En tenant compte de l'association de l'anémie et d'un IG bas comme critère de confection de frottis sanguine, le pourcentage global de révision n'a augmenté que de 2 %.

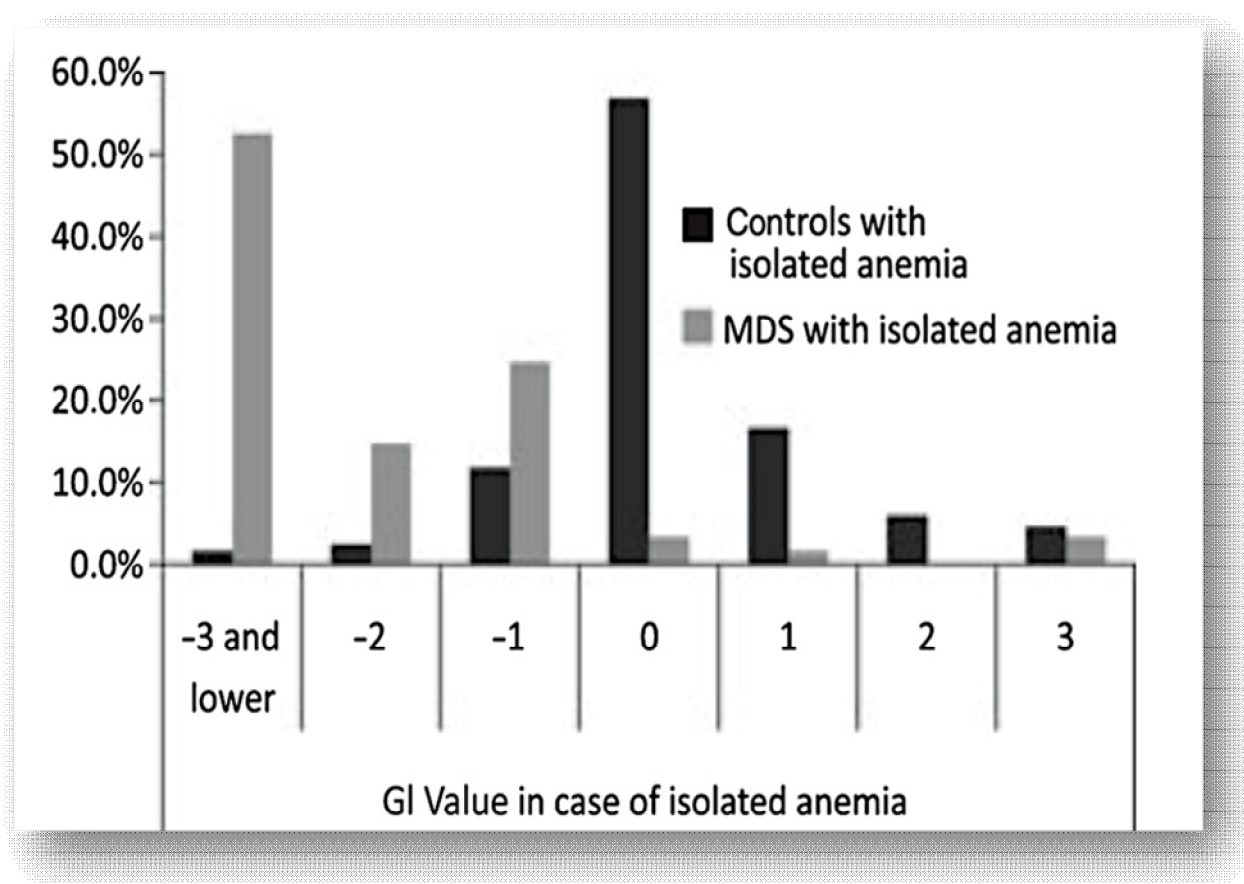


Figure 11. Comparaison entre les contrôles et SMD en cas d'anémie isolée

6. Analyse des cas de SMD selon la classification de l'OMS 2008

Il été évalué pour chaque classe de SMD, l'importance d'un IG bas comme critère de diagnostic. Dans chaque catégorie, il a été considéré, d'une part, l'ensemble des anomalies conduisant à la réalisation du frottis sanguin : neutropénie, thrombopénie, bi ou pancytopénie, et anémie avec macrocytose (VGM > 110 fl). D'autre part, il a été examiné les cas d'anémie isolé, qui n'étaient pas pris en considération pour la réalisation du frottis sanguin.

