



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



Année: 2020

Thèse N°: 362

LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES  
AVANCEES ACTUELLES EN PHYSIOPATHOLOGIE,  
DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

PAR

**Monsieur Mahmoud Amine KRIMECH**

*Né le 09 Juin 1994 à Taza*

*Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

Docteur en Médecine

**Mots Clés** : Syndrome myélodysplasique; Cytogénétique; Leucémie ; Aigue;  
Allogreffe

**Membres du Jury :**

**Monsieur Azlarab MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Souad BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Madame Mona NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Monsieur Anass JEAIDI**

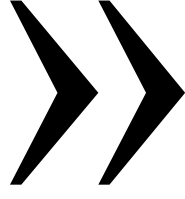
Professeur d'Hématologie Biologique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

---

سورة البقرة: الآية: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V  
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 :**

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

\* *Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique\_\_\_\_\_

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### Mars 1994

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

### EMPA

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

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie - Obstétrique  
Dermatologie

### Mars 1994

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

Urologie Inspecteur du SSM  
Pédiatrie  
Traumatologie - Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

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

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

### Décembre 1996

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

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

\* Enseignants Militaires

**Novembre 1997**

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

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

**Novembre 1998**

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

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

**Janvier 2000**

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

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

**Novembre 2000**

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

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

\* Enseignants Militaires

### Décembre 2001

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

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

### 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

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

\* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### Janvier 2004

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

#### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

\* Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

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

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

#### Marr.

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

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

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

\* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

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

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

\* Enseignants Militaires

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

#### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phthisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

\* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

\* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* Enseignants Militaires

### AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

### DECEMBRE 2014

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

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

\* Enseignants Militaires

### AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### PROFESSEURS AGREGES :

### JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

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

### JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

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

### NOVEMBRE 2018

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

\* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

\* Enseignants Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines*

*FMPR*

\* Enseignants Militaires



---

# *DEDICACES*

---



## *A MES PARENTS*

*Aux deux êtres chers qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur ; qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études ; qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité et qui continuent à m'entourer de leur ample affection.*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive reconnaissance, de mon profond amour et attachement et du grand respect que je vous dois.*

*Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A MA TRÈS CHÈRE SŒUR*

*LINA*

*Tu es ma sœur, mais également mon amie, ma confidente.*

*Je te remercie pour ton affection et ton amour et te souhaite beaucoup de  
bonheur, de réussite dans tes études.*

*A MON CHÈRE FRÈRE*

*OMAR*

*Acceptez ce modeste travail en témoignage de ma profonde affection et de  
mon amour. Vous me manquez énormément.*

*A MA GRAND MÈRE*

*A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS*

*A TOUS MES AMIS*

*A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRÈS OU DE LOIN À  
LA RÉALISATION DE CE TRAVAIL*

*A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER*



---

# *REMERCIEMENTS*

---



*A mon maître et président de these*

*Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.*

*Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.*

*Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.*

*Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.*

*A mon maître et rapporteur de these*

*Madame le professeur Souad BENKIRANE*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Malgré vos multiples obligations, vous avez accepté d'encadrer ce travail ;  
nous vous en sommes profondément reconnaissants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour ; vos remarques  
judicieuses ont permis de l'affiner.*

*Ce travail, c'est le votre ; il serait incongru de vous en remercier.*

*Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse et  
votre disponibilité*

*A mon maître et juge de these*

*Madame le professeur Mona NAZIH*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*

*Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.*

*A mon maître et juge de these*

*Monsieur le professeur Anass JEAI*

*Professeur d'Hématologie Biologique*

*Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.*

*Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.*

*Merci pour profond humanisme.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Merci simplement pour être le professeur JEAI.*



---

*LISTE  
DES ABREVIATIONS*

---



## Abréviations

<b>AHM</b>	: Agents hypométhylant ;
<b>ARTPO</b>	: Agoniste du récepteur de la thrombopoïétine
<b>ASCT</b>	: Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
<b>ASE</b>	: Agent stimulant l'érythropoïèse ;
<b>ASE</b>	: Agents stimulants l'érythropoïèse
<b>AZA</b>	: <i>Azacitidine</i>
<b>CMF</b>	: Cytométrie en flux
<b>CSM</b>	: Cellules stromales mésenchymateuses
<b>del5q</b>	: Délétion du bras long du chromosome 5 ;
<b>DMP</b>	: Dysmyélopoïèse
<b>FAB</b>	: Groupe Franco-Américano Britannique, dite FAB
<b>hb</b>	: Hémoglobine ;
<b>IS</b>	: immunosuppresseur ;
<b>Plt</b>	: Plaquettes
<b>PNN</b>	: Polynucléaires neutrophiles
<b>sEPO</b>	: Erythropoïétine sérique ;
<b>SMD</b>	: Syndromes myélodysplasiques
<b>SMD-HR</b>	: Syndromes myélodysplasiques haut risque
<b>SMD-LR</b>	: Syndromes myélodysplasiques faible risque
<b>SNP</b>	: Single Nucleotide Polymorphism



---

*LISTE  
DES ILLUSTRATIONS*

---



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Incidence rate of myelodysplastic syndromes (MDS) in different age groups in the United States (2001 to 2008).....	6
<b>Figure 2 :</b> La signalisation extrinsèque et intrinsèque dans la voie de mort cellulaire normale .....	10
<b>Figure 3:</b> es voies de signalisation dans l'apoptose des précurseurs érythroïdes de SMD par l'activation du récepteur Fas et son ligand surexprimés sur la membrane des précurseurs érythroïdes. Induit l'apoptose par augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale. ....	12
<b>Figure 4:</b> représentation shematique des zones communes de délétion du bras long du chromosome 5.....	20
<b>Figure 5:</b> Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SMD .....	31
<b>Figure 6:</b> Difference entre les pyramides de maturation de la moelle normale à la moelle leucémique .....	34
<b>Figure 7:</b> progression dans le temps des anomalies dans la moelle et dans le sang.....	35
<b>Figure 8:</b> Anomalie de l'érythropoïèse sur frottis sanguin A ; B.....	44
<b>Figure 9:</b> Anomalie de la granulopoïèse sur frottis sanguin A ; B.....	44
<b>Figure 10:</b> Anomalie de la granulopoïèse sur frottis sanguin .....	45
<b>Figure 11:</b> Quelques images de dysmégacaryopoïèse: monolobulation (A), mégacaryocyte en sac de billes (B), micromégacaryocyte (C) .....	47
<b>Figure 12:</b> Anomalie de la granulopoïèse sur frottis de la moelle osseuse.....	48
<b>Figure 13:</b> Anomalie de la granulopoïèse sur frottis de la moelle osseuse ;,égacaryocyte multinucléés.....	48

<b>Figure 14:</b> Quelques images de dysérythropoïèse: cytoplasmes feuilletés et vacuolisés (A), bourgeonnements nucléaires (B), érythroblaste géant binucléé (C) .....	49
<b>Figure 15:</b> Exemple de dysgranulopoïèse .....	50
<b>Figure 16:</b> Blastes. Frottis médullaire (A et B ; *63).....	51
Figure 17: Syndrome myélodysplasique en deux territoires avec hyperplasie mégacaryocytaire .....	54
<b>Figure 18:</b> Coloration de Perls avec présence de sidéroblastes de type III .....	55
<b>Figure 19:</b> Aspect sur frottis de moelle avec coloration de perle des anomalies de l'érythropoïèse. ....	56
<b>Figure 20:</b> principales anomalies cytogénétiques.....	58
<b>Figure 21:</b> Mutations somatiques retrouvées dans les syndromes myélodysplasiques, d'après James A. Kennedy and Benjamin L. Eber .....	60
<b>Figure 22:</b> Schéma général d'un cytomètre en flux .....	62

**Figure 23:** algorithme de prise en charge des SMD-LR

..... 103

**Figure 24:** Proposition d'algorithme de prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019. SMD-LR : syndrome myélodysplasique de faible risque ; SMD-HR : syndrome myélodysplasique de haut risque, hb : hémoglobine ; sEPO : érythropoïétine sérique ; ASE : agent stimulant l'érythropoïèse ; del5q : délétion du bras long du chromosome 5 ; AHM : agents hypométhylant ; IS : immunosuppresseur ; ASCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; ARTPO : agoniste du récepteur de la thrombopoïétine. .... 110

## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : fréquence des anomalies des principaux gènes étudiés dans les SMD .....	24
<b>Tableau II</b> : Anomalies chromosomiques récurrentes dans les SMD .....	58
<b>Tableau III</b> : Anomalies identifiées par CMF au cours des SMD .....	63
<b>Tableau IV</b> : Résumé des scores de CMF développés dans les SMD .....	64
<b>Tableau V</b> : Calcul du score d'Ogata pour le diagnostic des SMD de bas grade .....	68
<b>Tableau VI</b> : Examens biologiques complémentaires à réaliser dans les SMD .....	69
<b>Tableau VII</b> : examens biologiques dans les SMD .....	69
<b>Tableau VIII</b> : Critères diagnostic dans les SMD .....	73
<b>Tableau IX</b> : Syndrome myélodysplasique ; Classification FAB .....	80
<b>Tableau X</b> : Syndrome myélodysplasique ; Classification OMS .....	82
<b>Tableau XI</b> : syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques ; Classification OMS .....	83
<b>Tableau XII</b> : Classification des syndromes myélodysplasiques selon Arber et al. [140]. .....	84
<b>Tableau XIII</b> : Classification des anomalies génétiques pour le calcul du score IPSS .....	88
<b>Tableau XIV</b> : Calcul du score IPSS .....	88
<b>Tableau XV</b> : Groupes de risque issus du score IPSS et médiane de survie .....	88
<b>Tableau XVI</b> : Calcul du score WPSS .....	89
<b>Tableau XVII</b> : Groupes de risque issus du score WPSS et médiane de survie .....	89
<b>Tableau XVIII</b> : Classification des anomalies génétiques pour le calcul du score IPSS-R .....	90

<b>Tableau XIX : Calcul du score IPSS-R .....</b>	<b>91</b>
<b>Tableau XX :Groupes de risque issus du score IPSS-R et médiane de survie .....</b>	<b>91</b>
<b>Tableau XXI : Comparaison des systèmes d'évaluation de réponse IWG 2000 et IWG 2006 .....</b>	<b>108</b>



---

# *SOMMAIRE*

---



<b>I. Introduction</b> .....	2
<b>II. Épidémiologie et facteur etiologique</b> .....	6
<b>III. Physiopathologie</b> .....	9
A. les mécanismes des SMD .....	10
a.Apoptose intra médullaire:.....	10
1 Les voies de mort cellulaire normale: .....	10
2. Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les SMD .....	13
3 Implication des protéines de l'inflammation .....	14
b. Anomalies génétiques.....	17
1. Instabilité chromosomique .....	17
2. Du chromosome aux gènes.....	19
3 Instabilité génique .....	22
3.1 Nouveautés dans la biologie moléculaire.....	22
3.2 Anomalies moléculaires de l'environnement des SMD .....	25
3.3 Mutations, impact pronostique et théranostique : du nouveau ? .....	28
3.4 Mutations et nouvelles thérapies ciblées dans les SMD ? .....	30
c. Autres .....	31
1 Angiogénèse: .....	31
2 SMD secondaires: .....	32
B-Conséquences physiopathologique.....	33
a. Evolution de la pyramide de maturation :.....	34
b. Evolution chronologique des anomalies médullaires et sanguines :.....	35
<b>IV. Diagnostic</b> .....	37
A. Circonstances de découvertes.....	37
a. Cytopénies.....	37

1. Anémie .....	37
2. Thrombopénie .....	37
3. Neutropénie.....	38
b. Autres anomalies de l'hémogramme .....	38
c. Syndrome tumoral .....	38
d. Manifestations inflammatoires ou auto-immunes.....	39
B. Examen clinique.....	39
C. Diagnostic biologique .....	40
a. Hémogramme .....	40
1. Aspect quantitatif .....	40
2 Aspect qualitatif sur frottis .....	41
b. Myélogramme .....	46
1. Anomalies morphologiques.....	46
2. Décompte des blastes .....	51
3. Bilan .....	51
c. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) et histologie .....	53
d. Cytochimie .....	54
e. Cytogénétique.....	56
f. Biologie moléculaire : .....	59
g. La cytométrie en flux (CMF) .....	60
1 Composition du système .....	61
2 Intérêt de la CMF dans les SMD .....	62
2.1 Intérêt diagnostic.....	62
2.2Place de la CMF dans la surveillance du traitement et le pronostic... <b>Error!</b>	
<b>Bookmark not defined.</b>	
2.3 Le score d'Ogata .....	66

h. Cultures des progéniteurs .....	68
i. Autres examens biologiques .....	68
j. Bilan : .....	72
1 Critères diagnostiques .....	72
2. Diagnostic précoce d'hémopathie clonale.....	74
3. Diagnostic différentiel des SMD .....	74
3.1- Les anémies par carence en folates ou en vitamine B12 : .....	74
3.2- Leucémies aiguës myéloïdes (LAM):.....	75
3.3- Aplasie médullaire idiopathique acquise : .....	76
3.4- Myélofibrose primitive : .....	77
3.5- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) : .....	77
3.6 Autres: .....	78
<b>V. Classification des SMD .....</b>	<b>80</b>
A. Classification FAB .....	80
B. Classification OMS .....	81
C. Classification des syndromes myélodysplasiques révisés en 2016 .....	84
<b>VI. Evolution et pronostic.....</b>	<b>86</b>
A. Evolution .....	86
a-Progression de l'insuffisance médullaire : .....	86
b- Risque leucémique: .....	86
3- Décès par causes associés:.....	87
B. Stratification du risque et détermination du pronostic.....	87
a. Scores de pronostic .....	87
1. Score IPSS (International Pronostic Scoring System) .....	87
2. Score WPSS (WHO-based Pronostic Scoring System) .....	89
3. Score IPSS-R (Score IPSS Révisé).....	90

4. Autres scores.....	91
b. Importance des co-morbidités.....	92
<b>VII. Attitude thérapeutique.....</b>	<b>94</b>
A.Traitement des SMD-LR.....	94
a. Agents stimulants l'érythropoïèse.....	94
b. Lenalidomide.....	96
c. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine.....	97
<b>d L'azacitidine.....</b>	<b>97</b>
e. Autres approches thérapeutiques.....	98
f. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	99
g. Luspatercept (ACE-536).....	99
h. Soins de supports.....	100
1. Transfusions.....	100
2. Chélation.....	100
3. Prophylaxie anti-infectieuse.....	102
B. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques de haut risque :.....	104
a. Azacitidine.....	104
b. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	105
c. Facteurs pronostiques de réponse et de survie aux agents hypométhylants.....	105
C.Evaluation de la réponse au traitement :.....	107
D. Perspectives thérapeutiques.....	109
E. Conduite à tenir pratique.....	109
<b>VIII. Conclusion.....</b>	<b>112</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>113</b>
<b>References.....</b>	<b>117</b>





---

# *Introduction*

---



## **I. Introduction**

Les syndromes myélodysplasiques représentent un groupe hétérogène d'hémopathies affectant principalement les sujets âgés. D'évolution souvent indolente, ils se manifestent principalement par des cytopénies persistantes associées à des dysplasies cellulaires, ils présentent également un risque élevé de transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Leur diagnostic repose essentiellement sur les données de l'hémogramme et du myélogramme [1]. Selon leur étiologie, ils sont dans 80 à 90 % des cas des formes primitives ; de novo ; où la fréquence des formes secondaires à une chimiothérapie, une radiothérapie, ou à une exposition aux toxiques, est en augmentation récente [2].

Dernièrement, il existe un intérêt croissant pour les syndromes myélodysplasiques. Du fait du vieillissement de la population, ces affections deviennent de plus en plus fréquentes. Beaucoup de travaux de recherche fondamentale et de recherche clinique permettent de comprendre de mieux en mieux cette pathologie et apportent certaines avancées sur le plan thérapeutique.

### Objectifs de cette étude

- Apporter les nouveautés sur la compréhension et la physiopathologie des syndromes myélodysplasiques.
- Apporter les nouveaux moyens et nouveautés sur le diagnostic et la prise en charge des syndromes myélodysplasiques.

## **A. Définition**

Les syndromes myélodysplasiques constituent un groupe hétérogène d'hémopathies clonales qui associent à la fois :

- une dysmyéloïpoïèse avec prolifération excessive de précurseurs myéloïdes se différenciant de manière anormale. Ces anomalies de maturation se traduisent par des dysplasies sur une ou plusieurs des lignées hématopoïétiques ;
- une hématopoïèse inefficace par défaut de production de cellules matures, due à l'apoptose excessive des précurseurs. Celle-ci se manifeste par une ou plusieurs cytopénies sanguines ;
- une instabilité génétique avec un risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30% des cas. Ceci explique la dénomination « d'état pré- leucémique » qui leur a parfois été donnée.

La progression est lente et longtemps tolérée avec accoutumance progressive des cytopénies (3,4).

## **B. Historique:**

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, les rapports des désordres cytopéniques fortement morbides, réfractaires au traitement commencent à apparaître dans la littérature médicale.

- En 1942, Chevallier et ses collègues ont discuté avec formalité l'*Odo-leukemia*. Ils ont choisi le mot grec *Odo* signifiant *début* pour mettre en évidence les troubles évoluant vers une leucémie.

-En 1949, Hamilton PETERSON a utilisé le terme *Preleukemic anemia* pour décrire les patients atteints d'anémies réfractaires précédant l'apparition de LAM.

-En 1953, BLOKH et ses collègues ont élargi la notion de cytopénie incluant toutes les lignées. Ils ont décrit des cas qui correspondent fermement au concept actuel d'une hémopathie clonale myéloïde avant l'évolution vers une LAM. Des termes tels que: *Etat pré leucémique, anémie réfractaire, anémie sidéroblastique idiopathique, pancytopenie avec moelle hyperplasique* et d'autres ont été inventés pour décrire les diverses manifestations du dysfonctionnement hématopoïétique.

-En 1975, Marcel Bessis, Jean Bernard et d'autres auteurs ont suggéré le terme de *dysplasie hématopoïétique*. Ce dernier fut raccourci plus tard à *myélodysplasie* pour l'ensemble des troubles qui avaient une moindre gravité que les LAM. [5]



---

*Épidémiologie et facteur  
étiologique*

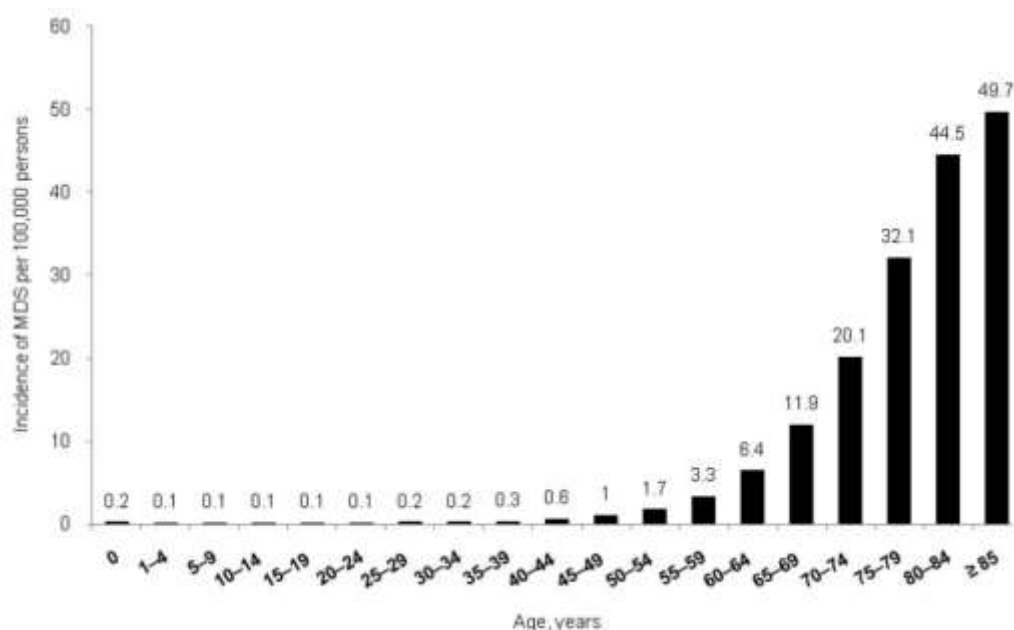
---



## II. Épidémiologie et facteur etiologique

Les SMD représentent 13 % de l'ensemble des diagnostics d'hémopathies et la première hémopathie du sujet de plus de 65 ans, touchant préférentiellement les hommes avec un sex-ratio de 1,5–2/1 [6,7].

Les SMD ont une incidence estimée de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants par an. L'âge médian au diagnostic est de 76 ans et leur incidence augmente avec l'âge (Figure 1). On observe de très rares cas chez l'enfant et en général de pronostic très péjoratif (2,8).



**Figure 1:** Incidence rate of myelodysplastic syndromes (MDS) in different age groups in the United States (2001 to 2008). (9)

Les formes secondaires représentent 10 à 20 % des SMD. L'exposition antérieure à des traitements anticancéreux (chimio- thérapie ou radiothérapie) est associée à l'émergence de t-SMD (therapy-related SMD) [10]. Les agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil) et les inhibiteurs de topo-isomérase II (étoposide, doxorubicine) sont les plus souvent en cause. Certaines expositions professionnelles (benzène, radiations ionisantes, solvants, etc.) peuvent donner lieu à une reconnaissance comme maladie professionnelle [11].

Une méta-analyse récente confirme l'association entre tabagisme, obésité et SMD [12]. L'incidence des SMD est augmentée chez les patients porteurs de maladies auto-immunes/inflammatoires (MAII) suggérant un lien physiopathologique entre les deux entités [13]. En parallèle certains traitements immunosuppresseurs utilisés couramment dans les MAII sont associés à la survenue de SMD, principalement l'azathioprine [14].

Les SMD peuvent être associés à une prédisposition constitutionnelle. On distingue les maladies génétiques pouvant se compliquer de SMD (trisomie 21, anémie de Fanconi, neurofibromatose de type I, syndrome de Pearson, syndrome de Noonan, maladie de Blackfan-Diamond), des SMD familiaux secondaires à des mutations germinales ponctuelles sur certains gènes myéloïdes (GATA2, RUNX1, TERT/TERC, DDX41, etc.) [15].

Enfin il faut souligner que les SMD peuvent s'associer aux mastocytoses systémiques (mutation c-kit) [16] dont la prise en charge est alors particulièrement délicate.

En pratique : il est important d'identifier le caractère secondaire d'un SMD. Il faudra également rechercher des manifestations extra-hématologiques afin de ne pas méconnaître une origine génétique (en interrogeant sur des antécédents familiaux de SMD, LAM, aplasie médullaire et/ou une MAII associée).