Par conséquent, tous les cas au sein de cette deuxième catégorie qui ont un IG faible avec anémie isolée, sont repartis entre 13,7 % pour l'AREB, et 71,4 % pour le RARS. Notamment, 42,3 % des 5q SMD ont été identifiés grâce à cette combinaison de l'anémie + IG faible, comme présenté dans la figure 13;

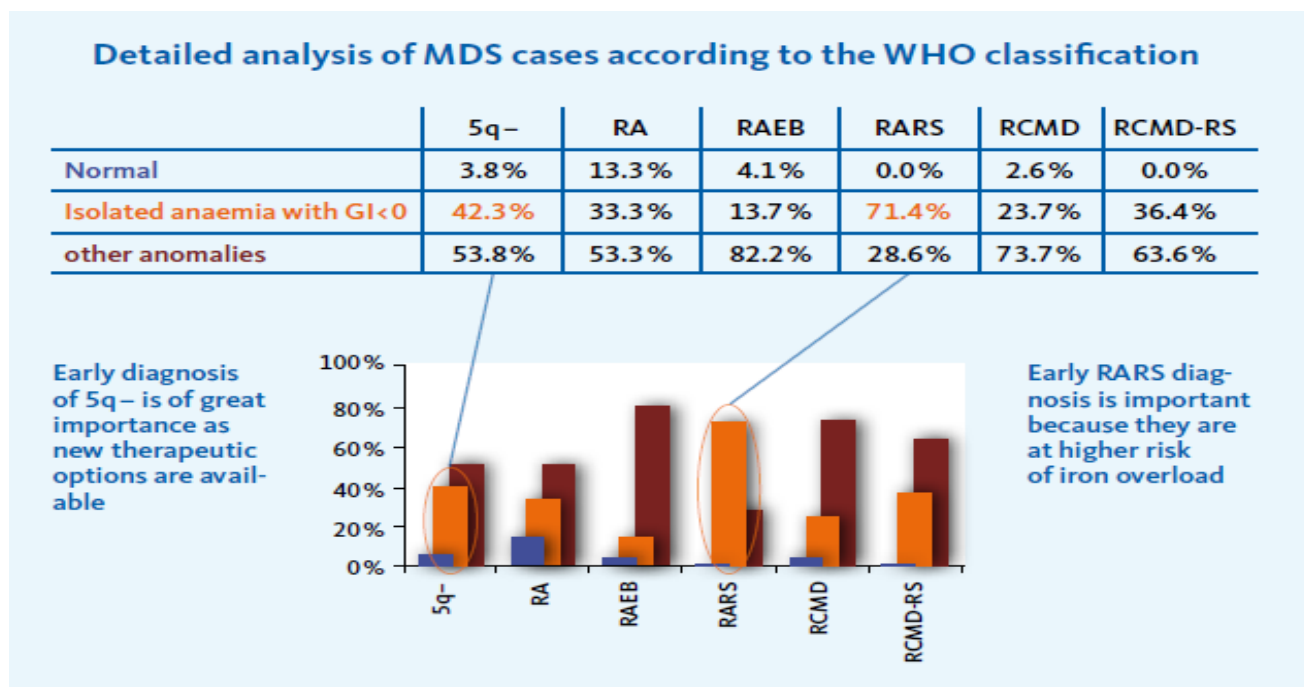


Figure 12. Contribution de l'IG à signaler les différentes catégories de MDS



Discussion et analyse



VII. DISCUSSION ET ANALYSE

Le but de l'étude rapportée était d'essayer de trouver des paramètres, fournis par l'analyseur Sysmex, qui pourrait aider les laboratoires d'analyse hématologique, à suspecter le SMD après une numération formule sanguine. Il a été montré que 33% de SMD n'avaient pas de critères cytologiques suffisants pour demander la réalisation du frottis sanguin. Parmi ceux-ci, la majorité avait une anémie isolée (33 % du total des SMD). La plupart de ces cas d'anémie avaient un IG faible (54/58).