---

# *Physiopathologie*

---



### **III. Physiopathologie**

Pour qu'une cellule de la moelle osseuse évolue vers la malignité, elle doit être instable génétiquement initialement afin d'acquérir les mutations suffisantes à sa transformation.

De nombreux facteurs pourraient être la cause d'une telle instabilité ; comme une défaillance du système de réparation de l'ADN, du système de transcription de l'ADN, la génération de radicaux libres, l'alkylation ou méthylation de l'ADN, ou l'action d'agents polluants environnementaux. De nombreux facteurs viennent protéger le génome contre les effets de ces processus, et réparer si besoin l'ADN. Enfin, si ces systèmes préventifs sont pris en défaut l'apoptose vient empêcher le maintien des cellules anormales. La voie menant aux SMD ou aux leucémies doit donc franchir plusieurs frontières.

La plupart des cancers résultent ainsi d'interactions entre le génome et l'environnement, et font également intervenir la notion de prédisposition génétique ou acquise. Il en va de même pour les SMD.

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une maladie hétérogène des cellules souches de la moelle osseuse. Ils sont caractérisés par une moelle osseuse riche, par opposition à une cytopénie sanguine périphérique. Ce paradoxe est le résultat d'une apoptose exagérée des cellules précurseurs de la moelle osseuse et d'une différenciation qui n'est pas efficace des cellules progénitrices de la moelle osseuse, et l'environnement de la moelle osseuse favorise l'acquisition de phénotypes myélodysplasiques, à partir du stade de l'habitat hématopoïétique. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette maladie incluent maintenant un environnement myéloïde inflammatoire avec de nombreuses anomalies génétiques somatiques qui affectent les cellules hématopoïétiques dès le stade le plus immature, mais affectent également les cellules stromales mésenchymateuses de l'environnement médullaire.

## A. les mécanismes des SMD

### a. Apoptose intra médullaire:

#### 1 Les voies de mort cellulaire normale:

La mort cellulaire programmée de type apoptose est la mort physiologique normale qui peut être dépendante ou non des caspases ; (cystéine protéases).

[17]

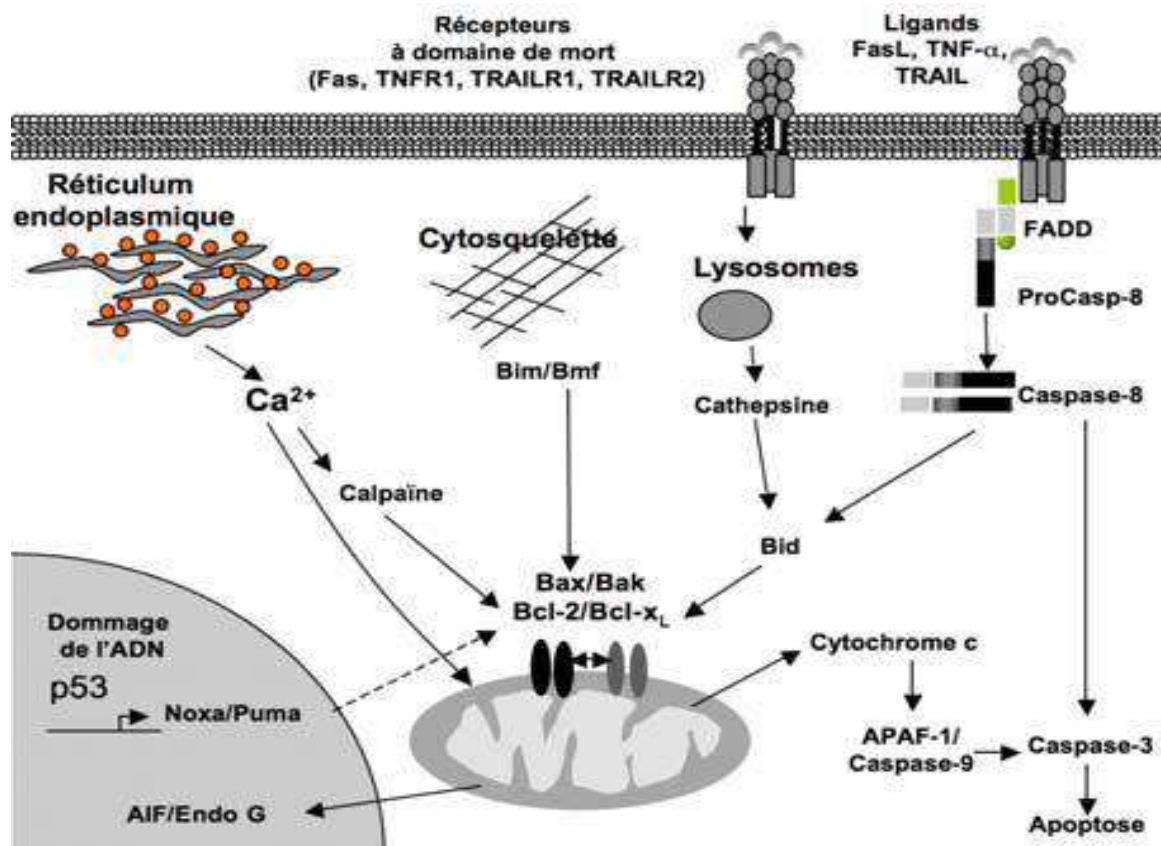


Figure 2: La signalisation extrinsèque et intrinsèque dans la voie de mort cellulaire

. [7]

BIM: bcl-2 ,édiateur de mort cellulaire , BMF: *Bcl2* facteur modifiant FADD :Fas-domaine de mort associés , FAS :Fatty Acid Synthase, AIF: facteur inducteur d'apoptose,

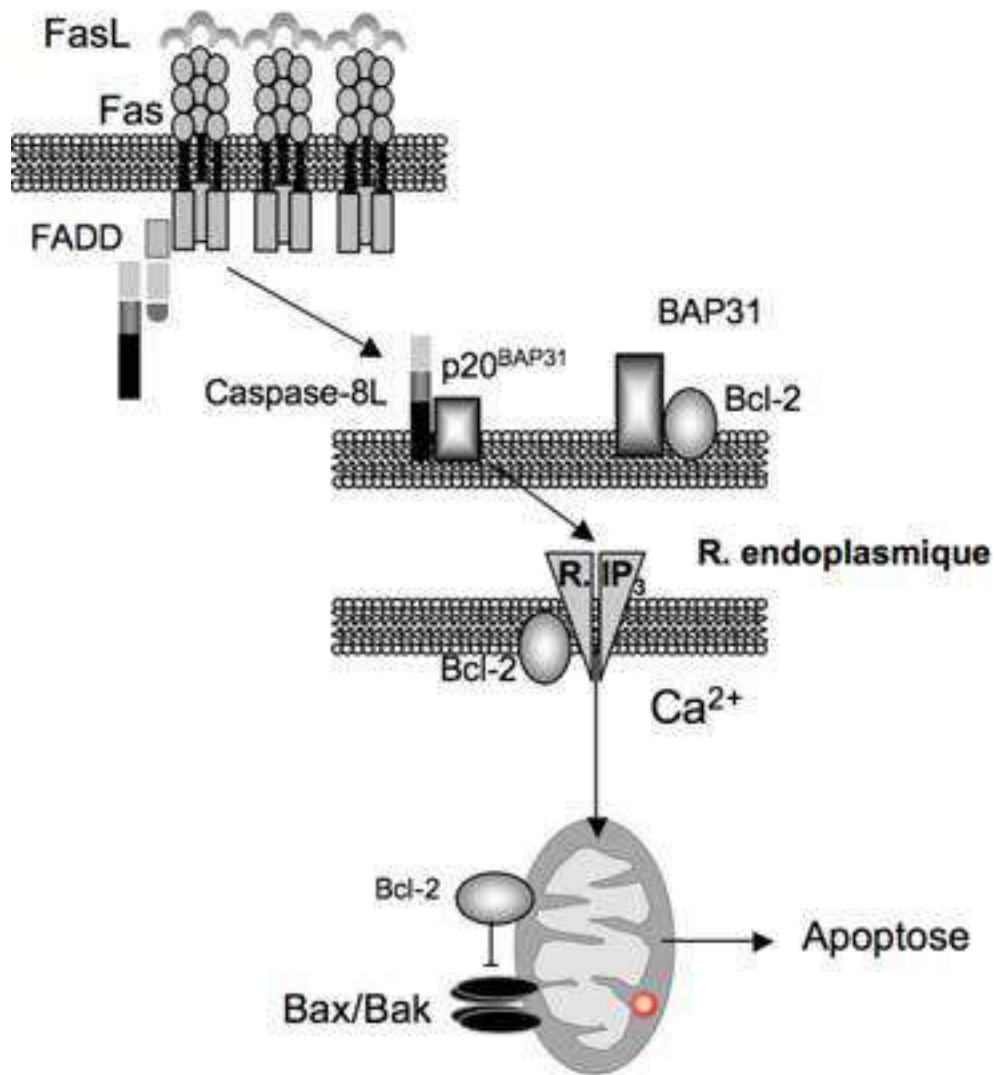
APAF1: Facteur 1 inducteur d'apoptose , Bak: tueur antagoniste de Bcl-2, Bax: Bcl-2-proteine x associé ,Bcl-xL: B-cellule lymphome extra large, Bcl2: B-CellCLL/Lymphome, Bid : BH3 agoniste unducteur de mort TNF- $\alpha$  : facteur de necrose Tumeur alpha ,TNFR1: facteur de necrose Tumeur recepteur 1, TRAIL-R2: facteur de necrose Tumeur -related apoptosis-inducing ligand receptor 2. ; TRAIL : facteur de necrose Tumeur related apoptosis-inducing ligand.

la survie de la cellule est dépendante d'une chaîne respiratoire mitochondriale intacte [17]

La mort cellulaire est plus lié à une perméabilisation de la membrane mitochondriale qu'à la seule activation des caspases [18].

Les voies d'apoptose dépendantes ou non de l'activation des caspases impliquent la Mitochondrie et le réticulum endoplasmique (figure 2). [19, 20,21]

la mitochondrie et le réticulum endoplasmique sont liés aux récepteurs membranaires de la famille du TNF $\alpha$  . Quand il est fixé à son ligand, le récepteur va recruter un adaptateur FADD pour Fas-associated death domain qui va recruter et activer à son tour la caspase-8. Selon le type cellulaire, qui active directement la caspase-3 ou clive des protéines cibles qui amplifieront le signal de mort comme BAP31 et module les flux calciques du réticulum endoplasmique [32] ou Bid en induisant une perméabilisation de la membrane mitochondriale.



**Figure 3:** les voies de signalisation dans l'apoptose des précurseurs érythroïdes de SMD par l'activation du récepteur Fas et son ligand surexprimés sur la membrane des précurseurs érythroïdes. Induit l'apoptose par augmentation de la perméabilité de la membrane mitochondriale. [17]

## **2. Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les SMD**

L'hématopoïèse normale est soutenue par l'apoptose qui est un mode de régulation négative. Démonstré dans la lignée érythroïde. L'érythropoïèse est régulée dans la moelle par l'interaction entre Fas et son ligand qui vont déclencher une apoptose dépendante de caspases. [17, 23]

la différenciation érythroïde, monocyttaire et mégacaryocytaire terminales nécessite une activation contrôlée des caspases et se déroule sans apoptose [34, 35, 36].

De plus ; la maturation des érythroblastes basophiles et la libération des proplaquettes par les mégacaryocytes nécessite une activité caspase-3 like [24, 25].

L'apoptose excessive des précurseurs de la moelle est à l'origine d'une hématopoïèse inefficace des SMD démontré par plusieurs équipes depuis les années 1990 [17]. cela est observé quand les précurseurs érythroïdes sont obtenus en culture liquide à partir des progéniteurs immatures CD34+ [28, 29].

Fas et son ligand sont surexprimées dans les progéniteurs immatures et matures, et leur interaction est indispensable à l'apoptose. la signalisation dépendante de Fas est empêché par un excès de récepteur soluble pour Fas ou l'expression ectopique d'un mutant dominant négatif de FADD, l'activation de la caspase-8 et l'apoptose.

Ainsi, la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie est inhibé par l'expression d'un mutant de Bcl-2 ciblant le réticulum endoplasmique ; cette dernière est causée par la stimulation des cellules par un anticorps activateur de Fas. [27]

le réticulum endoplasmique et la mitochondrie sont impliqués dans la signalisation spontanée de mort cellulaire en aval de Fas dans les précurseurs érythroïdes de SMD [30].

les caspases jouent un rôle important dans la différenciation érythroïde normale, ainsi l'activation excessive des caspases pourrait être l'origine des anomalies de différenciation observées dans les SMD aussi bien dans la lignée érythroïde que dans la lignée mégacaryocytaire.

Il existe dans les SMD, une corrélation entre le défaut de croissance des progéniteurs érythroïdes engagés de type BFU-E (pour burst forming unit-erythroid) le défaut d'acquisition des marqueurs érythroïdes (glycophorine A,  $\beta$  et  $\gamma$ -globines) et la surexpression de Fas et l'activation excessive des caspases). [17,21]

### **3 Implication des protéines de l'inflammation**

De récentes études ont montré le rôle important que joue l'immunité innée et l'inflammation dans le développement des SMD, ce qui a permis de relier entre l'expansion des cellules souches hématopoïétiques (CSH) au phénotype myélodysplasique.

La reconnaissance de l'antigène des cellules immunitaires innées se fait par l'interaction du PAMP (modèle moléculaire associé à un pathogène) et du PRR (récepteur de reconnaissance de modèle). TLR (Recepteur toll-like) est le membre le plus abondant du PRR (31, 32). TLR active plusieurs voies de signalisation intracellulaires. TLR active plusieurs voies de signalisation intracellulaires. Les cytokines jouent un rôle essentiel dans la différenciation des cellules progénitrices de la moelle osseuse et dans le processus d'hématopoïèse sous des pressions telles que l'inflammation et l'infection (33). Ces cytokines

jouent un rôle régulateur dans la prolifération, la différenciation et l'activation des cellules hématopoïétiques.

Récemment, il a été démontré que les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) ont des TLR à leur surface, dont le TLR-4, qui provoque la prolifération de ces cellules après stimulation par lipopolysaccharides (LPS).

L'état de repos de ces cellules les protège de la mutagenèse: l'environnement inflammatoire peut conduire à des avantages prolifératifs et augmenter le risque d'acquérir des mutations somatiques (34).

De plus, plusieurs membres de la voie de signalisation TLR ont été associés à SMD. TLR-4 est surexprimé dans le MDS CSPH, et sa surexpression est associée à une apoptose accrue de ces cellules (35).

Récemment, S100A8 et S100A9 se sont avérés être des ligands TLR-4 qui peuvent provoquer une inflammation par des mécanismes autocriniens ou paracrines (36). Le ligand S100A8 / A9 est impliqué dans la progression tumorale de nombreux cancers solides ou maladies du sang.

P. Cheng et coll. [37] a montré in vivo En 2008, que le complexe S100A8 / A9 participe au processus de MDS en produisant des cellules myéloïdes suppressives non clonales mais inhibitrices de l'immunité tumorale (CMS). S100A8 / A9 stimule non seulement la CMS, mais produit également des protéines de ce complexe, formant ainsi une boucle de stimulation autocrine.

En 2016, N.A. Zambetti et al. (38) ont également montré que l'habitat hématopoïétique inflammatoire induit une génotoxicité au niveau des CSH et favorise le développement de la leucémie. Par conséquent, l'inhibition de S100A8 / A9 peut restaurer une érythropoïèse efficace dans les cellules Rps14 avec des haplotypes insuffisants (39). Le blocage de l'axe S100A9 / CD33 / TLR-4 par des inhibiteurs spécifiques de S100A9 ou l'interaction du ligand avec CD33 peut également restaurer une fonction hématopoïétique efficace *in vitro*. Cela suggère que le ciblage de cette voie peut représenter un nouvel axe thérapeutique dans le SMD.

l'inflammation et l'immunité innée semblent mieux établies dans la physiopathologie du SMD; le mécanisme de mort cellulaire des précurseurs caroténoïdes n'a pas été clairement identifié. Bien que des travaux antérieurs aient impliqué l'apoptose et l'autophagie dans le SMD, l'apoptose est un autre mécanisme récent qui provoque la mort cellulaire.

Un mécanisme récemment établi de mort cellulaire pro-inflammatoire dépendant de la caspase-1, qui est la pyroptose et son rôle dans le SMD n'est pas encore connu. Dans le cytoplasme, il conduit à la formation d'inflammasomes, à la formation de protéines constituées de NLR (nucleotide binding domain and leucine-rich repeat pattern recognition receptor) [40], Le plus distinctif est NLRP3 (contenant le domaine Pyrin 3 de la famille NLR). NLRP3 est activé en réponse à plusieurs DAMP et recrute la famille de protéines de domaine de protéine de type point associé à l'apoptose (ASC) liée à l'apoptose. Après avoir recruté NLRP3, l'ASC se lie à la procaspase-1 et provoque son clivage et son activation.

L'activation de la caspase-1 produit un enrichissement nucléaire, qui convertit les précurseurs de cytokines inflammatoires en leurs formes actives, telles que l'IL-1 et l'IL-18, et forme des pores membranaires, conduisant à un afflux de cations, entraînant un gonflement et un gonflement. Lyse des cellules osmotiques. Maîtres S.L. etc. (41) Le lien entre la pyrolyse et l'hématopoïèse a été prouvé par la formation d'un inflammasome médié par NLRP1.

Récemment, les AA Basiorka et coll. (42) montre le lien entre les brûlures et le MDS. En effet, les auteurs ont montré que le complexe protéique S100A8 / A9 induit la formation d'inflammasomes NLRP3 fébriles dans les cellules myélodysplasiques. NLRP3 peut se lier aux canaux calciques TRPM2, ce qui peut expliquer le gonflement cellulaire observé après l'induction de l'apoptose (40, 41).

L'activation de la pyrophosphorylation a été observée dans des cellules de souris transgéniques surexprimant S100A9 et dans des CSPH obtenues à partir d'échantillons de moelle osseuse de patients atteints de SMD, confirmant l'importance de ce mécanisme dans la physiopathologie du SMD.

### **b. Anomalies génétiques**

L'instabilité génomique observée dans le SMD peut entraîner une instabilité chromosomique, une instabilité génétique et une modification épigénétique anormale de l'ADN.

Cela peut entraîner une perte d'hétérozygotie ou une perte d'expression concomitante de deux allèles du même gène, qui est un mécanisme classique de carcinogénèse. [27]

## **1. Instabilité chromosomique**

La fréquence de délétion des chromosomes 5, 7, 17 et 20 est très élevée; la délétion du bras long du chromosome 7 et la monosomie 7 ont un mauvais pronostic.

La délétion interstitielle du bras long du chromosome 5 [del (5q)] représente 12% des anomalies cytogénétiques MDS et 40% des anomalies cytogénétiques MDS et AML secondaires à la chimiothérapie ou à la radiothérapie.

La classification de l'OMS peut déterminer 8 sous-types de SMD, et son pronostic est basé sur la confirmation des anomalies chromosomiques du nucleus pulposus. Cependant, 50% des patients atteints de SMD à faible risque ne présentent aucune anomalie caryotypique en cytogénétique de routine.

La perte d'hétérozygotie du gène peut être due à une perte de chromatine, à des mutations ou à des changements épigénétiques, tels que l'hyperméthylation de l'ADN du promoteur du gène, puis sa transcription est terminée.

Des études récentes ont montré la valeur de la technologie à haute résolution à l'échelle du génome pour détecter la perte d'hétérozygotie dans CGH (pour l'hybridation comparative du génome) ou SNP (pour le polymorphisme d'un seul nucléotide). [42, 43, 44] La puissance de ces technologies permet d'orienter la recherche de gènes pouvant être impliqués dans la régulation de la croissance cellulaire, des gènes suppresseurs de tumeurs ou des oncogènes.

Enfin, l'analyse des SNP et l'étude systématique de la méthylation du promoteur de gène permettent de déterminer le mécanisme de perte spécifique d'hétérozygotie.

L'équipe de Maciejewski a montré dans 184 cohortes secondaires de SMD et de LMA que 79% des patients MDS à faible risque et 90% des patients MDS à haut risque présentaient des anomalies chromosomiques dans l'analyse SNP. La perte d'hétérozygotie peut être observée par la méthylation anormale des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs potentiels. Par rapport au SMD à haut risque, le SMD à haut risque est plus fréquent que le SMD à faible risque, et cet événement peut contribuer à la transformation Pour la leucémie aiguë.

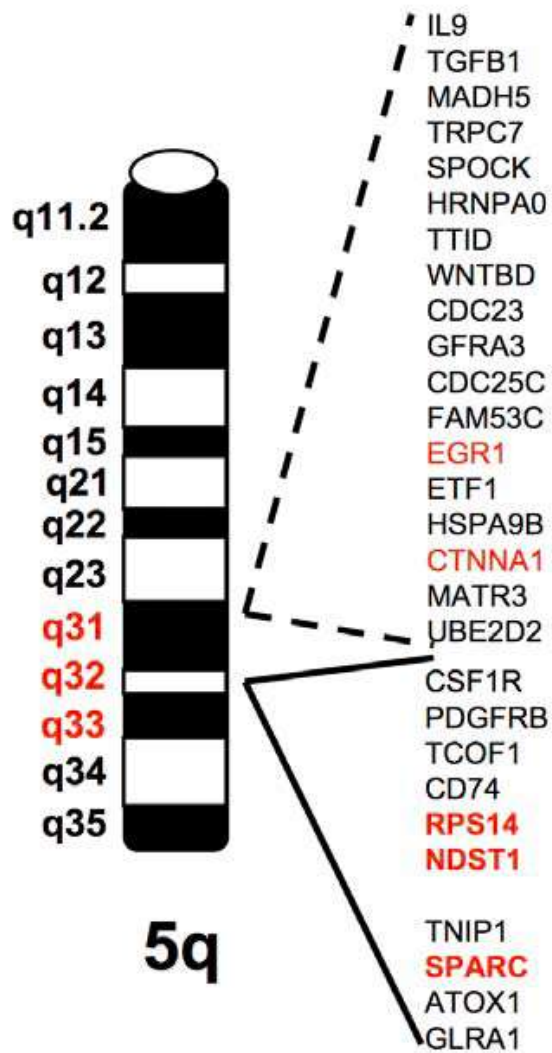
De plus ; L'expression du gène FZD9 peut être inactiver par une délétion d'un allèle sur le bras long du chromosome 7, et par méthylation du promoteur de l'autre allèle. Ce qui est evocateur d'un pronostic très défavorable le plus souvent [45].

## **2. Du chromosome aux gènes**

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

1. le syndrome 5q- indolent, avec une anémie et une dépendance aux transfusions de globules rouges, la présence de mégacaryocytes hypolobés et un faible de risque d'évolution vers LAM.
2. les SMD avec excès de blastes ou LAM avec del(5q) de pronostic défavorable.

Il existe une région de 1,5 Mb située en 5q32-5q33.1 contenant 40 gènes ; elle est La région commune de délétion du syndrome 5q- est [46]. (figure 3)



**Figure 4:** représentation schématique des zones communes de délétion du bras long du chromosome 5

L'expression d'une seule copie paraît suffisante pour acquérir le phénotype caractéristique du syndrome ; c'est l'effet d'haploinsuffisance puisqu'aucune délétion bi-allélique ou mutation n'a été identifiée sur ces gènes

Entre ces gènes, 33 sont exprimés dans les progéniteurs CD34+ normaux et certains entre eux ont une expression très atténuée chez les patients [46].

Dans un travail récent publié dans Nature, l'équipe de T. Golub a montré que l'inactivation du gène RPS14 par une stratégie ShRNA permet de reproduire in vitro la dysérythropoïèse des SMD. [47]

il existe une région centrée sur la bande 5q31.1 avec limites variables est concernée par les anomalies 5q associées aux SMD avec excès de blastes ou aux LAM secondaires à une chimiothérapie. Cette dernière s'étend sur environ 3.7 Mb entre le gène de IL9 du côté centromérique au gène de UBE2D2 du côté télomérique [48].

Il y a presque 28 gènes qui ont été découvert dont , EGR1, HSPA9B, IL9, TGFB1, TRPC7, CDC23 ;CTNNA1 et UBE2D2 parmi eux il y aurait des gènes suppresseurs de tumeurs ; tel que EGR1 qui code pour un facteur de transcription à doigt de zinc.

À l'inverse, l'amplification de gènes peut contribuer au phénotype de la maladie, c'est le cas des SMD avec trisomie 8, où une surexpression de c-myc est observée ainsi que de la cycline D1 et de la protéine anti-apoptotique de la famille des IAP, la survivine. Ces anomalies contribuent à l'amplification préférentielle des cellules clonales par un mécanisme de résistance à l'apoptose [55].

Ces données suggèrent que la délétion ou l'amplification – selon les cas – de plusieurs gènes contribuent au phénotype.

### **3 Instabilité génique**

Indépendamment des anomalies chromosomiques, il est possible de retrouver des anomalies géniques récurrentes avec une fréquence inférieure à 20 % dans les SMD.

#### **3.1 Nouveautés dans la biologie moléculaire**

Dans certains cas où la cytologie, la cytogénétique et la cytométrie en flux ne peuvent conclure le diagnostic des SMD ; la biologie moléculaire pourrait permettre d'apporter des éléments de théranostique et d'aider à poser un diagnostic et d'affiner le pronostic.

Il existe aujourd'hui de nouvelles techniques de séquençage appliquées à la génétique somatique qui sont indisputables pour réaliser ce paysage moléculaire appelé "mutatome". Les mutations somatiques qu'on peut trouver intéressent les gènes des protéines impliquées dans la transcription et la signalisation intracellulaire, en générale la régulation épigénétique incluse en plus de la méthylation de l'ADN la compaction de la chromatine via les mutations qui touchent les composants du complexe PRC2, dans l'épissage via les composants du complexe du spliceosome et, enfin, dans la bonne ségrégation des chromosomes au cours de la mitose par les mutations qui affecte les gènes codant pour les cohésines. Les fonctions en rapport avec ce groupe de gènes ainsi que les autres processus dérégulés dans les SMD sont théoriquement exploitable comme éventuelle outil thérapeutique, surtout qu'elles sont identifiées dès le stade des CSH.

D'un point de vue descriptif, depuis les publications de 2013 et 2014 (56,57), aucun progrès significatif n'a été réalisé dans les mutants MDS, dans lesquels l'auteur et tous les autres ouvrages publiés indiquent qu'ils étudient Parmi eux, les gènes les plus fréquemment mutés dans les MDS sont les mêmes (DNMT3A, RUNX1 et SRSF2;TET2, SF3B1, ASXL1).

La dernière description concerne le gène de la caséine kinase 1A, qui est situé dans la région de délétion commune de MDS avec del (5q), et dans 7% des cas étudiés a montré des mutations inactivantes d'autres allèles (58, 59). Ce tableau montre la fréquence des anomalies génétiques majeures étudiées dans le SMD. Cependant, au moment de l'analyse, certaines de ces mutations ont été récemment retrouvées chez des patients sans maladie hématologique (60), Avec l'âge, la fréquence de ces anomalies augmente, ce qui introduit le concept de fonction hématopoïétique clonale liée à l'âge. Les auteurs ont utilisé des méthodes de séquençage d'exome pour montrer la présence de mutations, mais seulement un petit nombre de 10 gènes, dont les plus courants sont TET2, ASXL1;DNMT3A, et TP53.

**Tableau.** Fréquence des anomalies des principaux gènes étudiés dans les SMD.

Gène	Fréquence des mutations	Localisation chromosomique	Impact pronostique
<b>Composant du spliceosome</b>			
<i>SF3B1</i>	20 à 75 % (RARS)	2q33.1	Favorable ?
<i>SRSF2</i>	10 à 15 %	17q25.1	Défavorable
<i>U2AF1</i>	7 à 10 %	21q22.3	Défavorable
<i>ZRSR2</i>	3 à 11 %	Xp22.1	Défavorable
<i>PRPF8</i>	1 à 4 %	17p13.3	Non évalué
<b>Régulation épigénétique</b>			
<b>Méthylation de l'ADN</b>			
<i>TET2</i>	20 à 30 %	4q24	neutre
<i>IDH1/IDH2</i>	3 à 5 %	2q33.3/15q26.1	Défavorable
<i>DNMT3A</i>	10 %	2p23.3	Défavorable ?
<b>Modification des histones</b>			
<i>ASXL1</i>	10 à 20 %	20q11.2	Défavorable
<i>EZH2</i>	5 à 7 %	7q36.1	Défavorable
<b>Rôle dans la signalisation cellulaire et la transcription</b>			
<i>RUNX1 (AML1)</i>	10 %	21q22	Défavorable
<i>TP53</i>	5 à 10 %	17p13	Défavorable
<i>ETV6</i>	2 à 5 %	12p13.2	Défavorable
<i>EVI1</i>	1 à 2 %	3q26	Défavorable
<i>JAK2</i>	5 à 50 % (RARS-T)	9p24.1	
<i>NRAS</i>	5 à 10 %	1p13.2	Défavorable
<i>KRAS</i>	2 %	12p12.1	Défavorable
<i>FLT3</i>	1 à 4 %	13q12	
<i>CBL</i>	2 à 4 %	11q23.3	Défavorable
<b>Rôle dans la ségrégation des chromosomes (cohésines)</b>			
<i>STAG2</i>	7 à 10 %	Xq25	Défavorable
<i>RAD21</i>	1 à 2 %	8q24	
<i>SMC3</i>	1 à 2 %	10q25	
<b>Autres fonctions</b>			
<i>SETBP1</i>	4 %	18q21.1	Défavorable
<i>BCOR</i>	4 %	Xp11.4	Défavorable
<i>CSNK1A1</i>	7 %	5q32	Défavorable
<i>NF1</i>	4 à 6 %	17q11.2	

**Tableau I :** fréquence des anomalies des principaux gènes étudiés dans les SMD

Par la suite, des terminologies provisoires sont proposées : cytopénie idiopathique de signification indéterminée ; hématoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP), et cytopénie clonale de signification indéterminée ( Clonal Cytopenia of Undefined Significance [CCUS]) [61] .

Les patients présentent plus que moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse dans les trois situations. Les CHIP sont définis par une anomalie moléculaire, détectée le plus souvent par des techniques sensibles puisque la détermination de cette mutation est très difficile sur échantillon. A la différence des CHIP, les ICUS et les CCUS sont reconnus par la présence d'une cytopénie, mais en l'absence d'une dysplasie suffisante ou d'une anomalie cytogénétique qui permet de affirmer le diagnostic de SMD. Quant au ICUS qui n'ont pas de mutations dans les gènes cités, les CCUS ont une anomalie moléculaire. Des travaux prochaines études à large échelle permettront de déterminer à quelle fréquence les CCUS évoluent en SMD.

### **3.2 Anomalies moléculaires de l'environnement des SMD**

L'environnement médullaire des CSH est passé à la loupe dans le domaine de la génotype. Dans l'environnement hématoïétique, la composante principale de cet environnement est que le MSC n'a pas échappé à l'engouement de la recherche génomique à haut débit. Nous savons depuis 2011 (62) que les CSM peuvent également porter des anomalies génétiques, mais elles sont différentes des anomalies identifiées dans les cellules hématoïétiques du même patient. Dans ce travail, les CSM présentent généralement des anomalies chromosomiques qui affectent principalement les chromosomes 5, 7, 11 et Y.

Ces anomalies cytogénétiques peuvent être à l'origine de la sélection clonale de ces MSC pathologiques, puis elles participent aux troubles d'autres processus importants pour l'équilibre de l'homéostasie de niche, comme la sécrétion de cytokines fournies par d'autres composants cellulaires impliqués (CXCL4 ; SCF ; ANGPT1...).

L'approche de recherche dans ce domaine est d'étudier l'interaction bidirectionnelle entre HSC et MSC impliquées à différents stades de la leucémie (63).

Récemment, le rôle principal des MSC dans la transplantation de CSH et la capacité de reproduire la maladie dans des modèles murins immunosupprimés a été décrit.(64) .

Des expériences menées dans ces modèles ont montré que les CSM de patients atteints de SMD soutiennent mieux la fonction hématopoïétique myélodysplasique que les CSM de patients normaux de la moelle osseuse, soulignant à nouveau le rôle des anomalies environnementales de la moelle épinière dans la physiopathologie du SMD: la relation entre CSM pathologique et CSH Cette conversation semble impliquer des facteurs tels que la n-cadherin ;VEGF-A et le LIF.

Les nouveaux développements de la technologie de xénotransplantation, en particulier la reconstruction de niches hétérotopiques et humanisées sous forme

de "petits os", devraient rendre possible cette étude systématique du dialogue  
(65)

### **3.3 Mutations, interet pronostique et diagnostic de gravité :**

La publication de référence de 2011 (66) a rapporté le génotypage étendu de 439 patients atteints de SMD, et tous les risques considérés par l'IPSS ont montré un impact dérogatoire sur la survie de 5 mutations géniques.: ETV6 ;RUNX1 ;TP53 ; EZH2, et ASXL1 .

L'année suivante (67) , la même équipe a également rapporté l'impact péjoratif des mutations d' EZH2, RUNX1, TP53 et d' ASXL1 sur une cohorte de 288 patients souffrant d'un SMD de risque IPSS faible ou intermédiaire-1, démontrant clairement l'impact pronostique du génotype au diagnostic. Ce message a depuis été corroboré par de nombreuses publications.

La quasi-totalité des études menées à ce jour sur des nombres conséquents de gènes et de patients ont soulevé le rôle pronostique majeur du nombre de mutations identifiées (55) .

Récemment, afin de démontrer l'importance des données de génotypage dans le contexte des MDS, la nouvelle version de la classification de l'OMS intègre la mutation SF3B1 dans la définition des MDS avec sidéroblastes coronaux, en particulier lorsque ces cellules sont observées au microscope. Moins de 15% (68).

Récemment, le gène GFI1 (un répresseur transcriptionnel à doigt de zinc impliqué dans la production de moelle osseuse) est entré dans le domaine des marqueurs pronostiques potentiels pour le SMD. La diminution de l'expression de GFI1 est associée au développement de la leucémie dans les modèles murins (69).

Cette expression réduite peut être un facteur de conversion du SMD en leucémie myéloïde aiguë (LMA). D'autre part, le polymorphisme peut entraîner le remplacement du résidu asparagine de GFI1 par de la sérine (S36 anormal> N), et le taux de détection chez 723 patients atteints de SMD était de 9%. Indépendamment des autres paramètres standards, le pronostic est très mauvais (70).

En ce qui concerne le diagnostic thérapeutique, il n'y a pas de données à ce jour, mais il a été confirmé que seuls quelques-uns (TET2, DNMT3A, ASXL1, SF3B1 et TP53) de tous les gènes mutés dans le SMD ont démontré un intérêt en thérapie animale. .

En 2011, une étude française a rapporté pour la première fois que la présence de mutations TET2 était associée à un meilleur taux de réponse au traitement à l'azacitidine (71), qui a ensuite été confirmé et amélioré.

Plusieurs études américaines ont spécifiquement montré que seule l'association TET2 mutée / ASXL1 non mutée est associée à un taux de réponse plus élevé aux agents méthine (72, 73).

Les indications de la greffe allogénique MDS sont actuellement basées sur le score pronostique IPSS. En 2014, la première étude rapportait que sur 87 patients subissant une greffe de moelle osseuse allogénique, la présence de la mutation TET2 TP53 ou DNMT3A avait un mauvais pronostic (74).

Deux ans plus tard, une étude de 401 patients atteints de SMD ou de LMA secondaire a montré que par rapport à l'allogreffe HSC, seules les mutations ASXL1, RUNX1 et TP53 prédisaient des taux de survie inférieurs. Il n'y a pas de mutation (75).

Ces deux études soulignent l'importance de déterminer systématiquement le statut de mutation de TP53 afin d'évaluer correctement le risque de récurrence après allotransplantation. Enfin, il a récemment été suggéré que la présence de

mutations DNMT3A pourrait apporter une meilleure réponse au lénalidomide chez les patients atteints de SMD sans délétion 5q (76).

### **3.4 Les mutations et nouveaux traitement ciblés**

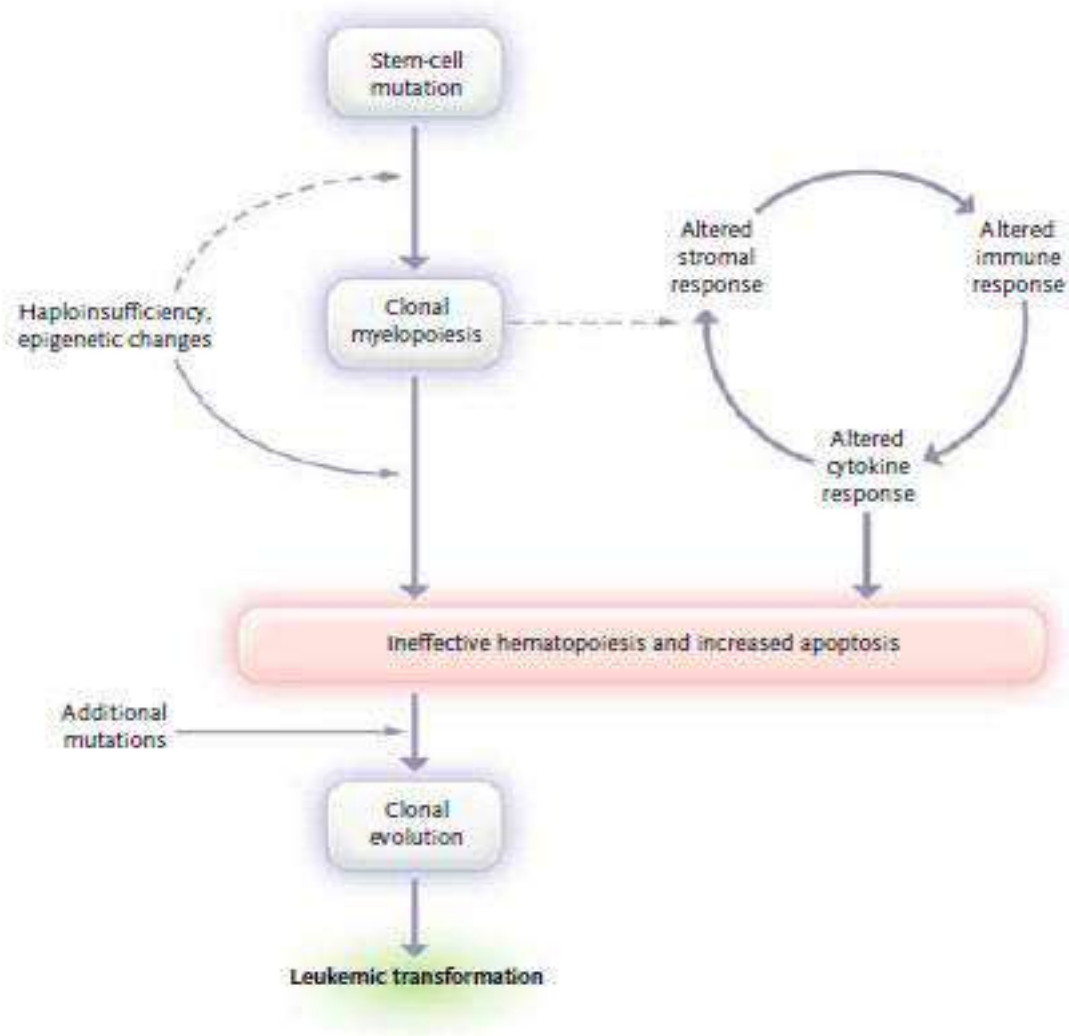
En pratique il est difficile de cibler les mutations affectant la régulation épigénétique, mais récemment des progrès ont été rapportés pour celles de gènes impliqués dans le processus d'épissage. Les mutations touchant les gènes SRSF2 ;SF3B1 et U2AF1 sont toujours présentes à l'état hétérozygote et ne sont pas spécifiques des SMD. La présence d'un allèle sauvage dans les cellules porteuses d'une mutation de l'un de ces 3 gènes semble obligatoire à la survie de la cellule leucémique ; et ces cellules seront plus sensibles à une perturbation pharmacologique du complexe d'épissage, même aspécifique, par rapport aux autres cellules non mutées.

Les premières informations ont été enregistrées avec un composé vieux de 10 ans, la splicéostatine A ( 77) , et utilisé dernièrement dans des cellules de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de cancer du sein avec mutation SF3B1 .

L'équipe d'O. Abdel-Wahab (78) a montré l'activité de l'E7107, un inhibiteur du splicéosome, sur les cellules présentant la mutation P95H de SRSF2. En parallèle, l'équipe de B. Ebert ( 79) a démontré que cette molécule donne de bon résultat sur un modèle simulant l'érythropoïèse pathologique des SMD en introduisant une mutation K700E de SF3B1 .

l'équipe de M.J. Walter a montré aussi l'efficacité de la sudémicine, sur les cellules porteuses de la mutation récurrente S34F de U2AF1 (80).

Ces nouvelles données ont ouvert la recherche sur des thérapeutiques prometteuses et spécifiques dans les SMD, même si que leur utilisation en pratique clinique peut s'avérer difficile et délicate .



**Figure 5:** Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SMD. [82]

### c. Autres

#### 1 Angiogenèse:

De nouveaux travaux ont montré la présence d'une angiogenèse accrue lors des SMD, une hypothèse dit qu'en réponse à la perte de la moelle osseuse observée au cours du vieillissement il y a une augmentation compensatrice des facteurs pro-angiogéniques conduisant à une prédisposition aux maladies cancéreuse comme les SMD.

En se basant sur cette théorie, les cellules endothéliales circulantes (CEC) et les précurseurs de cellules endothéliales (CEP) de patients atteints de SMD et de donneurs sains ont été comparés. Les résultats ont montré que par rapport à l'âge témoin, la CEC et la CEP actives dans le SMD augmentaient significativement [53].

Sur la base de ces données, l'utilisation d'inhibiteurs de l'angiogenèse comme traitement du SMD peut améliorer la gestion de ces syndromes. Les thérapies actuellement en cours d'évaluation ciblent l'angiogenèse, comme l'anti-VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire).

## **2 SMD secondaires:**

Les SMD sont dits secondaires quand le diagnostic est posé après un traitement cytotoxique antérieur.

Parmi les quelques facteurs de risque connus pour le développement des SMD secondaires : une exposition accidentelle à des rayonnements ionisants ou du benzène. ; un traitement par chimiothérapie, une radiothérapie le plus souvent lors d'un cancer .

Les cancers myéloïdes en rapport au traitement sont présentés dans la classification de l'OMS comme une entité différente contenant un composite de SMD, LAM, et SMD / SMP (Vardiman et al.) [83, 84].

Sekeres et al. a rapporté que dans 10% des SMD diagnostiqués récemment les patients ont été exposés à une chimiothérapie récente, une radiothérapie [37], ou autre exposition aux produits chimiques [85].

En comparant les caractéristiques histopathologiques Il existe des

différences biologiques entre les SMD liés aux thérapies et les SMD de novo ce qui peut expliquer les variations des résultats cliniques.. 40 à 50% des patients atteints de SMD trouvés de novo présentent des anomalies chromosomiques clonales et jusqu'à 95% des patients atteints de SMD liés au traitement.[86]

Le traitement immunosuppresseur des maladies systémiques peut provoquer un SMD, en particulier le cyclophosphamide et l'azathioprine. [87,88, 89]

## **B-Conséquences physiopathologique**

Les conséquences de tels désordres sont :

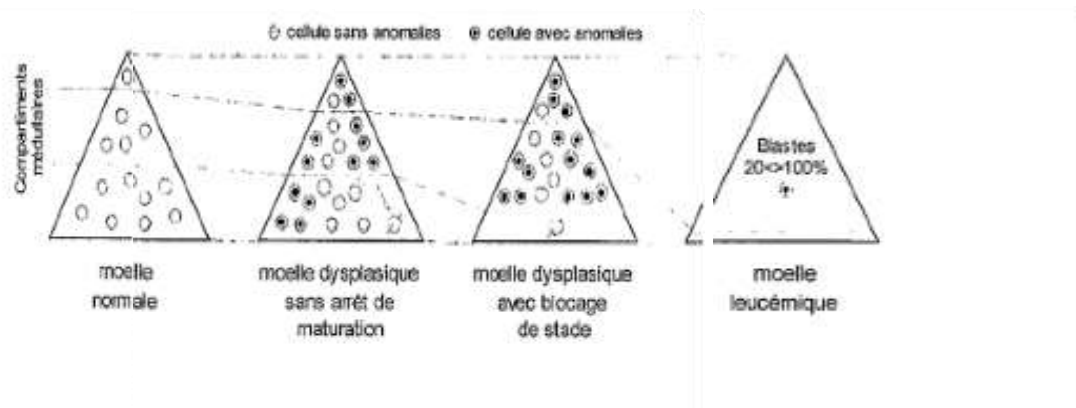
- Une hématopoïèse anormale (dyshématopoïèse):** donnant naissance à des cellules avec un trouble de la maturation.
- **Une apoptose excessive des précurseurs médullaires:** suite à une activation des récepteurs de mort (augmentation d'expression des FAS-L, augmentation du TNF- $\alpha$ ), les précurseurs myéloïdes produits subissent une mort précoce par avortement intramédullaire et engendrent donc des cytopénies périphériques.
- Une inhibition de l'hématopoïèse normale:** c'est le résultat de la diminution de la réponse aux facteurs de régulation (facteurs de croissance et hormones régulatrices) et de la diminution de la transduction du signal.
- Un blocage de la maturation :** à des stades plus tardifs de l'évolution, il existe un blocage progressif de la maturation avec augmentation du pourcentage des blastes et aggravation des cytopénies suite à une activation d'oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de

tumeurs.