Dans cette étude, il a été montré que le paramètre structurel des polynucléaires neutrophiles, le NEUT-X, peut être utilisé à cette fin. Comme démontré par la corrélation avec les résultats cytologiques, la valeur NEUT-X peut être considérée comme reflétant la granularité des neutrophiles, quel que soit le nombre de neutrophiles. Ensuite la valeur des NEUT-X est convertie en paramètre semi-quantitatif, l'indice de granularité (IG). En effet, un IG négatif dans un contexte d'anémie s'avéré très suggestif du SMD.

La considération de « anémie isolée avec un IG négatif » comme élément déclencheur de réalisation du frottis sanguin, a augmenté le nombre de SMD décelés de 67 % à 96 %.

En outre, face à une anémie, on peut considérer que la présence de neutropénie ou de thrombopénie déclenchera une demande de frottis sanguin. Mais en cas d'anémie isolée, on note bien l'intérêt de l'IG qui pourrait être une alarme pour l'examen du frottis sanguin.

Un intérêt particulier a été donné à l'analyse détaillée des cas selon la classification de l'OMS 2008 [38]. L'exploitation de l'IG comme alarme a apporté des avantages divers dans les différentes classes du SMD. Ainsi une forte diminution a été relevée dans l'anémie réfractaire avec excès de blastes, dont la plupart sont reconnus par d'autres anomalies (cytopénie ou la présence de blastes).

L'IG était d'un intérêt particulier surtout dans deux situations où le diagnostic précoce a un impact clinique, le premier étant le RARS (anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne). Dans telle condition, l'établissement précoce d'un traitement par l'érythropoïétine est plus susceptible d'être bénéfique, en abaissant le nombre de transfusions nécessaires au cours de la maladie. Le deuxième était le syndrome 5q.

Il est également important de confirmer que l'outil proposé n'a pas conduit à un excès d'examen inutile chez les patients non-SMD.

Sans tenir compte de l'IG, parmi la série de contrôles, 12 % des patients avaient des critères d'examen de frottis sanguin (neutropénie, thrombopénie, bi ou pancytopenie, ou bien anémie avec macrocytose) contre 15 % qui n'avaient qu'une anémie isolée. Par contre, lors de l'examen de l'IG faible dans le contexte de l'anémie isolée, le nombre de cas nécessitant un frottis sanguin a augmenté de 67 % à 96 % alors que le contrôle inutile de frottis chez les patients non-SMD n'a augmenté que de 2 %. Donc dans un contexte d'anémie isolée, un IG positif exclut pratiquement le diagnostic de SMD, tandis qu'un IG inférieur à -1 suggère fortement le diagnostic. Par conséquent, il semble raisonnable, d'envisager un faible IG isolé comme alarme dans le contexte de l'anémie en vue d'un diagnostic précoce.

Une enquête a été menée sur la signification de l'IG diminué observé chez quelques patients non SMD, il s'agit d'un IG faible associé à une cytopénie chez les sujets non SMD subissant une chimiothérapie pour diverses tumeurs malignes.



Conclusion



VIII. CONCLUSION

En conclusion, l'IG dérive d'un paramètre de structure simple, le NEUT-X, disponible sur une analyse de sang simple de routine fourni par les analyseurs Sysmex. L'association d'une anémie et d'un faible IG est un excellent signe prédictif des syndromes myélodysplasiques. Par conséquent, nous pouvons proposer d'inclure l'IG, comme nouveau paramètre hématologique, dans l'hémogramme fourni par l'analyseur Sysmex. Cela pourrait être un outil majeur pour les laboratoires d'analyses hématologiques dans la suspicion des SMD.



Résumés



RESUME

Titre : Intérêt du Neutro-X dans le diagnostic des syndromes myélodysplasiques.

Auteur : EL MOURABIT Mohamed

Mots clés : NeutroX, syndrome myélodysplasique, diagnostic, Indice de granularité, polynucléaires neutrophiles hypogranulés.

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, qui traduisent une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique. Ces affections sont associées à un risque important de transformation en leucémie aiguë myéloïde, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce.