### a. Evolution de la pyramide de maturation :

Il y a deux principaux types de pyramides de maturation dans les SMD et c'est en fonction du stade d'avancement de la maladie:

La forme dysplasie avec arrêt de maturation et celle sans arrêt de maturation (Figure 5) [90].



**Figure 6:** Difference entre les pyramides de maturation de la moelle normale à la moelle leucémique

Dans la forme de dysplasie sans arrêt de maturation il y a la présence de tous les stades de maturation jusqu'au pool de stockage avec des cellules anormales et possède un pool blastique augmenté (entre 5 et 20%).

Dans la forme de dysplasie avec arrêt de maturation il y a un blocage dans un niveau de maturation on a ainsi une absence des stades de maturation les plus avancés, et cela peut venir précocement dans la maturation. Avec un pool blastique augmenté également.

Ainsi la moelle dysplasique devient leucémique si le blocage intervient au niveau des blastes et que leur proportion dépasse 20% du total des cellules

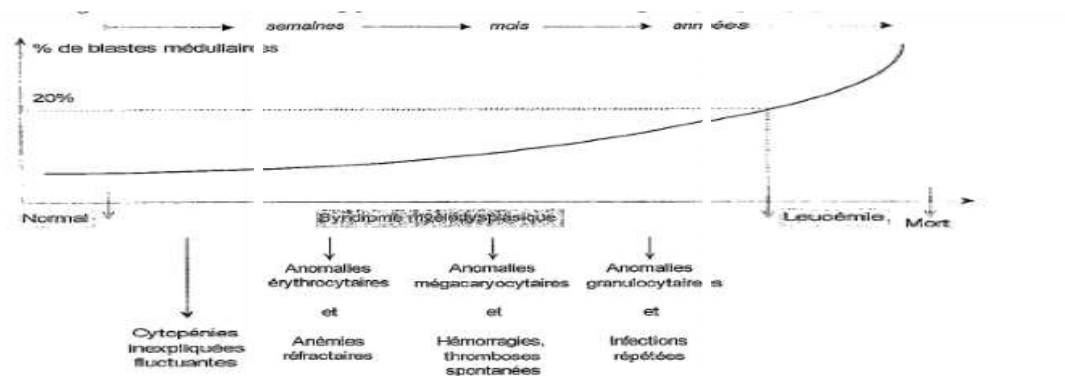
nucléées [90].

### b. Evolution chronologique des anomalies médullaires et sanguines :

Theoriquement, les anomalies touchant les lignées médullaires, et les signes cliniques qui en résulte, vont apparaitre dans un ordre plus ou moins constant. Mais les observations cliniques, montrent que cet ordre n'est pas immuable.

Les anomalies débute par la lignée érythrocytaire (associées à une anémie réfractaire), ensuite la lignée mégacaryocytaire (avec risque hémorragique et thrombotique) et enfin sur la lignée granulocytaire (avec risque d'infections répétées) (Figure 6) [90].

L'évolution des syndrome myélodysplasique conduit à une blastose médullaire jusqu'au seuil de 20% dans ce cas le SMD devient une leucémie aiguë [90].



**Figure 7:** progression dans le temps des anomalies dans la moelle et dans le sang.



---

# *Diagnostic*

---



## **IV. Diagnostic**

### **A. Circonstances de découvertes**

Les SMD sont principalement révélés par des cytopénies périphériques (surtout l'anémie), symptomatiques ou de découverte fortuite. Mais d'autres manifestations, rhumatologiques, dermatologiques ou encore systémiques, peuvent être au premier plan, rendant le diagnostic plus difficile.

#### **a. Cytopénies**

##### **1. Anémie**

L'anémie est présente chez 90 % des patients et peut être responsable d'une altération franche de la qualité de vie (en particulier chez les sujets âgés ou avec co-morbidités) [11]. Elle est habituellement normo/macrocytaire et arégénérative. Plus rarement peuvent s'observer des marqueurs d'hémolyse ou une hyperferritinémie pouvant accompagner la dysérythropoïèse ou révéler une anémie hémolytique auto-immune associée.

##### **2. Thrombopénie**

Une thrombopénie peut être présente dans 20–40 % des cas, d'origine centrale ou plus rarement périphérique (thrombopénie immunologie (TI) associée). La thrombopénie peut être isolée d'où l'importance de réaliser une exploration médullaire en cas de suspicion de TI chez un patient de plus de 60 ans [12]. Cette thrombopénie expose le patient à un risque hémorragique, surtout chez des patients âgés sous anticoagulants [13].

### **3. Neutropénie**

Une neutropénie est présente dans plus de 50 % des cas, associée à des anomalies morphologiques visibles sur le frottis sanguin (dégranulation des polynucléaires neutrophiles). Un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L expose le patient à un risque d'infections bactériennes sévères ou fongiques invasives (aspergillose, mucormycose) [14].

#### **b. Autres anomalies de l'hémogramme**

D'autres anomalies permettent d'évoquer un SMD :

- monocytose : elle doit faire évoquer lorsqu'elle est significative ( $> 1\text{G/L}$  et  $> 10\%$  des leucocytes) et chronique, une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Il n'est parfois pas évident de la différencier d'une monocytose réactionnelle, mais l'immunophénotype des monocytes sanguins se positionne comme un outil fiable permettant d'argumenter le diagnostic de LMMC lorsque les monocytes de phénotype CD14<sup>+</sup> CD16<sup>-</sup> représentent plus de 94 % des monocytes [15]
- thrombocytose : elle peut être présente dans les formes de SMD avec délétion 5q (del5q) ou dans l'anémie sidéroblastique avec thrombocytose.

#### **c. Syndrome tumoral**

La présence d'un syndrome tumoral n'est pas classique dans les SMD et doit faire évoquer une forme de chevauchement avec une néoplasie myéloproliférative (SMD/SMP), une LMMC ou une anémie sidéroblastique (présence fréquente de mutations de JAK2 ou SF3B1) [16].

#### **d. Manifestations inflammatoires ou auto-immunes**

De nombreuses associations entre MAII et SMD ont été rapportées dans la littérature avec une fréquence de 10–28 % et un odd ratio de 4–5 [17–20]. Les principales manifestations décrites sont des vascularites, des connectivites comme la polychondrite atrophiante [21,22], première association historiquement décrite, des arthropathies inflammatoires et des dermatoses neutrophiliques dont la fréquence peut atteindre 10–15 % des patients [23]. On observe une association entre la présence d'une trisomie 8 et la survenue d'une maladie de Behcet [24]. Certains patients présentent des manifestations inflammatoires inclassées se rapprochant du syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou d'une maladie de Still. Les cytopénies auto-immunes restent rares mais peuvent poser des problèmes de diagnostic et de prise en charge. L'azacitidine (AZA) semble avoir une action significative sur ces manifestations et permettre une épargne en immunosuppresseur [25]. Un essai prospectif est actuellement en cours (NCT02985190) pour valider l'intérêt de l'AZA dans le traitement des MAII cortico- résistantes ou cortico-dépendantes associées aux SMD.

#### **B. Examen clinique**

L'examen clinique et l'interrogatoire évaluent avant tout le retentissement des cytopénies ; retentissement clinique de l'anémie, notamment par rapport au taux d'hémoglobine et tenant compte également de l'âge et des comorbidités du patient (pathologies vasculaires, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire principalement). Les conséquences cliniques de l'anémie restent les symptômes les plus fréquents dans les SMD, qui gênent souvent la qualité de vie du patient (106)

- Les antécédants infectieux et leurs gravités, antécédant ou signe hémorragique, qui peuvent parfois exister même en cas de neutropénie ou thrombopénie modérée du fait d'un déficit fonctionnel des polynucléaires neutrophiles ou des plaquettes, respectivement.

L'interrogatoire et l'examen Clinique rechercheront également

- L'ancienneté des cytopénies et permettant ainsi d'apprécier l'évolutivité des SMD.

- Les agents étiologies (radiothérapie, chimiothérapie, radiation ionisante, exposition au benzène et ses dérivés), dont ces derniers peuvent être déclarés comme maladie professionnelle ouvrant droit à l'indemnisation.

- Un terrain familial avec un ou plusieurs membres de la famille atteint(s) de SMD, LAM, aplasie médullaire voire thrombopénie inexpliquée devant faire suspecter une mutation

- Terrain Constitutionnelle sous-jacente (portant sur les gènes GATA 2, RUNX 1, CEBPa, TERC, TERT), même si cela est rare. (106)

## **C. Diagnostic biologique**

### **a. Hémogramme**

#### **1. Aspect quantitatif**

Les anomalies quantitatives peuvent être discrètes et dissociées au début [107] ; Le signe hématologique périphérique le plus fréquent est l'atteinte de la lignée rouge ; Une anémie est présente dès le diagnostic dans plus de 90 % des SMD. C'est une anémie en règle macrocytaire, parfois normocytaire, le plus souvent normochrome, sauf dans les anémies sidéroblastiques où il existe au moins une fraction d'hématies hypochromes. Le nombre des réticulocytes est bas [108].

Outre la lignée rouge, les anomalies quantitatives peuvent être observées dans les lignées granuleuses et plaquettaires présentant ainsi des cytopénies qui peuvent être isolées ou associées [109]

L'hémogramme doit aussi s'attacher à rechercher la présence de blastes qui va orienter immédiatement le diagnostic vers une forme de haut grade ainsi que celle d'une monocytose significative ( $>1G/L$ ) qui va faire évoquer un syndrome mixte myéloprolifératif/myélodysplasique de type Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC) (116) .

## **2 Aspect qualitatif sur frottis**

L'examen du frottis sanguin permet de voir des anomalies cytologiques même s'ils sont moins intenses par rapport à la moelle osseuse puisque seules les cellules matures accèdent à la circulation sanguine restreignant de fait la diversité des anomalies pouvant être observées et permet un effet de sélection positive pour les cellules les moins anormales ayant réussi leur maturation terminale.

D'un point de vue qualitatif, l'examen sur frottis peut parfois poser le diagnostic. En observant les anomalies qualitatives mais ça nécessite une coloration de type May-Grünwald-Giemsa de bonne qualité [111]; à la recherche de signes de dysplasie touchant les lignées myéloïdes et d'une éventuelle blastose sanguine [107].

La dysérythropoièse est l'anomalie la plus fréquente, elle se caractérise par [112] :

les anomalies fréquentes qui doivent attirer l'attention est une anisocytose

qui est définie par la présence d'hématies de tailles diverses, et la poikilocytose, qui est la présence d'hématies de formes diverses, ces derniers ne sont pas spécifiques (figure 1).

- la macrocytose est fréquemment observée sur le frottis, c'est une augmentation du diamètre apparent de l'hématie, elle permet de confirmer les données de l'automate sur l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM).

- une anisochromie, c'est un signe de dysérythropoïèse de grande valeur diagnostique, évoquant le plus souvent une anémie sidéroblastique il est défini par la présence d'hématies de coloration variable, en dehors de toute transfusion ou d'une carence martiale traitée.

- d'autres anomalies, relativement peu spécifiques, sont parfois observées telle que la présence de quelques ponctuations basophiles. Ces inclusions arrondies bleutées, nombreuses et de petite taille, dispersées dans l'ensemble du cytoplasme, correspondent à des agrégats de ribosomes et d'ARN et sont à rechercher à plus fort grossissement (objectif Å~100).

- La dysgranulopoïèse se traduit par des signes correspondant aux anomalies qualitatives qui ont une grande importance pour le diagnostic [113].

Ils comprennent les anomalies cytoplasmiques et les neutrophiles multinucléés avec dégranulation ou hypogranulé, caractérisés par la réduction ou l'absence de granules normalement existants, donnant parfois au cytoplasme un aspect transparent.. La coexistence de cellules pathologiques et normales, c'est-à-dire très granulaires, est courante dans le SMD et peut exclure d'éventuels artefacts liés à des problèmes de coloration.

La dégranulation normalement visible dans les taches correspond à des défauts des neutrophiles secondaires et / ou des granulocytes primaires, montrant parfois un déficit en myéloperoxydase.

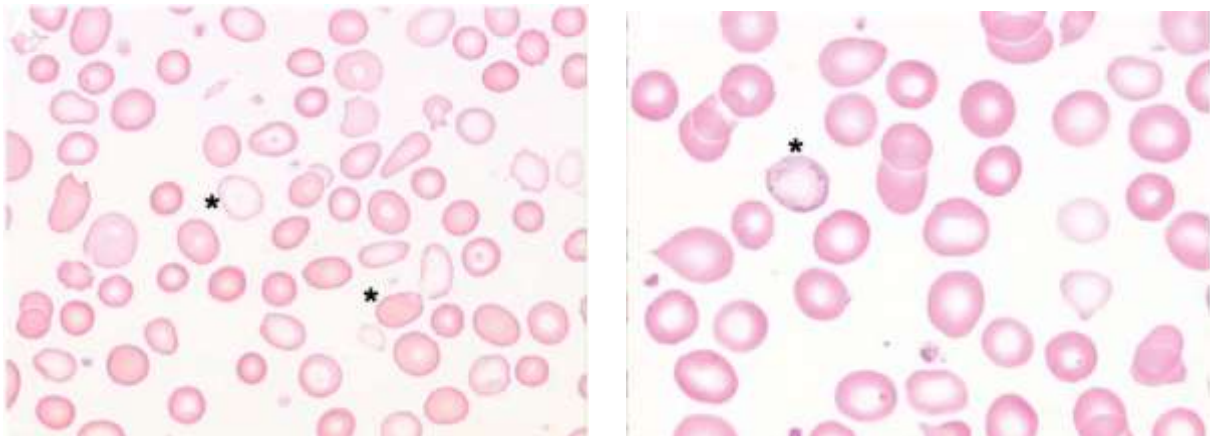
-Elle est également fréquente dans le cytoplasme des neutrophiles polymorphonucléaires, en particulier lorsqu'ils sont dégranulés Une ou plusieurs inclusions basophiles de tailles différentes sont généralement situées à la périphérie du cytoplasme, définissant ainsi le corps de Döhle.

Cette anomalie cytoplasmique correspond aux amas de réticulum endoplasmique, ce qui n'est pas très clair, et s'observe également en cas d'infection ou de syndrome inflammatoire, même pendant la grossesse.

Les signes de neurodystrophie comprennent également une segmentation anormale des noyaux cellulaires. Dégénérescence des neutrophiles multinucléés (figure 1) Caractérisé par un noyau à deux lobes ou même un seul lobe; parfois accompagné d'une condensation de chromatine anormale [112].

Cette anomalie est dite pseudo-Pelger par opposition à l'anomalie de Pelger-Huet qui est une hyposegmentation constitutionnelle des neutrophiles héréditaire à transmission dominante [107].

- La présence de grosses plaquettes ou même de plaquettes géantes montrera un magnétisme musculaire anormal dans le sang. C'est plus gros que les globules rouges[111]; avec parfois des micromégacaryocytes circulants, et/ou de plaquettes présentant des variations de Contenu parfois vide de granulations [107].

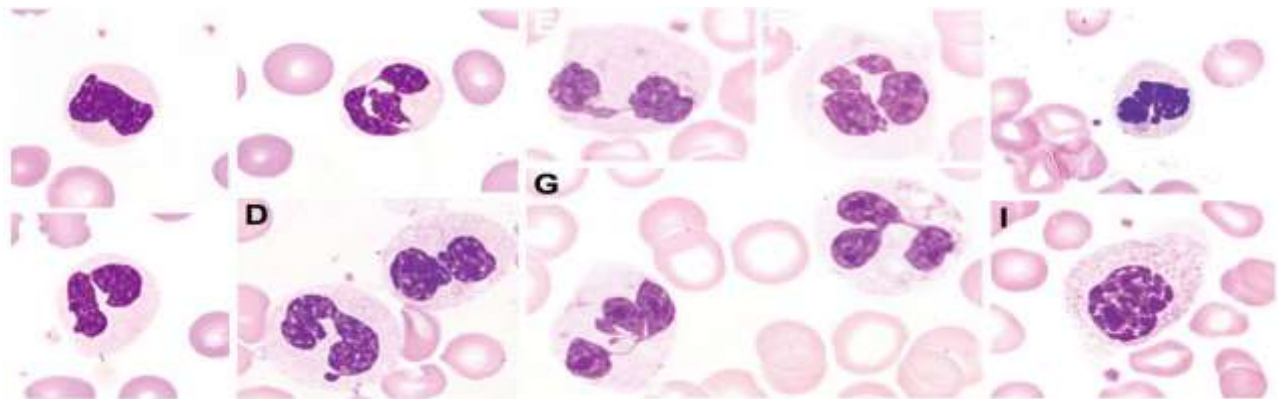


A

B

**Figure 8:** Anomalie de l'erythropoïse sur frottis sanguin A ; B

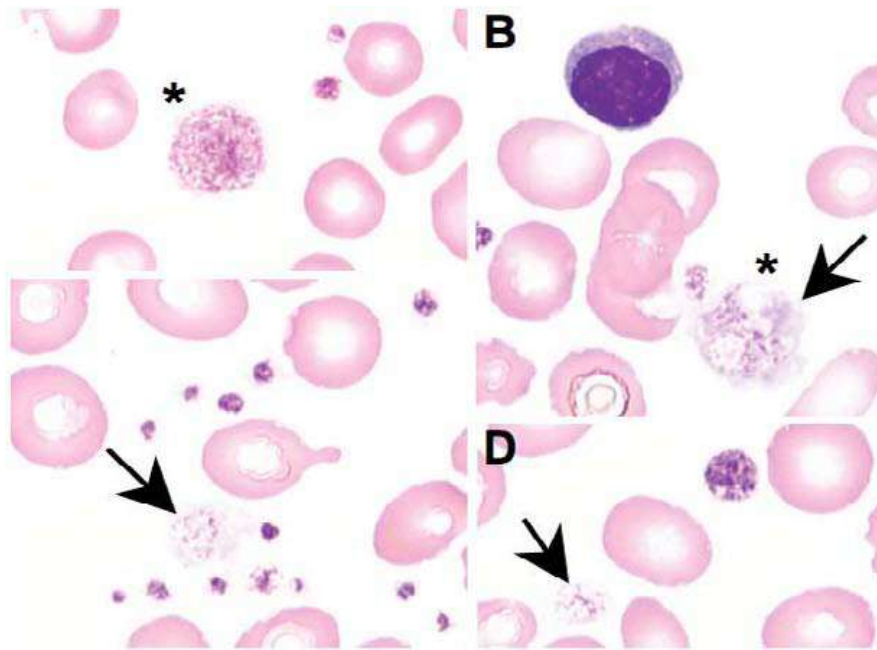
Noter l'anisoctose et la poikilocytose(2A,2B).L'anisochromie, allant jusqu'à une double population avec coexistence d'hématies vides et pleines (\*),est mieux visible à l'objectif x40(2A).Noter les ponctuations basophiles(\*) (2B). (114)



**Figure 9:** Anomalie de la granulopoïse sur frottis sanguin

Noter les polynucléaires hyposegmentés (A à I), s'accompagne 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).(114)



**Figure 10:** Anomalie de la megacaryocytose sur frottis sanguin

Exemples de plaquettes géantes (\*, A, B).Hétérogénéité du contenu en Granulations parfois peu nombreuses (flèche,B, C,D).( 114)

Le premier critère biologique pour le diagnostic est la présence d'une ou plusieurs cytopénie(s) persistante(s) depuis au moins six mois. Les seuils consensuels, issus du score IPSS (International Prognostic Scoring System), sont les suivants :

- une hémoglobine inférieure à 11g/dL,
- des polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 1,5 G/L,
- des plaquettes inférieures à 100 G/L.

Il faut également noter qu'en cas de co-critères spécifiques associés, tels que des anomalies en cytométrie en flux ou encore en biologie moléculaire, un

diagnostic de SMD peut être posé devant une cytopénie datant de moins de 6 mois. (116)

## **b. Myélogramme**

L'analyse de la cytologie médullaire est un examen central dans les SMD que ce soit pour éliminer des diagnostics différentiels, pour affirmer le diagnostic de myélodysplasie, pour classer la pathologie ou encore en évaluer le pronostic. Les deux paramètres importants dans ce contexte sont le nombre de blastes et l'existence éventuelle d'anomalies morphologiques signant la dysplasie.

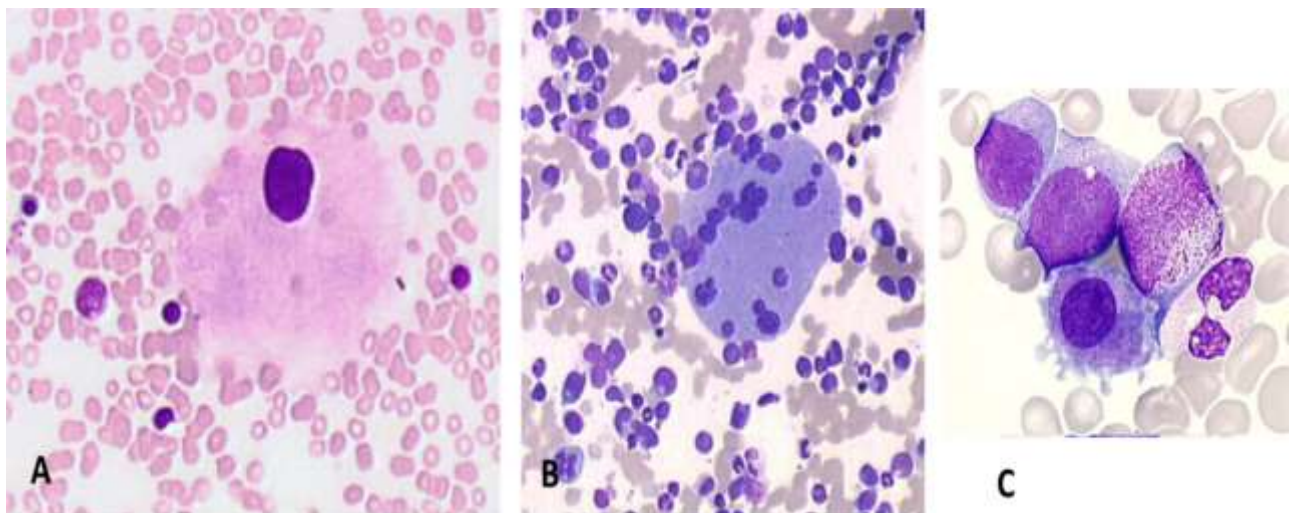
Dans ces pathologies la moelle présente habituellement une richesse normale ou augmentée contrastant avec les cytopénies observées en périphérie d'où le qualificatif de « pancytopénies à moelle riche » qui leur a parfois été donné. On retrouve néanmoins une moelle hypoplasique chez 10% des patients. Dans ce dernier cas, il faut envisager le recours à une biopsie ostéo-médullaire (BOM) (115).

### **1. Anomalies morphologiques**

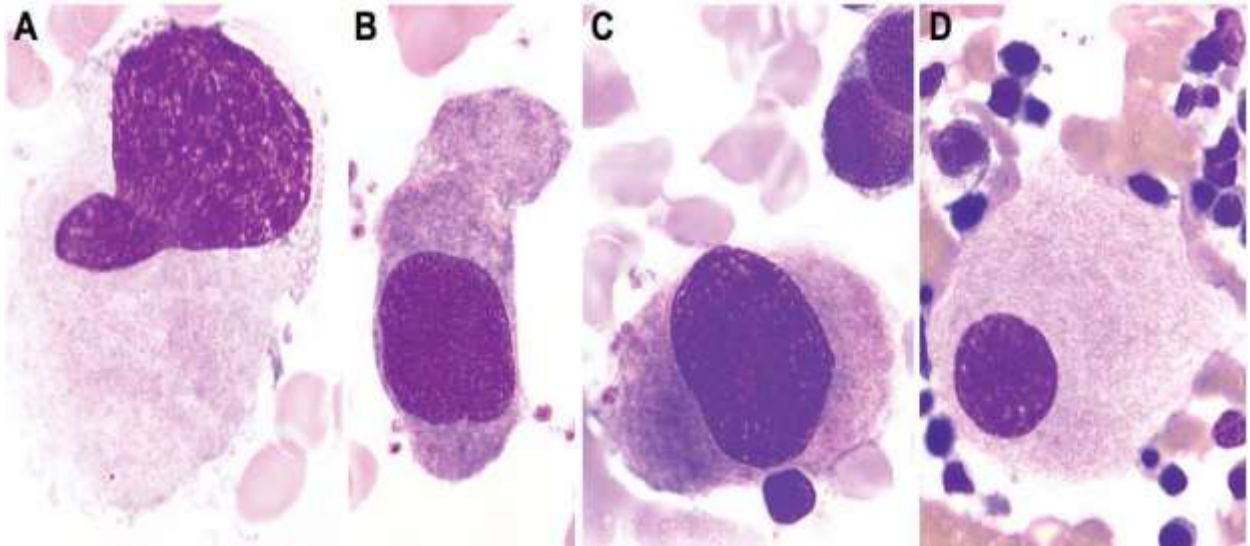
Les anomalies morphologiques vont toucher une ou plusieurs des lignées hématopoïétiques : on parle de dysmégacaryopoïèse dans le cas des mégacaryocytes, de dysérythropoïèse dans le cas de la lignée rouge et de dysgranulopoïèse pour les granuleux. Les dystrophies observées peuvent être très variées et elles n'ont pas toutes la même significativité. L'OMS considère qu'une lignée est dysplasique lorsque les anomalies sont observées sur au moins 10% des cellules de cette lignée (117).

Pour évaluer une éventuelle dysmégacaryopoïèse l'OMS recommande de

s'intéresser à au moins 30 cellules. Les dystrophies observables affectent ici essentiellement le noyau. Ainsi on recherchera les mégacaryocytes présentant une hypo et surtout une monolobulation qui peut orienter vers une SMD de type 5q-. A l'inverse on peut aussi observer des cellules à noyaux arrondis, multiples et bien séparés, on parle alors de mégacaryocytes en « sac de billes ». Il faut également s'attacher à rechercher les micromégacaryocytes qui se présentent comme des cellules de petite taille et une chromatine dense dans le noyau entouré de plaquettes dans un cytoplasme visiblement abondant (115,117). La Figure 1, 2,3 illustre quelques-unes de ces anomalies.

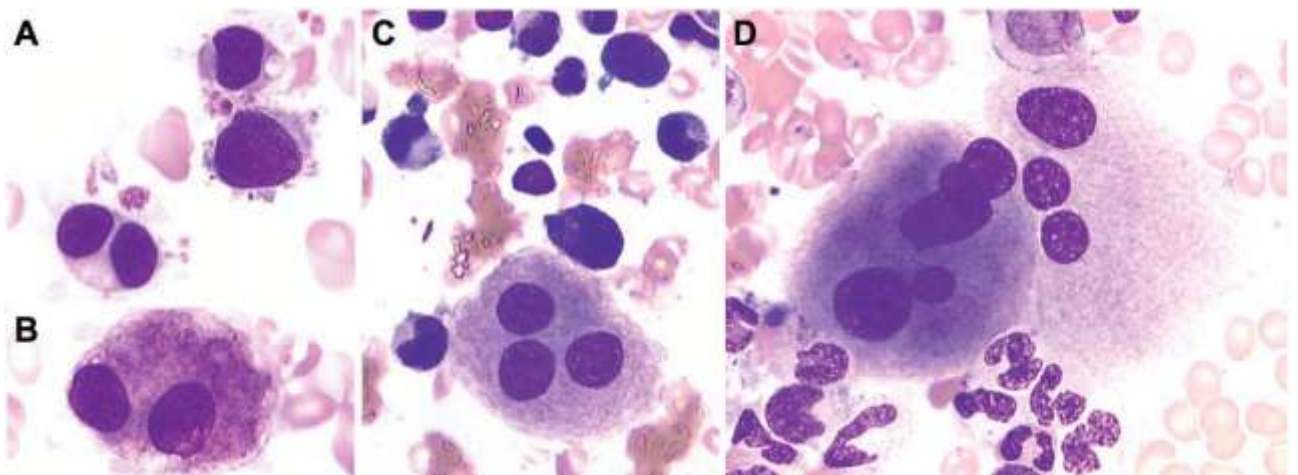


**Figure 11:** Quelques images de dysmégacaryopoïèse: monolobulation (A), mégacaryocyte en sac de billes (B), micromégacaryocyte (C) (118)



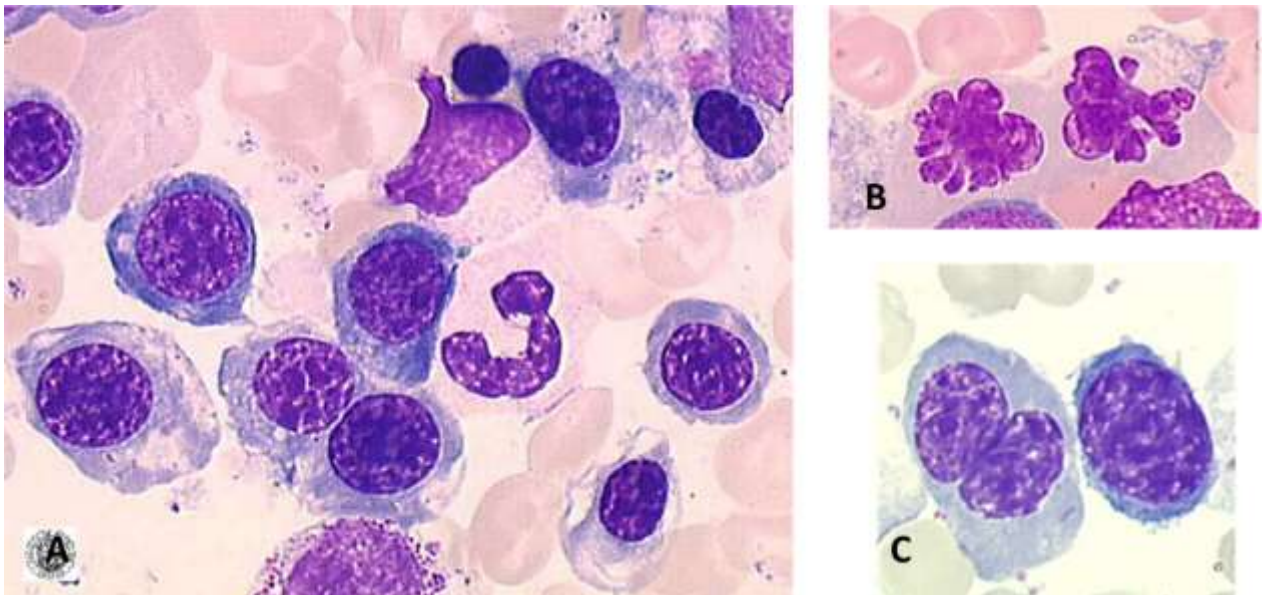
**Figure 12:** Anomalie de la granulopoïse sur frottis de la moelle osseuse ( 114)

Mégacaryocyte hypolobé de type « 5q- » (D). ; hypolobulation (A, B, C).



**Figure 13:** Anomalie de la granulopoïse sur frottis de la moelle osseuse mégacaryocyte multinuclées (114)

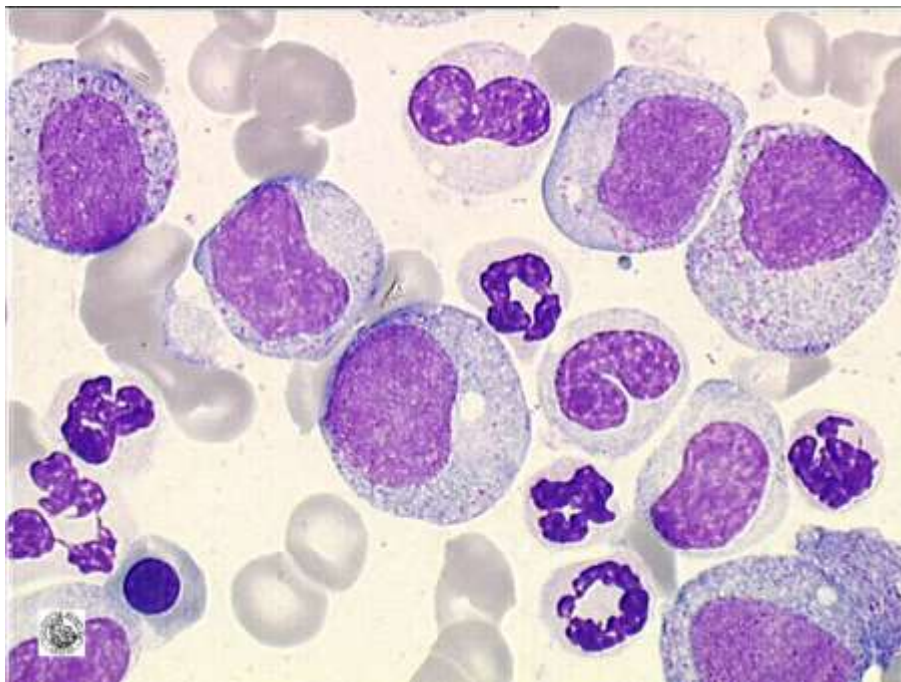
Une dysérythropoïèse (Figure 3) est observée dans la plupart des cas. Là encore ce sont les anomalies nucléaires qui sont les plus spécifiques. On peut ainsi noter des contours irréguliers voire bosselés, des bourgeonnements nucléaires, des aspects binucléés voire multinucléés. Le cytoplasme, quant à lui, peut-être de coloration hétérogène - traduisant un défaut d'hémoglobinisation - ce qui se manifeste par des aspects feuilletés. On peut également observer des vacuoles cytoplasmiques correspondant à des mitochondries balonisées, des corps de Howell-Jolly, des ponctuations cytoplasmiques basophiles ou encore des aspects mégaloblastiques avec des formes géantes (116,117).



**Figure 14:** Quelques images de dysérythropoïèse: cytoplasmes feuilletés et vacuolisés (A), bourgeonnements nucléaires (B), érythroblaste géant binucléé (C) (118)

La dysgranulopoïèse se manifeste, quant à elle, à la fois par des atteintes cytoplasmiques et nucléaires. Au niveau cytoplasmique, on peut observer des éléments hypogranulaires (peu spécifiques) voire agranulaires (très spécifiques)

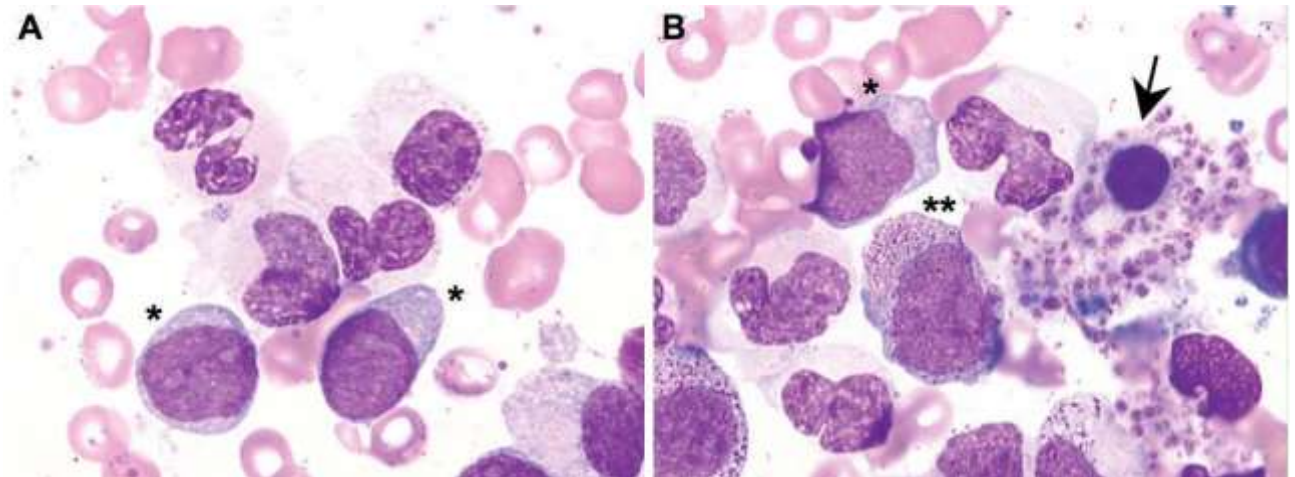
ce qui peut parfois rendre leur identification difficile. On peut également noter une anisocytose ainsi que la présence de granules de Chediak-Higashi (volumineuses granulations azurophiles). Les anomalies nucléaires peuvent être de deux types, souvent associés : on peut tout d'abord observer une condensation imparfaite de la chromatine avec présence de mottes très denses séparées par des zones plus claires ; on peut d'autre part constater des anomalies de segmentation, qui peuvent se traduire, d'une part, par des lobes anormaux au niveau de leur taille ou de leur forme hétérogène – et, d'autre part, par des anomalies de nombre avec parfois des polynucléaires bilobés d'aspect pseudo-Pelger-Huët ou à l'inverse, par des formes hypersegmentées (115,117,118). La Figure 4 illustre quelques-unes de ces anomalies.



**Figure 15:** Exemple de dysgranulopoïèse (118)

## 2. Décompte des blastes

Le décompte des blastes est essentiel et doit être fait de façon rigoureuse. En effet c'est l'un des piliers de la classification OMS, c'est également un critère majeur de gravité et enfin, s'il atteint 20% cela signe l'évolution en LAM. Par conséquent il est recommandé d'effectuer le décompte sur 500 éléments afin d'être le plus juste possible (117).



**Figure 16:** Blastes. Frottis médullaire (A et B ; \*63).

Blastes sans grains ou de type I (\*) et blastes avec grains ou myéloblastes ou de type II (\*\*) (A et B).

Noter la présence du micromégacaryocyte (flèche, B). (114)

## 3. Bilan

L'évaluation des dystrophies sur le myélogramme est essentielle et déterminante mais elle est parfois délicate et subjective. Quelques règles sont donc à observer :

- Il est recommandé par le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM) d'évaluer les dysplasies sur au moins trente mégacaryocytes, deux cents leucocytes et deux cents érythroblastes.

- effectuer le compte de blastes sur au moins 500 éléments,
- prendre en compte la spécificité variable des anomalies selon le type et la lignée considérés : la dysmégaryopoïèse (micromégacaryocytes et aspects de type 5q-) a la plus forte significativité, suivie par la dysgranulopoïèse (éléments agranulaires et hyposegmentation) puis la dysérythropoïèse qui est peu spécifique (121).

Au final l'étude de la cytologie médullaire doit répondre d'une manière précise au :

- nombre de lignées atteintes,
- % d'éléments atteints sur chaque lignée,
- l'anomalie morphologique et son type.
- degrés de ces anomalies,
- nombre de blastes.

Afin d'améliorer la standardisation une grille a été proposée dans les années 1990 par G.Flandrin puis adaptée par le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM). Les anomalies morphologiques sont cotées sur 2 points:

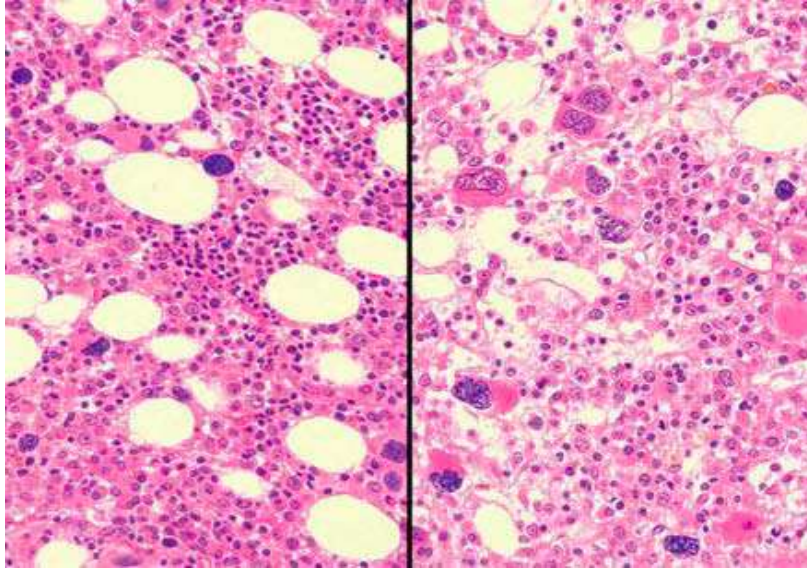
- 0 : absence d'anomalies,
- 1 : dysplasies présentes chez plus de 10% des cellules,
- 2 : dysplasies présentes chez plus de 50% des cellules. Cette grille est disponible sur le site du GFM.

### **c. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) et histologie**

La Biopsie ostéo-médullaire, et son corollaire l'analyse histopathologique, présentent quelques avantages par rapport au myélogramme (122) :

- ils permettent d'apprécier exactement la richesse médullaire et le degré de fibrose,
- les anomalies morphologiques de la lignée mégacaryocytaire sont beaucoup plus visibles,
- ils peuvent mettre en évidence une augmentation de l'angiogenèse,
- un immunomarquage dirigé contre le marqueur CD34 pourra montrer une répartition anormale des progéniteurs médullaires, qui peuvent se retrouver localisés au sein de logettes au lieu d'être situés contre les travées osseuses. Ce signe est appelé ALIP (Abnormal Localisation of Immature Precursor) et semble être un marqueur pronostic de la transformation en LAM (4). Il faut néanmoins noter que tous les blastes n'expriment pas le CD34.

la BOM n'est recommandée pour le diagnostic qu'en cas d'un myélogramme pauvre vu dans les formes des SMD hypoplasiques ou associée une myélofibrose rendant le diagnostic différentiel difficile avec une aplasie ou une myélofibrose (119).



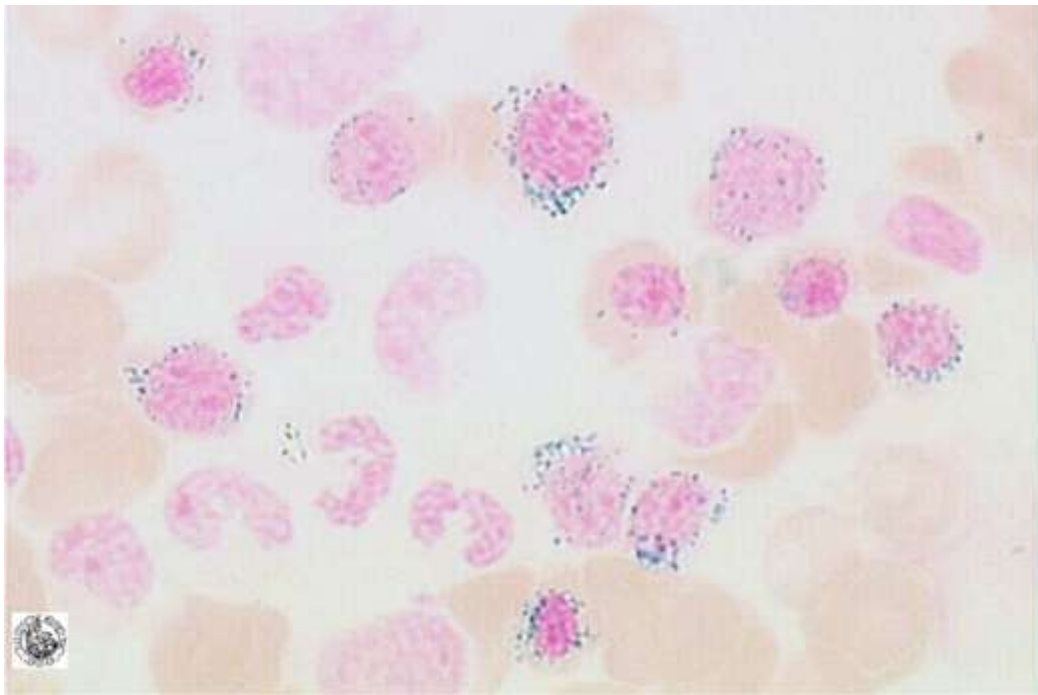
**Figure 17:** Syndrome myélodysplasique en deux territoires avec hyperplasie mégacaryocytaire (120)

#### d. Cytochimie

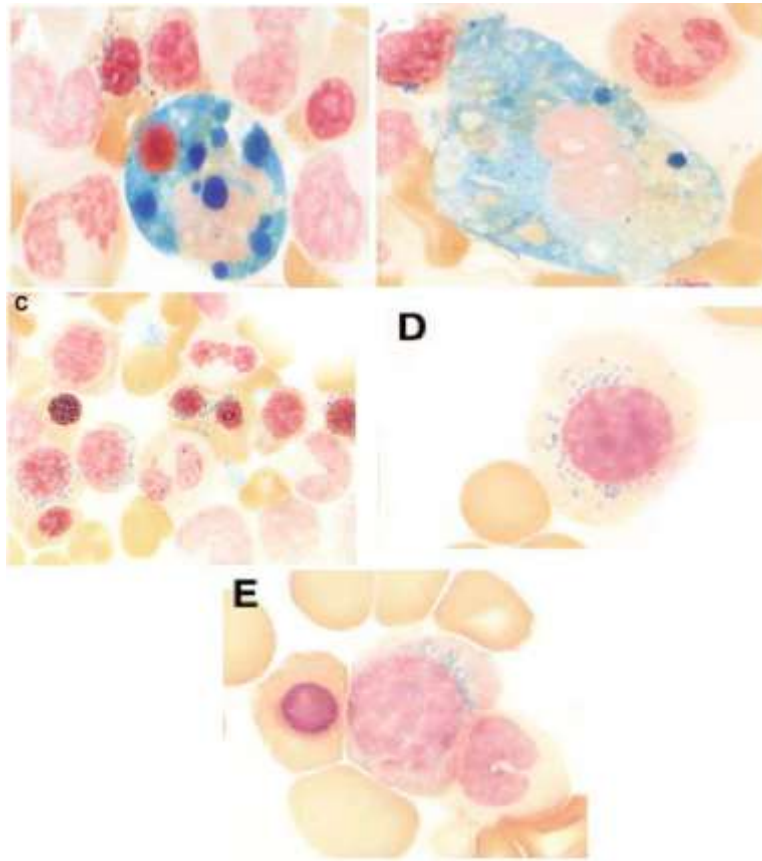
Le seul examen cytochimique utile dans le diagnostic des SMD est la coloration de Perls qui doit être effectuée systématiquement (119). Elle permet de détecter les sidéroblastes c'est à dire les érythroblastes contenant du fer extrahémique dans leur cytoplasme grâce à une coloration au bleu de Prusse qui colore en bleu-vert les vacuoles chargées de fer. On définit trois types de sidéroblastes :

- sidéroblastes de type I : contenant 1 à 5 granules,
- sidéroblastes de type II : contenant au moins 5 granules mais sans répartition périnucléaire,
- sidéroblastes de type III ou sidéroblastes en couronne (ring sideroblast en anglais) : ils correspondent aux sidéroblastes présentant plus de 5 granules entourant le noyau sur au moins un tiers de sa circonférence (Figure).