Le diagnostic des syndromes myélodysplasiques est souvent polymorphe et non spécifique, caractérisé surtout par l'anémie dans la majorité des cas, et l'hémogramme seul apporte rarement un argument en faveur de ce diagnostic.

Le but de ce travail est de mettre le point sur l'intérêt du nouveau paramètre le NEUT-X, paramètres structuraux des polynucléaires neutrophiles, présent dans certains automates d'hématologie cellulaire.

Nous avons constaté que le paramètre structurel des polynucléaire neutrophile, le NEUT-X, converti en un paramètre semi-quantitatif, l'indice de granularité (IG), peut être utilisé comme évocateur pour le SMD. En effet, l'association d'une anémie isolée et d'un IG négatif, suggère fortement le SMD.

Par conséquent, nous pouvons proposer d'inclure l'IG, comme nouveau paramètre hématologique, dans l'hémogramme, Cela pourrait être un outil majeur pour le dépistage des SMD lors d'une découverte fortuite.

ABSTRACT

Title : Neutro-X Interest in the diagnosis of myelodysplastic syndromes.

Author : EL MOURABIT Mohamed

Key words: Neutro-X, Granularity index, Hypogranular neutrophil, Myelodysplastic syndromes, MDS.

Myelodysplastic syndromes (MDS), are a heterogeneous group of malignant haemopathies, involving a clonal process of the hematopoietic stem cell. These conditions are associated with a high risk of transformation to acute myeloid leukemia, explaining the need for early diagnosis.

The diagnosis of myelodysplastic syndromes is often polymorphous and non specific, characterized by anemia in the majority of cases, and the hemogram alone rarely provides enough argument in favor of this diagnosis. The aim of this work is to evaluate the value of this new parameter NEUT-X, the structural parameters of neutrophilic polynuclear cells present in some automata of cellular hematology.

We noticed that the structural parameter of the neutrophil polynuclear, NEUT-X, converted into a semi-quantitative parameter, granularity index (GI), can be used as evocative for the SMD. Indeed, the association of an isolated anemia and a negative GI, strongly suggests the SMD.

Therefore, we could propose to include the GI as a new haematological parameter in the hemogram. This could be a major tool for screening SBDs in a fortuitous check-up.

ملخص

العنوان : أهمية المؤشر نetro-إكس في تشخيص متلازمة خلل التنسج النقوي.

الكاتب : المرابط محمد

الكلمات الأساسية : نetro-إكس, مؤشراالتحبب, متلازمة خلل التنسج النخاع, الخلايا الحبيبية المتعادلة ضعيفة التحبب.

تعتبر متلازمة خلل التنسج النخاعي مجموعة غير متجانسة من امراض الدم , تظهر خلال مرحلة التكون النخاعي. ترتبط هذه المتلازمة بخطر التحول الى مرض سرطاني خبيث يسمى إبيضاض الدم النقوي الحاد. مما يستوجب التشخيص المبكر للمرض .

تشخيص متلازمة خلل التنسج النقوي غالبا مايكون متعدد الاشكال و غير محدد , حيث أن المتلازمة تتميز اساسا بوجود فقرالدم في معظم الحالات مع العلم ان العد الدموي الشامل وحده لا يكفي لتشخيص هذا المرض.

إن اهمية هذا البحث هو تسليط الضوء على عامل جديد وهو نetro-إكس (Neut-x) وهو عامل هيكلي للخلايا الحبيبية المتعادلة . هذا العامل متوفر في بعض أجهزة عداد الخلايا الالكتروني .

يتضح أن العامل الهيكلي للخلايا الحبيبية المتعادلة نetro-إكس (Neut-x) المتحول الى عامل شبه مقداري وهو "مؤشراالتحبب" يمكن استخدامه كمؤشر لهذه المتلازمة. كما ان الحصول على مؤشراالتحبب 'سلي' عند مريض مصاب بفقرالدم يشير بقوة الى متلازمة خلل التنسج النقوي .

وبالتالي يمكننا اقتراح إدراج مؤشر التحبب كعامل دموي جديد , يمكن الاعتماد عليه كمؤشر رئيسي في اكتشاف المتلازمة.