Un excès de sidéroblastes en couronne supérieur à 15% - décomptés sur au moins 100 sidéroblastes - est un argument diagnostique et permet de différencier les anémies réfractaires des anémies sidéroblastiques en l'absence de signes de dysplasie associés (115,118)



**Figure 18:** Coloration de Perls avec présence de sidéroblastes de type III (118)



**Figure 19:** Aspect sur frottis de moelle avec coloration de perle des anomalies de l'érythropoïse. (114)

Présence de fer dans les macrophages (A, B). Exemples de sidroblastes en couronne a différents stades de maturation des érythroblastes (C, D, E). Noter la présence de plus de 5 grains sur un tiers de la circonfrence du noyau (E).

### e. Cytogénétique

La cytogénétique est essentielle dans les syndromes myélodysplasiques pour plusieurs raisons (117,118):

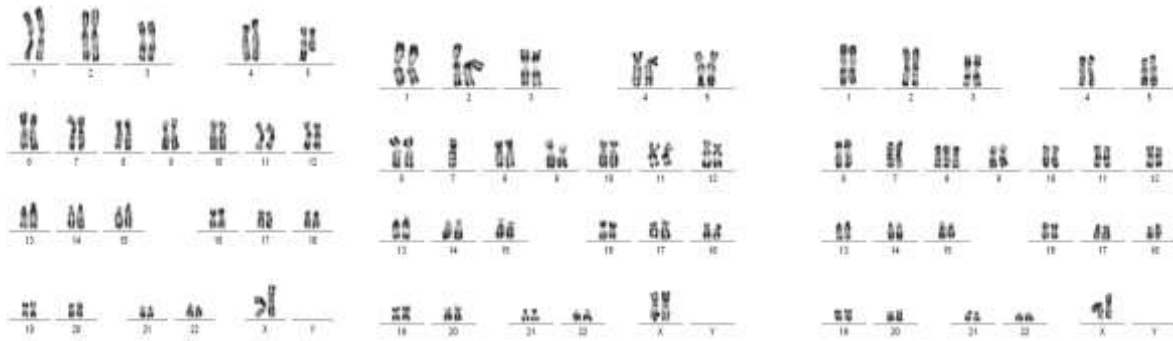
- ✓ elle peut permettre d'affirmer une clonalité et donc jouer un rôle déterminant dans le diagnostic.

- ✓ elle est importante pour la classification, en effet l'entité SMD 5q- est définie sur un critère cytogénétique (cf. infra).
- ✓ elle est déterminante pour l'évaluation du pronostic (cf. infra).
- ✓ elle peut servir de marqueur pour suivre l'efficacité thérapeutique.

Un caryotype médullaire devrait donc être réalisé dans tous les cas de SMD, sauf peut-être chez les sujets très âgés chez qui le diagnostic est certain et pour lesquels le résultat n'influera pas sur la prise en charge (119).

On estime que des anomalies cytogénétiques clonales peuvent être mise en évidence en 50% des cas de syndrome myélodysplasique (Tableau II) ; les anomalies les plus fréquentes étant la délétion du bras long du chromosome 5 del(5q), la monosomie 7, la délétion du bras long du chromosome 7 del(7q), la trisomie 8 et la délétion du bras long du chromosome 20 del(20q) (115,117).

D'un point de vue analytique ; au moins 20 à 25 métaphases devraient être analysées et décrites selon les normes de l'ISCN (International System for human Cytogenetic Nomenclature). l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) est à considérer si l'analyse cytogénétique n'est pas concluante Cette dernière est, par ailleurs ; plus sensible et permet notamment de détecter des anomalies chez plus de 15% des patients atteints de SMD et présentant un caryotype normal.



Délétion du bras long

Monosomie du chromosome 7 : 7-

trisomie du chromosome

Figure 20: les principales anomalies cytogénétiques

Anomalie	Fréquence dans les SMD %	Fréquence dans la t-SMD %
Non équilibrées		
La trisomie 8 *	10	
La monosomie 7 ou del(7q)	10	50
La monosomie 5 ou del(5q)	10	40
del(20q) *	5-8	
perte du Y *	5	
i(17q) ou t(17p)	3-5	
monosomie 13 ou del(13q)	3	
del(11q)	3	
del(12p) ou t(12p)	3	
del(9q)	1-2	
idic(X)(q13)	1-2	
Equilibrées		
t(11;16)(q23;p13.3)		3
t(3;21)(q26.2;q22.1)		2
t(1;3)(p36.3;q21.2)	1	
t(2;11)(p21;q23)	1	
inv(3)(q21q26.2)	1	
t(6;9)(p23;q34)	1	
* Ces anomalies ne peuvent pas être considérées comme critère définitif de SMD en absence d'anomalie cytogénétique. Par ailleurs, en cas de cytopénies persistantes, ces anomalies seront considérées comme des critères présomptifs de SMD même en absence de dysplasies.		

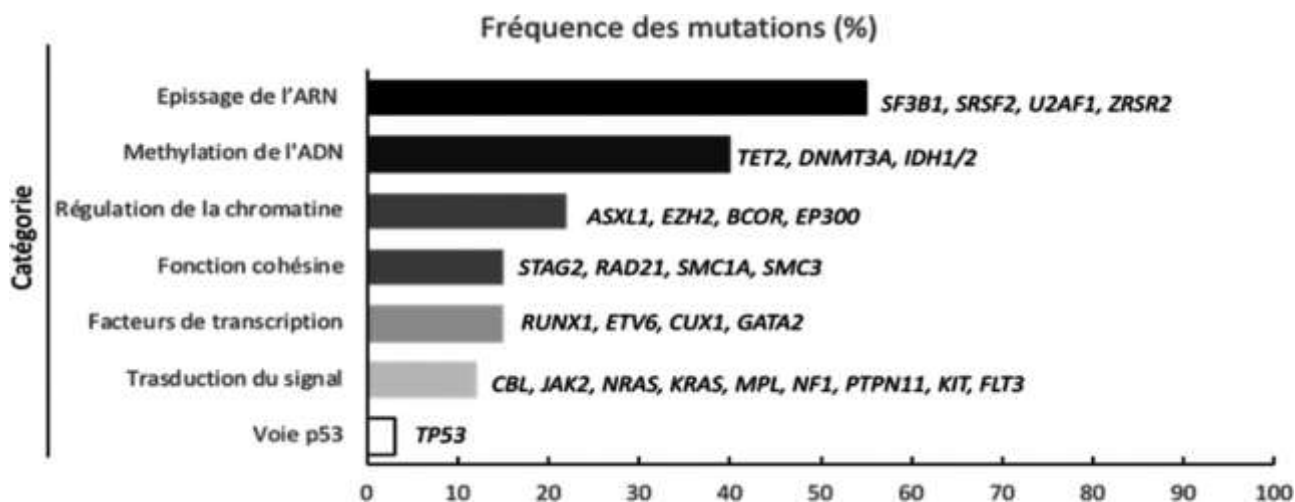
Tableau II : Anomalies chromosomiques récurrentes dans les SMD (117)

## **f. Biologie moléculaire :**

Parce que les translocations équilibrées dans le SMD sont extrêmement rares (contrairement à la leucémie aiguë, ces translocations ont révélé des gènes d'intérêt pendant de nombreuses années), il est presque impossible d'identifier des anomalies génétiques dans le SMD. Cela est dû à l'émergence de nouvelles méthodes d'analyse du génome.

Le séquençage haut débit, l'utilisation de méthodes d'ARN interférence, La Single Nucleotide Polymorphism [SNP] array, l'analyse du profil d'expression génique et des profils de méthylation génique. Ces technologies sont actuellement utilisées dans la recherche, mais certaines d'entre elles pourraient devenir des outils de routine à des fins de diagnostic ou de pronostic dans un proche avenir. Ces techniques peuvent fournir une résolution plus élevée que la cytogénétique

La grande majorité des SMD présentent une ou plusieurs mutations impliquées dans divers mécanismes de régulation cellulaire (Fig. 1). Le principal intérêt est actuellement pronostique, certaines mutations étant associées à un risque de progression [123]. Cependant, la mise en évidence de mutation(s) peut avoir également un intérêt thérapeutique (indication d'allogreffe de moelle osseuse, nouveaux traitements comme les inhibiteurs d'IDH1/2, résistance à l'AZA) mais aussi diagnostique, notamment dans les SMD avec sidéroblastes en couronnes (mutation de SF3B1 dans 80 % des cas) ou encore devant une dysplasie modérée



**Figure 21:** Mutations somatiques retrouvées dans les syndromes myélodysplasiques, d'après James A. Kennedy and Benjamin L. Eber [123].

L'intérêt en pratique clinique de ces mutations reste incertain, notamment leur impact sur la prise en charge thérapeutique. Cependant, il est probable que, par exemple, la survenue d'une mutation défavorable chez un patient jeune avec un SMD de risque IPSS faible implique une surveillance particulière. Il est donc notamment souhaitable de conserver des cellules médullaires des patients, notamment des plus jeunes, pour réaliser chez eux plus tard ces tests, s'ils s'avéraient importants pour la décision thérapeutique. Par ailleurs, intégrer un maximum de patients atteints de SMD dans des essais cliniques comportant une telle congélation permettra de réaliser de nouvelles études afin de définir l'impact pronostique de toutes ces mutations et ainsi de pouvoir les intégrer, dans un futur proche, dans des stratégies thérapeutiques « à la carte ».

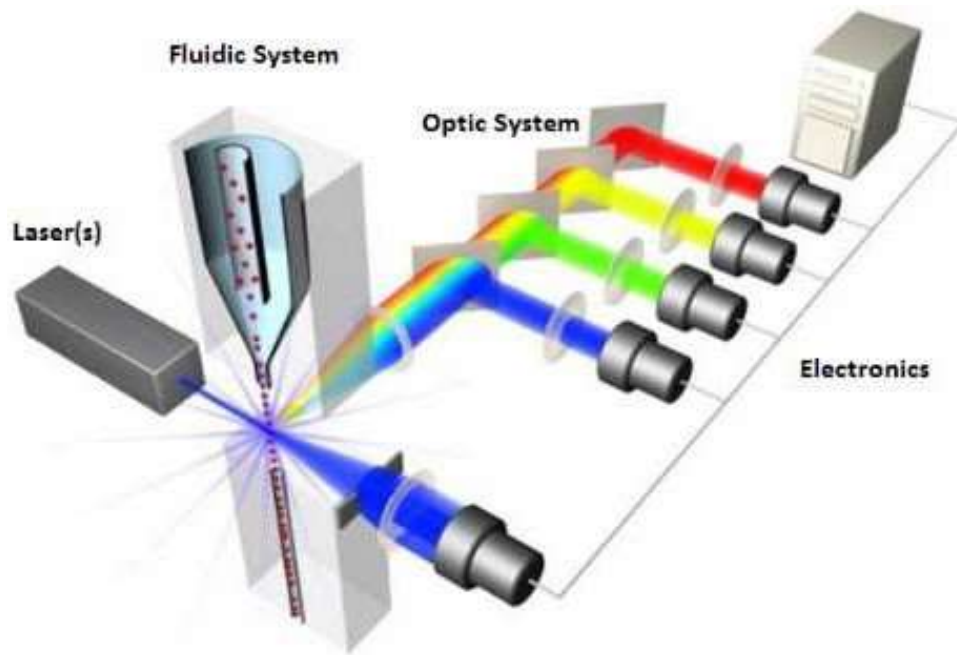
### **g. La cytométrie en flux (CMF)**

Bien que reconnue comme un co-critère par l'OMS, la cytométrie en flux n'est actuellement pas recommandée en France dans le diagnostic des SMD (117,119).

## **1 Composition du système**

La cytométrie en flux permet d'étudier les paramètres physiques et biologiques de chaque cellule individuellement, puis, en regroupant les informations issues d'un très grand nombre de cellules, d'en déduire les caractéristiques de la population étudiée. Pour cela le système se décompose schématiquement en 3 éléments (Figure 9):

- un système fluide : il a pour objectif d'une part d'aligner les cellules les unes derrière les autres dans une veine liquide et, d'autre part, de permettre le passage d'un maximum de cellules en un minimum de temps ;
- un système optique : il a pour but de transformer les caractéristiques physiques et biologiques des cellules en informations lumineuses mesurables ;
- un système électronique : il va permettre de convertir les différents signaux lumineux en données informatiques exploitables par le biologiste.



**Figure 22:** Schéma général d'un cytomètre en flux (124)

## 2 Intérêt de la CMF dans les SMD

### 2.1 Intérêt diagnostic

Dans les SMD, la CMF présente d'abord un intérêt diagnostic. En effet, s'il est relativement facile d'évoquer l'hypothèse d'un SMD, le diagnostic de certitude peut être difficile à poser, notamment en l'absence de blastes, et lorsque les anomalies cytologiques sont frustrées et ne portent que sur une fraction minoritaire des cellules. Le caryotype peut prouver l'existence d'une anomalie clonale et ainsi confirmer l'existence de la myélodysplasie mais il est souvent normal dans les formes de bas grade, précisément celles pour lesquelles le diagnostic est le plus délicat. Dans ce contexte, la cytométrie en flux, qui étudie le phénotype d'un grand nombre de cellules, est proposée comme co-critère permettant de confirmer le diagnostic de ces pathologies. Au cours des

années 2000, de nombreuses études ont ainsi été conduites (125). Elles ont clairement indiqué que cette approche était pertinente et que l'on pouvait identifier des anomalies spécifiques sur les compartiments matures ou immatures de plusieurs lignées cellulaires, comme l'illustre le Tableau 15.

**Tableau III : Anomalies identifiées par CMF au cours des SMD (126)**

<i>Bone marrow subset</i>	<i>Recommended analyses</i>	<i>Aberrancy</i>
Immature myeloid and monocytic progenitors	Percentage of cells in nucleated cell fraction <sup>a</sup> Expression of CD45 Expression of CD34 Expression of CD117 Expression of HLA-DR Expression of CD13 and CD33 Asynchronous expression of CD11b, CD15 Expression of CD5, CD7, CD19, CD56 <sup>b</sup>	Increased percentage Lack of/decreased/increased Lack of/decreased/increased Homogenous under/overexpression Lack of/increased expression Lack of/decreased/increased Presence of mature markers Presence of lineage infidelity markers
Maturing neutrophils	Percentage of cells as ratio to lymphocytes SSC as ratio vs SSC of lymphocytes Relationship of CD13 and CD11b Relationship of CD13 and CD16 Relationship of CD15 and CD10	Decreased Decreased Altered pattern <sup>c</sup> Altered pattern <sup>c</sup> Altered pattern <sup>c</sup> ; for example, lack of CD10 on mature neutrophils
Monocytes	Percentage of cells Distribution of maturation stages Relationship of HLA-DR and CD11b Relationship of CD36 and CD14 Expression of CD13 and CD33 Expression of CD56 <sup>b</sup>	Decreased/increased Shift towards immature Altered pattern <sup>c</sup> Altered pattern <sup>c</sup> (Homogenous) under/overexpression Presence of lineage infidelity marker
Progenitor B cells	Enumeration as fraction of total CD34+ based on CD45/CD34/SSC in combination with CD10 or CD19	Decreased or absent
Erythroid compartment <sup>d</sup>	Percentage of nucleated erythroid cells Relationship CD71 and CD235a Expression of CD71 Expression of CD36 Percentage of CD117-positive precursors	Increased Altered pattern <sup>c</sup> Decreased Decreased Increased

<sup>a</sup>Discrepancies in counts between several definitions indicate aberrancies. <sup>b</sup>To be used with caution, as CD56 can be upregulated upon activation, be aware of normal cut-off values (also in stressed marrow). <sup>c</sup>Altered patterns can include altered distribution of maturation stages and/or altered expression levels of indicated antigens. <sup>d</sup>Under evaluation. Examples of several flow cytometric aberrancies in myelodysplastic syndrome can be found on the European LeukemiaNet website: [www.leukemia-net.org](http://www.leukemia-net.org).

Néanmoins, aucun marqueur unique ne semble permettre de caractériser les SMD et l'association d'anomalies multiples a montré une meilleure valeur prédictive que la présence d'éléments isolés. Dans ce contexte de nombreux systèmes de score, présentés dans le Tableau 16, ont été proposés. Ils sont très divers, que ce soit par le protocole, l'origine de l'échantillon (sang ou moelle osseuse), les combinaisons de marqueurs – allant de 1 à plus de 15 – ou encore les lignées hématopoïétiques auxquelles ils s'intéressent. Leurs spécificités

respectives s'échelonnent de 83 à 100% et leur sensibilité de 41 à 100%, ce qui illustre bien la pertinence de l'usage de la CMF dans ces pathologies. Néanmoins du fait du nombre de marqueurs ou des stratégies d'analyses employés, peu d'entre eux sont compatibles avec une utilisation en routine au sein des laboratoires ce qui encourage à poursuivre les recherches.

**Table 4.** Summary of scoring models for flow cytometric evaluation of dysplasia

Year	Reference	Diagnosis/ prognosis	Cohort MDS/ path. control/ normal	Subpopulations analyzed	Lineages analyzed	Parameters	Specificity	Sensitivity	Concordance with ELN recommendations
2001	Stetler-Stevenson <i>et al.</i> <sup>22</sup>	D	45/25/4	ImmatMy/ matMy/Mo/ ery/MK	3	> 15	100	88	+++
2005	Kussick <i>et al.</i> <sup>62</sup>	D	69/46/0	ImmatMy/ matMy/Mo	1	> 15	88	89	+++
2005	Malcovati <i>et al.</i> <sup>9</sup>	D	103/27/19	ImmatMy/ matMy/Mo/ery	2	7	100	87	++
2005	Cherian <i>et al.</i> <sup>25</sup>	D	26/20/16	MatMy (blood)	1	> 15	90	73	++
2006	Della Porta <i>et al.</i> <sup>56</sup>	D	104/69/19	Ery	1	6	98.5	>95	+
2006	Ogata <i>et al.</i> <sup>52</sup>	D	27/76/14	ImmatMy/B	1+1	13	100	41	++
2008	Stachurski <i>et al.</i> <sup>24</sup>	D	180/37/0	ImmatMy/ matMy/Mo	1	> 15	97	84	+++
2008	Satoh <i>et al.</i> <sup>63</sup>	D	27/90/0	ImmatMy/B	1+1	3	83	78	+
2008	Matarraz <i>et al.</i> <sup>25</sup>	D	50/29	ImmatMy/ matMy/B	1+1	> 15	100	100	+++
2009	Goardon <i>et al.</i> <sup>30</sup>	D	100/70/5	ImmatMy	1	1	92	95	-
2009	Ogata <i>et al.</i> <sup>33</sup>	D	134/106/0 multicenter	ImmatMy/ matMy/B	1+1	4	92-98	44-71	++
2009	Truong <i>et al.</i> <sup>64</sup>	D	12/61/0	ImmatMy/ matMy/Mo	1	> 15	94	75	+++
2011	Della Porta <i>et al.</i> (model according to reference 33)	D	416/380/0 multicenter	ImmatMy/ matMy/B	1+1	4	93	72	+
2003	Wells <i>et al.</i> <sup>4</sup>	D/P	115/104/25	ImmatMy/ matMy/Mo	1	> 15	93	70	+++
2007	Lorand-Metze <i>et al.</i> <sup>26</sup>	D/P	31/11/11	ImmatMy/ matMy/Mo/ery	2	5	~87	NE	++
2010	Matarraz <i>et al.</i> <sup>28</sup>	D/P	56/20/20	ImmatMy/ matMy/Mo/ ery/B	2+1	> 15	100	100	+++
2010	Kem <i>et al.</i> <sup>65</sup>	D/P	459/266/11	ImmatMy/ matMy/Mo/ery	2	> 15	95	70	+++
2011	Chu <i>et al.</i> <sup>59</sup> (model according to reference 4)	D/P	56/27/0	ImmatMy/ matMy/Mo	1	> 15	100	75	+++
1987	Clark <i>et al.</i> <sup>60</sup>	P	33/4/16	MatMy/Mo (blood)	1	3	NE	NE	+
2004	Arroyo <sup>8</sup>	P	77/0/0	ImmatMy/ matMy/Mo	1	7	NE	NE	++
2011	Falco <i>et al.</i> <sup>66</sup>	P	424/0/0	ImmatMy/ matMy/Mo/ery	2	4	NE	NE	+

Abbreviations: D, diagnosis; ELN, European LeukemiaNet; P, prognosis; path. control, pathologic control; immatMy, immature myeloid progenitor cells; matMy, maturing neutrophils; MDS, myelodysplastic syndrome; Mo, monocytes; Ery, erythroid cells; MK, megakaryocytes; NE, not evaluable. All analyses are performed in bone marrow samples unless indicated otherwise. Analysis of B-cell progenitors is indicated as (+1); concordance of analyzed markers with current ELN recommendations is expressed as: (-) no, (+) 1-5, (++) 5-10 and (+++) > 10 markers.