Références Bibliographiques



- [1] **O. Beyne-Rauzy.** « **Les syndromes myélodysplasiques** ». *La Revue de médecine interne* 33.S2 (2012) : A21–A23 □
- [2] **Pathologie Biologie** 52 (2004) 245–247. *Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France* □
- [3] **Mufti G.J., Bennett J.M., Goasguen J., Bain B.J., Baumann I., Brunning R., Cazzola M., Fenaux P., Germing U., Hellstrom-Lindberg E., Jinnai I., Manabe A., Matsuda A., Niemeyer C.M., Sanz G., Tomonaga M., Vallespi T. & Yoshimi A.** (2008) *Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica* 93, 1712–1717.
- [4] **Tefferi A. Vardiman JW.** “Myelodysplastic Syndromes”. *N Engl J Med* 2009;361(19):1872-1885.
- [5] **Beyne-Rauzy, Odile, Guy Laurent, and Daniel Adoue.** « Syndromes myélodysplasiques de l'adulte » *La Presse Médicale* 36.3 (2007): 481-491.
- [6] **Fontenay, Michaela, et al.** "Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques." *Revue francophone des laboratoires* 2009.413 (2009): 31-37.
- [7] **L. Lodé, H. Avet-Loiseau.** « Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes » *EMC Hématologie*. 2007. [13-000-K-10].

- [8] **Pierre Fenaux, Lionel Adesa** «Traitement des syndromes myélodysplasiques » *Revue Francophone des Laboratoires* 2009. 413 (2009) :77-85
- [9] **N. Morichon-Delvallez.** « Cytogénétique prénatale ». *EMC Obstétrique* 2006 :1-13 [Article 5-031-A-15].
- [10] **Tormo M. Marugan I. Calabuig M.** “Myelodysplastic syndromes: an update on molecular pathology”. *Clin Transl Oncol.* 2010.12(10):652-661.
- [11] **Fenaux P .** “Myelodysplastic syndromes”. *Hematol Cell Ther.* 1996;38(5):363-80. □
- [12] **Baylin B.** “DNA methylation and gene in cancer”. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005;2(Suppl1):S4-S11.
- [13] **Jiang Y. Dunbar A. Gondek LP. et al.** “Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML”. *Blood.* 2009;113(6):1315-1325.
- [14] **Levine EG. Bloomfield CD.** “Leukemia and myelodysplastic syndromes secondary to □drug, radiation, and environmental exposure”. *Semin Oncol.* 1992;19(1):47-84. □
- [15] **Boulton J. Lewis S. Wainscoat J.S.** “The 5q- Syndrome”. *Blood.* 1994;84(10):3253-3260.
- [16] **V. Gelsi-Boyer, N. Vey.** « Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques ». *La Revue de médecine interne* 27.8 (2006) : 600–609.

- [17] **H Avet-Loiseau.** « Cytogénétique des hémopathies malignes». *Encyclopédie Médico-chirurgicale* **2000** : 1-7 [13-000-K-10].
- [18] **Y.-E. Claessens, M. Fontenay-Roupie.** « Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques ». *Pathologie Biologie* 50.4 (**2002**): 261-267.
- [19] **MICHAEL PFEILSTOCKER et al.** «Myelodysplastic syndromes, aging, and age: Correlations, common mechanisms, and clinical implications».
- [20] **Valérie Andrieua, Blandine Benet.** « Classification des syndromes Myélodysplasiques ». *Revue francophone des laboratoires* 2009. 413 (**2009**) :49-57.
- [21] **Valérie Ugo.** « Nouvelle classification OMS des syndromes myélodysplasiques Ses conséquences ». *Pathologie Biologie.* 50.4 (**2002**): 278-282.
- [22] **Pierre Fenaux.** « Une nouvelle classification des syndromes myélodysplasiques ». *Hématologie.* 8.1 (**2002**).
- [23] **J. Caers , C. Bonnet,C. Graux,B. De Prijck,Y. Beguin.** « Prise en charge actuelle des syndromes myélodysplasiques » *Revue Médicale Suisse.* 7.306 (**2011**): 1634-1643.
- [24] **James Vardima.** «The classification of MDS: From FAB to WHO and beyond» *Leukemia Research* 36 (**2012**) 1453–1458.