**Tableau IV :** Résumé des scores de CMF développés dans les SMD (126)

## **2.2 Place de la CMF dans la surveillance du traitement et le pronostic**

Les outils classiques utilisés pour évaluer le pronostic des patients atteints de SMD, tels que les scores IPSS et WPSS, se sont montrés moins spécifiques et moins sensibles. La CMF pourrait donc avoir toute sa place pour contribuer à la stratification du risque. En effet, différentes études ont montré que les anomalies des lignées granuleuse et monocyttaire identifiées par CMF étaient corrélées aux scores pronostic IPSS et WPSS mais aussi à la dépendance transfusionnelle, ou encore à la survie sans progression (127,128). Les atteintes immunophénotypiques des progéniteurs myéloïdes semblent même avoir un impact indépendant sur le pronostic, et ce quel que soit le taux de blastes (129). Le nombre global d'anomalies identifiées apparaît, quant à lui, corrélé à la survie globale (130).

La cytométrie en flux peut également présenter un intérêt dans le monitoring des traitements, particulièrement quand la cytogénétique ou la biologie moléculaire ne sont pas concluantes. En effet, au cours d'un traitement par chimiothérapie, le nombre et l'intensité des anomalies détectées par CMF semblent diminuer voire disparaître, leur persistance peut donc mettre en évidence l'inefficacité de la thérapeutique, ce qui peut alors permettre d'épargner au patient des molécules inactives et toxiques (131). D'autre part, les patients avec des taux sériques bas d'érythropoïétine (EPO) et qui ne présentent pas d'anomalies au niveau des précurseurs myéloïdes semblent avoir une forte probabilité de répondre aux facteurs de croissance. A l'inverse, lorsque les profils immunophénotypiques de ces progéniteurs sont aberrants, les chances de réponse semblent être considérablement réduites (132).

### 2.3 Le score d'Ogata

Ogata *et al.* ont développé un score de CMF, validé ensuite conjointement avec une équipe italienne, permettant de distinguer les SMD de bas grade ne présentant pas de marqueur spécifique (cytogénétique ou coloration de Perls positive) des cytopénies considérés comme non clonales. Il repose sur l'évaluation des 4 paramètres suivants (133):

- ❖ % de blastes myéloïdes CD34+ parmi les cellules nucléées ( $N < 2,4\%$ ),
- ❖ % de progéniteurs lymphoïdes B CD34+ parmi l'ensemble des cellules CD34+ (Normal sup à 5%),
- ❖ le rapport de la moyenne d'intensité de fluorescence (MFI) du marqueur CD45 des lymphocytes / celle des progéniteurs myéloïdes CD34+ (Normal entre 4 et 7,8),
- ❖ le rapport du SS mode des granuleux / celui des lymphocytes (Normal sup à 6).
- ❖ Chaque paramètre anormal contribue à hauteur d'un point et le score est considéré comme positif s'il est supérieur ou égal à 2.

Le choix de ces 4 marqueurs est guidé par les raisons suivantes (133):

➤ dans les SMD si la proportion globale des blastes a tendance à augmenter, la composition en est modifiée. En effet, le taux de myéloblastes tend à croître alors que celui des progéniteurs B CD34+ tend lui à diminuer. Ainsi, l'étude séparée de ces 2 sous populations est plus précise et plus spécifique des variations observées au cours de ces pathologies. Il faut par ailleurs noter que leur ciblage à l'aide des marqueurs CD45, CD34 et SSC est relativement aisé et reproductible ;

- plusieurs études ont rapporté que l'expression du marqueur CD45 sur les myéloblastes avait tendance à augmenter ou diminuer chez les sujets atteints de SMD. Or l'expression du CD45 sur les lymphocytes étant supposée constante, et non affectée par la maladie, le calcul d'un rapport entre les 2 permet une standardisation tout en conservant l'information. Il faut néanmoins avoir à l'esprit que ce dernier postulat concernant les lymphocytes n'est pas valable chez les patients atteints de lymphome B non Hodgkinien qui ne peuvent donc bénéficier du score d'Ogata ;

➤ l'hypogranulation est un phénomène bien connu dans les myélodysplasies et se retrouve dans une baisse du paramètre SS. D'autre part, selon plusieurs études, l'analyse du mode semble être plus discriminante que celle des autres données, telles que la moyenne ou la médiane. Enfin, ici encore, le fait d'ajuster ce paramètre au SS des lymphocytes permet de standardiser les résultats.

En 2012, une étude multicentrique a été conduite par l'ELN afin d'évaluer ce score à grande échelle. Une première cohorte, de 538 patients, a permis d'ajuster les valeurs de références des 4 paramètres utilisés - présentées dans le Tableau 19 et un second groupe, de 259 individus, a servi à valider les performances. Sur cette dernière population, il a été retrouvé une sensibilité de 69% et une spécificité de 92% (134). Ainsi, bien que le score d'Ogata présente une facilité d'utilisation, une bonne reproductibilité et une spécificité très satisfaisante, sa sensibilité reste relativement moyenne.

Paramètres de CMF	Valeurs seuils	Nombre de points
Pourcentage de blastes myéloïdes CD34+ parmi les cellules nucléées	$\geq 2\%$	1
Pourcentage de progéniteurs lymphoïdes B CD34+ parmi les cellules CD34+	$\leq 5\%$	1
Rapport de la moyenne d'intensité de fluorescence du CD45 des lymphocytes sur celles des blastes myéloïdes CD34+	$\leq 4$ ou $\geq 7,5$	1
Rapport du SS mode des granuleux sur celui des lymphocytes	$\leq 6$	1
<b>Un diagnostic de SMD peut être formulé si le score est <math>\geq 2</math></b>		

**Tableau V :** Calcul du score d'Ogata pour le diagnostic des SMD de bas grade (134)

### **h. Cultures des progéniteurs**

Elles sont utilisées dans les laboratoires hautement spécialisés tableau de cytopénie avec peu d'anomalies cytologiques Elles permettent une étude fonctionnelle du tissu hématopoïétique. En effet, des anomalies de cultures de progéniteurs granuleux et érythroïdes peuvent être présentes alors que les lignées rouges ou granuleuses sont normales quantitativement et qualitative

### **i. Autres examens biologiques**

D'autres examens biologiques sont nécessaires, certains pour exclure des diagnostics différentiels et d'autres dans la perspective du traitement (Tableau 2).

Diagnostiques différentiels	Biochimie	<ul style="list-style-type: none"> <li>  bilan martial : fer sérique + transferrine</li> <li>  recherche de carences : vitamine B12 sérique + folates sériques et érythrocytaires</li> <li>  recherche d'une insuffisance rénale : créatininémie</li> <li>  bilan biologique hépatique</li> <li>  recherche d'un syndrome inflammatoire : CRP</li> <li>  recherche d'une hémolyse : haptoglobine + bilirubine</li> <li>  recherche d'une pathologie thyroïdienne : dosage de la TSH</li> </ul>
	Virologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>  sérologie VIH</li> <li>  sérologie hépatite B</li> <li>  sérologie hépatite C</li> </ul>
En vue du traitement		<ul style="list-style-type: none"> <li>  phénotypage érythrocytaire : chez tous les patients</li> <li>  typage HLA du patient et de sa fratrie : si une allogreffe ou une chimiothérapie intensive sont envisagées</li> <li>  dosage d'EPO : dans les SMD de faible risque ou de risque intermédiaire 1</li> </ul>

**Tableau VI :** Examens biologiques complémentaires à réaliser dans les SMD (119)

Analyses biologiques Diagnostic/Pronostic	Indispensable / obligatoire	Recommandé utile au diagnostic et/ou à la stratification thérapeutique individuelle	En cours de validation
<b>Cytomorphologie</b>			
Myélogramme	X		
Biopsie ostéoméduillaire		X <sub>1</sub>	
Quantification des dysplasies	X		
Classification OMS 2008	X		
<b>Caryotype médullaire</b>			
Caryotype médullaire	X <sub>2</sub>		
FISH CEP 7	X <sub>3</sub>		
FISH 5q	X <sub>3,4</sub>		
FISH CEP8	X <sub>3,4</sub>		
<b>Index de pronostic</b>			
IPSS et IPSS-R	X		
<b>Biochimie, cytométrie, culture, biologie moléculaire</b>			
Folates, vitamines B12, créatininémie	X <sub>5</sub>		
Erythropoïétine sérique		X <sub>6</sub>	
Ferritinémie, coef. de saturation transferrine	X <sub>7</sub>		
Typage HLA	X <sub>8</sub>		
Typage HLA DR		X <sub>9</sub>	
<b>Mutations somatiques</b>			
JAK2, CAL-R, MPL	X <sub>10</sub>		
FLT3-ITD, NMP1	X <sub>11</sub>		
TP53		X <sub>12</sub>	
ASXL1		X <sub>13</sub>	
Panel "myéloïde"		X <sub>14</sub>	X <sub>16</sub>
GATA 2, RUNX1, TERC, TERT		X <sub>15</sub>	
Immunophénotypage			X

**Tableau VII : examens biologiques dans les SMD (106)**

1 Si moelle pauvre à l'aspiration médullaire (évoquant un SMD hypocellulaire ou la présence d'une myélofibrose) ou en cas de doute diagnostique,

2 A renouveler en cas d'échec.

3 en cas de (i) 2 échecs de caryotype, ou (ii) pancytopénie à caryotype normal (iii) sujet jeune à caryotype normal, (iv) suspicion de syndrome myélodysplasique avec del(5q) sur la morphologie (v) caryotype complexe.

4 Un résultat de FISH normal n'exclut pas une délétion.

5 Diagnostic différentiel dans les formes sans excès de blastes.

6 si risque faible ou intermédiaire-1.

7 En cas de support transfusionnel.

8- Si allogreffe envisagée.

9 Si traitement immunosuppresseur envisagé.

10 Si suspicion de SMP/SMD en cas de thrombocytose, splénomégalie, myélofibrose ou thromboses.

11 Si leucémie aiguë myéloïde (LAM) secondaire.

12 Si délétion 5q isolée.

13 Si LMMC.

14 Si sujet jeune, IPSS int 1 ou R-IPSS int.

15 Si suspicion de forme familiale avec SMD, LAM ou aplasie dans .....

16 Utilisation plus large.

## **j.Bilan :**

### **1 Critères diagnostiques**

Le diagnostic de SMD est fréquemment difficile à poser. En effet, non seulement l'évaluation cytologique des anomalies est subjective, mais en plus, une authentique dysplasie peut aussi être le résultat d'une somme d'autres facteurs, sans lien avec une pathologie clonale. On peut citer notamment (117) :

- les carences en vitamines B12 et/ou folates,
- l'exposition à des métaux lourds, en particulier l'arsenic,
- un certain nombre de médicaments courants, en particulier le cotrimoxazole qui peut être à l'origine d'une hypolobulation marquée non différenciable de celle observée dans les SMD,
- certaines affections hématologiques congénitales,
- les infections à Parvovirus B19,
- les chimiothérapies cytotoxiques,

Dans ce contexte des critères précis ont été établis. Ils sont présentés dans le Tableau 3 (116, 122).

Critères prérequis
<ul style="list-style-type: none"> <li>  Cytopénie(s) persistante(s) (&gt;6mois en théorie)</li> <li>  Exclusion des autres causes potentielles de cytopénies/dysplasies</li> </ul>
Critères décisifs = critères liés aux SMD
<ul style="list-style-type: none"> <li>  Dysplasie significative (&gt;10%) sur au moins une des 3 lignées</li> <li>  Sidéroblastes en couronne &gt;15%</li> <li>  Blastes médullaires compris entre 5 et 19%</li> <li>  Anomalie cytogénétique (caryotype standard ou FISH)</li> </ul>
Co-critères
<ul style="list-style-type: none"> <li>  Immunophénotypage anormal en CMF</li> <li>  Signes moléculaires de la présence d'une population médullaire clonale (toute technique de biologie moléculaire)</li> <li>  Anomalies fonctionnelles des cellules souches médullaires : diminution de leur capacité à former des colonies cellulaires (culture cellulaire)</li> </ul>

**Tableau VIII** : Critères diagnostic dans les SMD

Plusieurs cas sont donc possibles (116,122) :

- ❖ présence des critères prérequis et d'au moins un critère décisif : le diagnostic de SMD peut être établi ;
- ❖ présence des critères prérequis, sans critère décisif, mais avec au moins un co- critère : il faut conclure à un SMD très probable ;
- ❖ présence uniquement des critères prérequis : on parle d'ICUS (Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance) devant une cytopénie persistante sans cause évidente ou d'IDUS (Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance) en présence d'une dysplasie d'origine indéterminée. Cela peut être le signe d'un état pré-SMD et ces patients devront faire l'objet d'un suivi attentif en répétant les examens afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

## **2. Diagnostic précoce d'hémopathie clonale**

Le diagnostic de SMD peut s'avérer plus difficile lorsque la dysplasie est modérée. On parle alors de cytopénie idiopathique de signification indéterminée (ou ICUS pour idiopathic cytopenia of undetermined significance). Certaines données suggèrent l'intérêt de rechercher le caractère clonal des cytopénies [135] retrouvé dans 40 % des cas dans la littérature . Le terme de cytopénie clonale de signification indéterminée (CCUS pour clonal cytopenia of undetermined significance) est alors utilisé. Ces nouvelles distinctions sont importantes car 25 % des ICUS vont développer un SMD ou une LAM et ce risque passe de 9 à 82 % à 5 ans en présence de mutations.

En pratique : le diagnostic de SMD en 2019 doit comprendre une analyse cytogénétique conventionnelle et de plus en plus souvent de la biologie moléculaire.

## **3. Diagnostic différentiel des SMD**

La difficulté du diagnostic réside souvent dans l'intrication de plusieurs pathologies, notamment chez le sujet âgé. Ainsi il convient de différencier les syndromes myélodysplasiques, affections préleucémiques, des dysmyélopoïèses secondaires, affections bénignes facilement accessibles à la thérapeutique ou à l'arrêt du toxique [136].

### **3.1- Les anémies par carence en folates ou en vitamine B12 :**

Les carences en folates sont fréquentes chez le sujet âgé. Elles sont essentiellement en rapport avec des carences d'apport (vieillard abandonné et dénutri, appareillage dentaire défectueux, déséquilibre alimentaire). Les anémies par carence en folates s'expriment souvent par une anémie macrocytaire

arégénérative. L'anémie est souvent modérée et la macrocytose ne dépasse que rarement  $110\mu^3$ . Il est vrai que la neutropénie ou la thrombopénie sont exceptionnelles. Toutefois, au niveau de l'hémogramme, rien ne distingue une anémie par carence en folates et une forme anémique pure (les plus fréquentes) d'une AR. Le myélogramme peut être parfois difficilement discriminatif dans la mesure où les carences en folates induisent aussi des troubles de la maturation des cellules médullaires, il est vrai largement prédominant sur le lignée rouge, plus rarement sur la lignée granuleuse mais pratiquement jamais sur la lignée mégacaryocytaire. Ces difficultés peuvent être levées par le dosage des folates sériques et érythrocytaires, sauf si le malade a été traité "à l'aveugle" antérieurement. C'est dire que toute anémie macrocytaire doit être explorée au moins par un myélogramme et par le dosage des folates et de la vitamine B12 avant d'être traitée.

Les anémies par carence sélective en vitamine B12 sont plus rares et correspondent essentiellement à un défaut d'absorption en rapport par exemple avec une gastrite antrale. Quant à la maladie de Biermer, elle est encore plus rare. De plus, sa présentation biologique est franche (très forte macrocytose supérieure à  $130\mu^3$ , anémie profonde, mégaloblastose médullaire, rubanisation des éléments granuleux). Elle ne représente généralement pas une difficulté diagnostique sauf si les signes biologiques ont été décapités par un traitement abusif prescrit sans preuve formelle.

### **3.2- Leucémies aiguës myéloïdes (LAM):**

Les LAM ne représentent généralement pas une difficulté majeure puisque, par définition, le taux de leucoblastes dépasse 20 %. Pour rendre encore plus floues les limites nosologiques entre LAM et SMD, il convient de rappeler que

des signes de myélodysplasie peuvent accompagner une authentique LAM au diagnostic : on parlera alors de LAM "avec signes de myélodysplasie" par opposition aux LAM de novo sans signe de SMD et aux LAM authentiquement « secondaires » (précédées d'une longue phase documentée de MDS). Toutefois, le diagnostic différentiel peut être rendu difficile dans le cas des LAM 6 (érythroleucémies aiguës) et les LAM 7 (LA mégacaryoblastiques). Dans le cas des LAM 6, il existe souvent associé au contingent de blastes, une érythroblastose majeure et dystrophique : cette présentation peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une AREB. Dans le cas des LAM 7, la difficulté tient à l'intense myélofibrose généralement associée à l'accumulation des mégacaryocytes dystrophiques ; cette myélofibrose rend souvent impossible une analyse cytologique précise (ponction blanche) ; la biopsie médullaire et la caractérisation phénotypique de la population blastique réalisée sur le matériel histologique (présence des marqueurs mégacaryocytaires CD41 et CD42) peuvent être alors utiles.

### **3.3- Aplasie médullaire idiopathique acquise :**

Dans les formes hypocellulaires, le diagnostic peut hésiter entre SMD et aplasie. De plus, certaines aplasies peuvent débiter par une anémie macrocytaire isolée avec une moelle modérément pauvre (non désertique) et dysplasique. Ce diagnostic est d'autant plus critique que les implications thérapeutiques sont totalement différentes, surtout chez le sujet jeune. La biopsie médullaire est certes absolument indispensable pour porter le diagnostic d'aplasie médullaire. Toutefois, dans certaines circonstances, cet examen ne permet pas de discriminer formellement SMD et aplasie.

### **3.4- Myélobiose primitive :**

Un certain de degré de myélobiose est habituel au cours des SMD. En fonction de l'intensité de celle-ci, le diagnostic différentiel avec une myélobiose primitive est de difficulté variable. Même après biopsie médullaire, les formes très fibreuses peuvent en imposer pour une myélobiose primitive (ou splénomégalie myéloïde chronique). Ce diagnostic est d'autant plus difficile à réaliser dans ces circonstances que l'analyse cytologique devient très aléatoire, voire impossible ainsi que les analyses cytogénétiques (ponction blanche).

### **3.5- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) :**

L'HPN présente également des contours nosologiques flous avec les SMD. En effet, la présentation hématologique est celle d'une pancytopenie à moelle riche et fréquemment une macrocytose. De plus, l'introduction massive des techniques de cytométrie en flux pour la caractérisation des clones HPN (déficit plus ou moins sélectif de l'expression de CD55/DAF et CD59/MIRL) a permis, entre autres pathologies, de mettre en évidence de tels déficits dans les SMD (et aussi dans les aplasies idiopathiques !). L'existence de " clones HPN " est donc sans doute une réalité dans les SMD. Dès lors, comment distinguer une authentique HPN et un SMD avec cellules HPN ? L'enjeu est important dans la mesure où le diagnostic d'HPN vraie implique des risques évolutifs spécifiques (infection et surtout thrombose). Cette difficulté peut être accrue par des présentations inaugurales communes aux deux affections thrombose profonde notamment). Dans cette démarche, on peut retenir en faveur de l'HPN vraie les éléments suivants : les crises douloureuses abdominales, la réticulocytose augmentée, les stigmates hémolytiques, la répétition des accidents thrombotiques, l'ensemble étant associé à un déficit sévère en CD55 et CD59.

### 3.6 Autres:

-Divers médicaments peuvent être responsables de dysérythropoïèse : isoniazide chloramphénicol, pyrazinamide, dapsonne, pénicillamine, et bien entendu la majorité des chimiothérapies antinéoplasiques. Mais le contexte clinique aidera à faire le diagnostic. Le problème le plus difficile est posé par les patients qui sont sous un traitement connu pour donner une dysmyélopoïèse (alkylants, azathioprine) et chez lesquels l'accentuation d'une cytopénie fait discuter une simple toxicité ou l'apparition d'un SMD vrai.

L'arrêt du traitement incriminé et la surveillance évolutive permettent de trancher. Les intoxications par le plomb et l'alcoolisme peuvent parfois donner un aspect médullaire proche [36].

Il convient également d'envisager d'autres diagnostics différentiels, en particulier :

– dans les carences en fer, les maladies inflammatoires ou infectieuses, la moelle peut avoir un aspect prêtant à confusion avec une anémie réfractaire, mais dans ces circonstances il n'y a guère d'indication au myélogramme et les anomalies régressent avec le traitement adapté [3] ;



---

## *Classification*

---



## V. Classification des SMD

### A. Classification FAB

La première vraie classification est celle du groupe Franco-Américano Britannique, dite FAB (Tableau 4). Apparue en 1976, et revue en 1982, elle a prédominé jusqu'au début des années 2000.

Elle définit 5 catégories en se basant sur l'évaluation de 3 critères (138,139) :

- la dysplasie médullaire,
- le pourcentage de blastes médullaires,
- le pourcentage de blastes dans le sang périphérique.

Catégorie	Dysplasie médullaire	Pourcentage de blastes médullaires	Pourcentage de blastes dans le sang
Anémie réfractaire (AR)	Erythrocytaire	<5	<1
Anémie réfractaire avec sidérobastes en couronne (ARS)	Erythrocytaire	<5	<1
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	2 ou 3 lignées	5-20	0-4
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T)	Habituellement 2 ou 3 lignées	21-30	≥5
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	Variable	<20	Monocytes > 1G/L

**Tableau IX :** Syndrome myélodysplasique ;Classification FAB (138)

Au fil du temps, cette classification a montré plusieurs limites dont voici quelques exemples (138):

- elle ne prend pas en compte la cytogénétique,
- certains patients atteints de SMD présentent des dysplasies sur plusieurs lignées tout en ayant un pourcentage de blastes médullaires inférieur à 5%,
- le pourcentage de blastes médullaires s'est révélé corrélé au pronostic alors que la classification FAB ne prend en compte que les seuils de 5 et 20%,
- plusieurs études ont montré que le pronostic ainsi que la réponse au traitement des patients atteints d'AREB-T étaient identiques à ceux atteints de LAM,

## **B. Classification OMS**

Le principe de la classification OMS (Tableau 5) est d'utiliser toutes les informations disponibles : morphologie, compte de blastes mais aussi clinique, génétique, immunophénotypage etc. Introduite en 2001, elle a été révisée en 2008 et c'est elle qui est utilisée à l'heure actuelle.