- [25] **Daniel A. Arber, Attilio Orazi, Robert Hasserjian, Juergen Thiele, Michael J. Borowitz, Michelle M. Le Beau, Clara D. Bloomfield, Mario Cazzola, and James W. Vardiman** *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia.*
- [26] **Castro M, Conn DL, Su WP, Garton JP.** « Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes ». *Journal of Rheumatology* 18.5 (1991):721–727.
- [27] **Fain O, Braun T, Stirnemann J, Fenaux P.** « Manifestations systémiques et auto-immunes des syndromes myélodysplasiques » *La Revue de médecine interne* 32.9 (2011): 552–559.
- [28] **Farah C, et al.** «Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 24.10 (2010): 1171-1175.
- [29] **Hamidou MA, et al.** «Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study». *Rheumatology* 39.4 (2000): 417–420.
- [30] **Kelaidi, Charikleia, and Pierre Fenaux.** « Progrès dans les syndromes myélodysplasiques. » *Hématologie* 12.4 (2006): 2-16.
- [31] **Société Suisse d'Hématologie.** « Recommandations pour le diagnostic et le traitement des syndromes myélodysplasiques chez les patients adultes en Suisse ». *Forum Médical Suisse* 10.15 (2010): 259–265.

- [32] **Wémeau, Mathieu, et al.** « Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques et apport des techniques pangénomiques. » *Hematologie* 16.3 (2010): 8.
- [33] **Daniel T. Starczynowski et al.** « High-resolution whole genome tiling path array CGH analysis of CD34+ cells from patients with low-risk myelodysplastic syndromes reveals cryptic copy number alterations and predicts overall and leukemia-free survival». *Blood* 112. 8 (2008): 3412-3424.
- [34] **Lukasz P. Gondek et al.** « Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML». *Blood* 111. 3 (2008): 1534-1542.
- [35] **V. Gelsi-Boyer, N. Vey.** « Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques ». *La Revue de médecine interne* 27.8 (2006): 600–609.
- [36] **T. Comont, et al.** « La recherche de mutations un outil de diagnostic des syndromes myélodysplasiques à cytologie normale » . *La Revue de médecine interne* 33 (2012) : A47.
- [38] **Mufti G.J., Bennett J.M., Goasguen J., Bain B.J., Baumann I., Brunning R., Cazzola M., Fenaux P., Germing U., Hellstrom-Lindberg E., Jinnai I., Manabe A., Matsuda A., Niemeyer C.M., Sanz G., Tomonaga M., Vallespi T. & Yoshimi A.** (2008) Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 93, 1712–1717.

- [39] **Nakul-Aquaronne D., Sudaka-Sammarcelli I., Ferrero-Vacher C, Starck B. & Bayle J.** (2003) Evaluation of the Sysmex Xe-2100 hematology analyzer in hospital use. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 17, 113–123.
- [40] **Letestu R., Marzac C., Audat F., Belhocine R., Tondeur S., Baccini V., Garcon L., Cortivo L.D., Perrot J.Y., Lefrere F., Valensi F. & Ajchenbaum-Cymbalista F.** (2007) *Use of hematopoietic progenitor cell count on the Sysmex XE-2100 for peripheral blood stem cell harvest monitoring. Leukemia Lymphoma* 48, 89–96.
- [50] **Ruzicka K., Veitl M., Thalhammer-Scherrer I. & Schwarzingner R.** (2001) *The new hematology analyzer Sysmex XE-2100: performance evaluation of a novel white blood cell differential technology. Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 125, 391–396.
- [51] **Stamminger G., Auch D., Diem H. & Sinha P.** (2002) *Performance of the XE-2100 leucocyte differential. Clinical Laboratory Haematology* 24, 271–280.
- [52] **Weimar IS Bourhis JH, DE Gast GC, Gerritsen WR.** *Clonality in myelodysplastic syndromes. Leukemia and lymphoma, 13:215- 221.*



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيّاً لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاوّل مهنتي بوزاع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

أهمية المؤشر نترو إكس في تشخيص متلازمة خلل التنسج النقوي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد المراتب

المزاد في: 01 مارس 1986 بآيت ملول

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نترو إكس مؤشر التحبب – متلازمة خلل تنسج النخاع –
الخلايا الحبيبية المتعادلة ضعيفة التحبب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الإحيائية