Pathologie	Dans le sang	Dans la moelle
<b>Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU) :</b>   Anémie réfractaire   Neutropénie réfractaire   Thrombopénie réfractaire	Monocytopénie ou bicytopénie <sup>1</sup>   Absence ou rares blastes (<1%) <sup>2</sup>	Dysplasie unilignée : ≥10% des cellules de la lignée sont dysplasiques   <5% de blastes   <15% des érythroblastes sont des sidéroblastes en couronne
<b>Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)</b>	Anémie   Pas de blastes	Dysplasie érythrocytaire isolée   <5% de blastes   ≥15% des érythroblastes sont des sidéroblastes en couronne
<b>Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)</b>	Cytopénie(s)   Absence ou rares blastes (<1%) <sup>2</sup>   Pas de corps d'Auer   Monocytes <1G/L	Dysplasie sur au moins 10% des cellules dans 2 ou 3 des lignées myéloïdes (neutrophiles et/ou érythroblastes et/ou mégacaryocytes)   <5% de blastes   Pas de corps d'Auer   +/- 15 % de sidéroblastes en couronne
<b>Anémie réfractaire avec excès de blastes – 1 (AREB-1)</b>	Cytopénie(s)   < 5% de blastes   Pas de corps d'Auer   Monocytes <1G/L	Dysplasie unilignée ou multilignée   5-9% de blastes   Pas de corps d'Auer
<b>Anémie réfractaire avec excès de blastes – 2 (AREB-2)</b>	Cytopénie(s)   5-19% de blastes   +/- corps d'Auer   Monocytes <1G/L	Dysplasie unilignée ou multilignée   10-19% de blastes   +/- corps d'Auer <sup>3</sup>
<b>Syndromes myélodysplasiques inclassables (SMD-I)</b>	Cytopénie(s)   ≤ 1% de blastes	Dysplasie évidente affectant moins de 10% des cellules d'une ou plusieurs lignées myéloïdes   Anomalie cytogénétique considérée comme évocatrice de SMD (cf. Tableau 1)   <5% de blastes
<b>Syndrome myélodysplasique associé à une del5q isolée</b>	Anémie   Nombre de plaquettes normal ou augmenté   Absence ou rares blastes (<1%)	Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec un noyau hypolobé   <5% de blastes   Del(5q) isolée   Pas de corps d'Auer
<p>1 : Des bicytopénies peuvent être parfois observées. Les pancytopénies doivent être considérées comme des SMD-I.</p> <p>2 : Si le pourcentage de myéloblastes médullaires est &lt;5%, mais que le pourcentage de myéloblastes sanguins est compris entre 2 et 4%, le diagnostic est celui d'une AREB-1. Les cas de CRDU et de CRDM avec 1% de myéloblastes sanguins doivent être considérés comme des SMD-I.</p> <p>3 : Les cas associant corps d'Auer, &lt;5% de myéloblastes sanguins et &lt;10% de blastes médullaires doivent être considérés comme des AREB-2.</p>		

**Tableau X :** Syndrome myélodysplasique ;Classification OMS (117)

La classification OMS a également introduit un nouveau groupe distinct de pathologies: les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques dits SMP/SMD. Toutes les maladies regroupées dans cet ensemble associent une composante proliférative portant principalement sur les globules blancs ou les plaquettes (mais sans chromosome Philadelphie ni réarrangement BCR-ABL) et

une composante dysplasique plus ou moins marquée, responsable d'une ou plusieurs cytopénies. La plus fréquente de ces pathologies est la LMMC qui était auparavant associée aux SMD, notamment dans la classification FAB (121).

Pathologie	Dans le sang	Dans la moelle
<b>Leucémie myélomonocytaire -1 (LMMC-1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Monocytes &gt;1G/L de façon persistante</li> <li>  Absence de transcrite BCR-ABL</li> <li>  &lt;5% de blastes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Absence de chromosome Philadelphie</li> <li>  Dysplasie sur au moins une des lignées myéloïdes*</li> <li>  &lt;10% de blastes</li> <li>  Absence de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB</li> </ul>
<b>Leucémie myélomonocytaire -2 (LMMC-2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Monocytes &gt;1G/L de façon persistante</li> <li>  Absence de transcrite BCR-ABL</li> <li>  &lt;20% de blastes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Absence de chromosome Philadelphie</li> <li>  Dysplasie sur au moins une des lignées myéloïdes*</li> <li>  10-19% de blastes ou blastes moins nombreux mais comportant des corps d'Auer</li> <li>  Absence de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB</li> </ul>
<b>Leucémie myéloïde chronique atypique (Très rare)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Leucocytes <math>\geq</math> 13 G/L avec prédominance de granuleux</li> <li>  Myélémie &gt; 10%</li> <li>  Dysgranulopoïèse</li> <li>  &lt; 10% de monocytes</li> <li>  Absence de transcrite BCR-ABL</li> <li>  &lt; 20% de blastes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Absence de chromosome Philadelphie</li> <li>  Hyperplasie granuleuse</li> <li>  Dysplasie granuleuse +/- autre(s) lignée(s)</li> <li>  &lt;20% de blastes</li> <li>  Absence de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB</li> </ul>
<b>Leucémie myélomonocytaire juvénile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Monocytes &gt;1G/L de façon persistante</li> <li>  Absence de transcrite BCR-ABL</li> <li>  &lt;20% de blastes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Absence de chromosome Philadelphie</li> <li>  Dysplasie sur au moins une des lignées myéloïdes</li> <li>  &lt;20% de blastes</li> </ul>
<b>SMP/SMD inclassables</b>	Association de caractères myélodysplasiques et myéloprolifératifs sans réunir les critères des autres pathologies sus-mentionnées	
*En l'absence de signes significatifs de myélodysplasie, le diagnostic de LMMC peut être posé si on retrouve soit une anomalie cytogénétique ou moléculaire clonale acquise, soit une monocytose persistante depuis au moins 3 mois après en avoir éliminé les autres causes potentielles.		

**Tableau XI :** Syndrome myélodysplasique ;Classification OMS (117,121)

## C. Classification des syndromes myélodysplasiques révisés en 2016

Un SMD se définit par la présence d'une dysplasie significative, représentant au moins 10 % des cellules d'une lignée. On parle d'atteinte unilignée ou multilignée (si 2 ou 3 lignées sont touchées). Le seuil de 20 % de blastes médullaires est retenu pour différencier les SMD avec excès de blastes (5–19 % de blastes) des LAM. Les SMD sont classées selon les critères OMS 2008, révisés en 2016 [140] (Tableau 1). Ces critères distinguent également une sous-population de SMD avec sidéroblastes, révélés par la coloration de Perls. La présence de sidéroblastes en couronne est pathologique lorsqu'elle représente au moins 15 % des cellules. Ce seuil est abaissé à 5 % en cas de mutation de SF3B1 associée. Des sidéroblastes de type III peuvent se rencontrer en nombre en général peu élevé au cours d'anémies sidéroblastiques secondaires (déficit en cuivre, zinc, alcoolisme, azathioprine, etc.) [141,142].

**Tableau XII :** Classification des syndromes myélodysplasiques selon Arber et al. [140].

Nom	Lignée(s) dysplasique(s)	Cytopénies	Sidéroblastes en couronne	Blastes médullaires (BM) et sanguins (BS)	Caryotype conventionnel
SMD avec atteinte unilignée	1	1 ou 2	< 15 % / < 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte multilignée	2 ou 3	1–3	< 15 % / < 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte unilignée et sidéroblastes en Couronne	1	1 ou 2	> 15 % / > 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec atteinte multilignée et sidéroblastes en couronne	2 ou 3	1–3	> 15 % / > 5 %	BM < 5 % BS < 1 %	Tous sauf del 5q
SMD avec del 5q isolée	1–3	1–2	Aucun	BM < 5 % BS < 1 %	Del 5q isolée ou associée à 1 anomalie excepté-7 ou del7q
SMD avec excès de blastes-1	0–3	1–3	Aucun	BM 5-9 % BS 2-4 %	Toutes les anomalies
SMD avec excès de blastes-2	0–3	1–3	Aucun	BM 10-19 % BS 5-19 %	Toutes les anomalies
SMD inclassés	Anomalie cytogénétique isolée, atteinte unilignée avec pancytopenie				

SMD : syndrome myélodysplasique ; del5q : délétion du bras long du chromosome 5.



---

## *Evolution et pronostic*

---



## **VI. Evolution et pronostic**

### **A. Evolution**

#### **a-Progression de l'insuffisance médullaire :**

Dans la majorité des cas, l'évolution est dominée par l'aggravation du syndrome d'insuffisance médullaire et en particulier du syndrome anémique. Celui-ci domine souvent l'aggravation de la neutropénie et de la thrombopénie. Il expose rapidement le malade aux complications des polytransfusés (transfusions inefficaces, hémochromatose) bien que cette problématique ait été bouleversée par l'introduction des chélateurs du fer de dernière génération (ex : Exjade). Plus rarement, le malade est exposé aux risques infectieux de la neutropénie et aux risques hémorragiques de la thrombopénie. Le risque aplasique est surtout net dans les AREB.

#### **b- Risque leucémique:**

Le risque de transformation leucémique est également fonction du type de SMD. Rare dans les ARSIA, il est fréquent dans les AREB (surtout AREB-2). Les anomalies cytogénétiques sont hautement prédictives de la transformation. La transformation leucémique se manifeste par une aggravation rapide de l'insuffisance médullaire (surtout la thrombopénie) et/ou l'apparition d'un syndrome tumoral (splénomégalie, douleurs osseuses). Dans la mesure où ces malades expriment souvent des anomalies cytogénétiques dites défavorables (anomalie du chromosome 7, caryotype complexe), ces formes de leucémies cumulent le plus souvent tous les facteurs de mauvais pronostic identifiés dans les LAM sans compter les co-morbidités associées à l'âge. Le taux de réponse est de fait significativement plus faible que la population standard (de l'ordre de 30-40% contre 65-75%). Les chances de guérison sont faibles (moins de 20%).

### **3- Décès par causes associés:**

L'âge souvent avancé fait que le décès peut survenir de causes associées: 50% des décès des sujets de plus de 80 ans porteurs de SMD sont en rapport avec des causes extra-hématologiques.

## **B. Stratification du risque et détermination du pronostic**

### **a. Scores de pronostic**

Du fait de l'hétérogénéité des SMD l'espérance de vie des patients peut varier de quelques mois à des décennies. Les classifications permettent de définir des groupes de pathologies avec des caractères communs mais il est nécessaire de leur adjoindre une évaluation complémentaire du pronostic pour adapter au mieux la prise en charge.

#### **1. Score IPSS (International Pronostic Scoring System)**

Apparu en 1997 le score IPSS est resté longtemps le score de référence. Il est d'ailleurs encore utilisé aujourd'hui en pratique courante pour le choix des traitements, malgré ses limites. Il permet de définir 4 catégories de risques (Tableau 9) : faible, intermédiaire 1, intermédiaire 2 et élevé en se basant sur l'évaluation de 3 paramètres (Tableau 8) :

- le nombre de cytopénies,
- le pourcentage de blastes médullaires,
- la cytogénétique (Tableau 7).

Catégorie	Favorable	Intermédiaire	Défavorable
Anomalies cytogénétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Normal</li> <li>  Délétion :-Y</li> <li>  Délétion :Del(5q)</li> <li>  Délétion :Del(20q)</li> </ul>	Autres anomalies	<ul style="list-style-type: none"> <li>  Anomalies du chromosome 7</li> <li>  Caryotype complexe (≥3 anomalies)</li> </ul>

**Tableau XIII** :Classification des anomalies génétiques pour le calcul du score IPSS (117)

Points	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes médullaires	<5%	5-10%		11-19%	20-30%
Caryotype	Favorable	Intermédiaire	Défavorable		
Cytopénie(s)*	0 ou 1	2 ou 3			
*Hémoglobine<10g/dL, Polynucléaires neutrophiles<1,8G/L, Plaquettes<100G/L					

**Tableau XIV** :Calcul du score IPSS (117,143)

Groupe de Risque	Score IPSS	Médiane de survie (années)
Faible	0 point	5,7
Intermédiaire 1	0,5 à 1 point	3,5
Intermédiaire 2	1,5 à 2 points	1,1
Elevé	≥ 2,5 points	0,2

**Tableau XV** : Groupes de risque issus du score IPSS et médiane de survie (144,145)

Bien qu'étant encore très utilisé, le score IPSS présente quelques défauts (121,146) :

- il n'est utilisable qu'au diagnostic et pour les patients présentant un SMD primaire non encore traité,
- les SMD présentant plus de 20% de blastes médullaires sont désormais classés dans la catégorie des LAM ce qui rend son usage un peu désuet,
- il ne prend pas en compte la profondeur des cytopénies et notamment les besoins transfusionnels.

Pour toutes ces raisons, d'autres scores ont été proposés par plusieurs équipes.

## 2. Score WPSS (WHO-based Pronostic Scoring System)

Le score WPSS (Tableau 11) est lui aussi basé sur l'évaluation de 3 paramètres (Tableau 10) mais avec quelques différences par rapport à l'IPSS :

- le pourcentage de blastes est remplacé par le type de SMD selon la classification OMS, ce qui permet une stratification plus fine. En effet celle-ci prend en compte, outre le nombre de blastes, l'importance des dysplasies ;
- une plus grande importance est donnée à la cytogénétique ;
- il intègre la dépendance transfusionnelle qui reflète mieux l'importance des cytopénies.

Points	0	1	2	3
Catégorie OMS	CRDU, ARS, Syndrome 5q-	CRDM	AREB-1	AREB-2
Caryotype <sup>1</sup>	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	
Besoins transfusionnels en Globules rouges <sup>2</sup>	Non	Oui		
<sup>1</sup> Pour le caryotype ce sont les mêmes critères que ceux du score IPSS <sup>2</sup> Au moins un culot globulaire toutes les huit semaines pendant 4 mois.				

**Tableau XVI :** Calcul du score WPSS (143)

Groupe de Risque	Score WPSS	Médiane de survie (années)
Très faible	0 point	> 10
Faible	1 point	8 - 9
Intermédiaire	2 points	4,5 - 5,5
Elevé	3 - 4 points	1,8 - 2,5
Très élevé	5 - 6 points	0,5 - 1

**Tableau XVII :** Groupes de risque issus du score WPSS et médiane de survie (145)

### 3. Score IPSS-R (Score IPSS Révisé)

Un nouveau score de référence (Tableau 13 et Tableau 14) a été publié en 2012 par Greenbergen *et al.* (147). Il présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ tout comme le score IPSS il n'est utilisable qu'au diagnostic et pour les patients présentant un SMD primaire non encore traité,
- ❖ il prend en compte un plus grand nombre d'anomalies cytogénétiques et permet donc de mieux stratifier le risque qui leur est associé (Tableau 12),
- ❖ à la différence du score IPSS, il comprend la profondeur des cytopénies, définies sur des critères biologiques et non cliniques comme dans le cas du score WPSS,
- ❖ il intègre le taux de blastes à partir de 2%, ce qui peut apparaître peu pertinent compte tenu de l'incertitude de mesure associée à l'évaluation du nombre de blastes par le cytologiste pour les valeurs inférieures à 5%,
- ❖ il définit 2 sous-groupes supplémentaires aux extrémités : très bon pronostic et très mauvais pronostic.

Catégorie	Très bon	Bon	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvaise
<b>Anomalies cytogénétiques</b>	-Y Del(11q)	Normal Del(5q) Del(12p) Del(20q) 2 anomalies incluant la del(5q)	Del (7q) Trisomie 8 Trisomie 19 Autres anomalies isolées ou 2 clones indépendants	-7 Inv(3), t(3q), del(3q) Anomalie double incluant -7/del(7q) Complexe : 3 anomalies	Complexe > 3 anomalies

**Tableau XVIII :** Classification des anomalies génétiques pour le calcul du score IPSS-R (147)

Points	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Cytogénétique</b>	Très bon		Bon		Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
<b>%<sup>age</sup> de blastes médullaires</b>	≤ 2%		>2%-<5%		5-10%	>10%	
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	≥10		≥8-<10	<8			
<b>Plaquettes (G/L)</b>	≥100	≥50-<100	<50				
<b>PNN (G/L)</b>	≥0,8	<0,8					

**Tableau XIX** : Calcul du score IPSS-R (143,147)

Groupe de Risque	Score IPSS-R	Médiane de survie (années)
Très faible	≤ 1,5 point	8,8
Faible	2 - 3 points	5,3
Intermédiaire	3,5 – 4,5 points	3,0
Elevé	5 - 6 points	1,6
Très élevé	> 6 points	0,8

**Tableau XX** :Groupes de risque issus du score IPSS-R et médiane de survie (147)

#### 4. Autres scores

D'autres scores, moins utilisés, ont également été développés tels que le MD Anderson Lower-Risk Prognostic Scoring System (LR-PSS) ou le MD Anderson Comprehensive Scoring System (MDA-CSS) (145). Ils ne seront pas développés ici.

## **b. Importance des co-morbidités**

Les SMD affectent principalement des sujets âgés qui présentent une ou plusieurs co-morbidités qui peuvent influencer le pronostic indépendamment des facteurs liés à la maladie. Ces dernières années, différents scores associant données hématologiques et facteurs liés au patient (co-morbidités, fragilité) ont été développés [149]. Nous avons repris les données de 129 patients âgés de plus de 75 ans et traités par AZA pour un SMD-HR (45 patients) ou une LAM < 30% de blastes (33 patients) ou > 30 % (51 patients) et montré que l'âge et les co-morbidités constituent dans cette population un facteur pronostique [150]. Cependant pour les sujets les plus âgés, l'apport d'une évaluation gériatrique standardisée devrait permettre d'apprécier plus finement les facteurs prédictifs de survie et/ou de tolérance aux traitements. Un essai multicentrique est actuellement en cours en France chez les patients ayant un SMD-HR âgés de plus de 70 ans afin de déterminer quels paramètres sont capables de prédire la survie globale et pourraient aider le clinicien à repérer les patients auxquels le traitement va être bénéfique (étude PREDICTOR).



---

## *Attitude thérapeutique*

---



## **VII. Attitude thérapeutique**

Du fait de la diversité des pathologies et des pronostics, il ne peut être envisagé, à l'heure actuelle, une approche thérapeutique unique vis-à-vis des SMD. En effet comme le montre une étude de Malcovati *et al.* (150), les patients de plus de 70 ans atteints de formes de bas grade telles que les anémies réfractaires ou les syndromes 5q- ne présentent pas de réduction significative de leur espérance de vie par rapport à la population générale. Dans ces situations les traitements vont donc avoir comme principal objectif de maintenir la qualité de vie. A l'inverse, chez les sujets jeunes et/ou atteints de formes de haut grade, il faudra opter pour une approche curative.

### **A. Traitement des SMD-LR**

#### **a. Agents stimulants l'érythropoïèse**

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

L'érythropoïétine (EPO) est le traitement de première intention pour les patients porteurs de SMD-LR avec une anémie significative ( $< 10$  g/dL et/ou dépendant des transfusions). Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) améliorent la survie chez les répondeurs. Le taux de réponse varie entre 30 et 75% avec une durée médiane de réponse de 24 mois [151,152]. Leur introduction précoce semble retarder l'apparition des transfusions. Il existe un protocole thérapeutique temporaire pour les 3 EPO et une extension d'autorisation de mise sur le marché pour l'époïétine alpha.

Le dosage de l'EPO sérique (s)EPO est un marqueur prédictif de réponse aux ASE. Un sEPO < 100 UI/L est associé à un taux de réponse supérieur à 70% alors qu'un taux > 500 UI/L est associé à un taux de réponse < 10 % [153]. En cas d'inefficacité initiale, une association avec un facteur de croissance granulocytaire peut être proposée (GCSF) à faible dose, ce médicament ayant démontré in vitro une action synergique sur l'érythropoïèse et permettant d'obtenir 10 à 20 % de réponses supplémentaires.

En pratique : l'EPO sera débutée en cas d'anémie < 10 g/dL et si le taux de sEPO est < 500 UI/L. La dose d'époïétine alpha ou beta se situe entre 20 000 et 80 000 UI par semaine par voie sous-cutanée, à adapter selon le poids et la réponse observée avec un délai habituel d'environ 8 semaines. Pour la darbépoétine, la dose habituelle de départ est de 150 µg par semaine, avec la possibilité d'augmenter à 300 µg par semaine, l'avantage de cette molécule étant de disposer d'un stylo auto-injectable qui permet aux patients d'être autonomes. Dans tous les cas le but est un taux d'hémoglobine compris entre 10,5 et 12 g/dL. En cas de bonne réponse, la dose minimale efficace sera recherchée. À 12 semaines, le traitement doit être interrompu s'il n'est pas efficace. En dehors des effets indésirables en lien avec une réponse thérapeutique excessive (hypertension par exemple) il faut garder en mémoire le risque d'érythroblastopénie par l'apparition d'auto-anticorps anti-EPO (événement particulièrement rare). En cas de perte de réponse, il faudra penser à rechercher une carence en fer associée parfois visible uniquement sur la réduction du VGM.

## **b. Lenalidomide**

Chez les patients qui présentent une délétion isolée du bras long du chromosome 5 (del5q) le lenalidomide a l'AMM lorsque les patients sont dépendants des transfusions et lorsque les autres options thérapeutiques (en particulier l'EPO) sont insuffisantes ou inappropriées. Il permet de restaurer la lignée érythroïde, avec un taux de réponse obtenu dans 65–70 % et de rémission cytogénétique dans 30–40 % des cas, grâce à une action ciblée sur le clone porteur de la délétion 5q. La durée médiane de réponse est de l'ordre de deux ans [154]. Il est important de surveiller chez ces patients la survenue d'une mutation de TP 53 qui, si elle est durable, est de mauvais pronostic et doit faire considérer le SMD comme de haut risque.

Chez les patients ne présentant pas de del5q, le taux de réponse est moindre mais reste intéressant chez les patients en échec auto-immunes dans le cadre d'un essai du GFM en cours (AZA- SAID) .

Des ASE ayant un rythme transfusionnel élevé [155]. Il semble que l'association lenalidomide + EPO permette dans ce cas de doubler le pourcentage d'indépendance transfusionnelle (IT), y compris chez des patients résistants à l'EPO seule [155]. En pratique : le lenalidomide est utilisé à la posologie initiale de 10 mg/j pendant 21 jours par mois. Le principal effet secondaire est la survenue de cytopénies (neutropénie, thrombopénie) qui peuvent être très profondes le premier mois de traitement et nécessitent une surveillance rapprochée de l'hémogramme. Elles peuvent amener à utiliser du GCSF en cas de neutropénie sévère  $< 1\text{G/L}$ , voire dans certains cas conduire à l'interruption et à une adaptation de la posologie (neutropénie  $< 0,5$  ou plaquettes  $< 25\text{G/L}$ ). La réponse s'observe en 4 à 6 semaines et le traitement est

poursuivi tant qu'il est efficace. Le risque thrombotique est peu élevé et ne nécessite pas systématiquement de prophylaxie (à discuter en fonction des facteurs de risque).

### **c. Agonistes du récepteur de la thrombopoïétine**

Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (ARTPO) ont l'AMM au cours de la thrombopénie immunologique et de l'aplasie médullaire. Leur utilisation dans les SMD-LR avec thrombopénie a été évaluée dans plusieurs études [156,157]. Les premiers travaux concernant le romiplostim avaient fait émerger une alerte concernant le risque de transformation leucémique et l'apparition de myélofibrose, ayant amené à un arrêt de l'évaluation de cette molécule [158]. Des données plus récentes (suivi à 5 ans) sont rassurantes avec un taux de réponse de 57 % et l'absence de sur-risque de LAM [159]. D'autres études ont évalué l'intérêt de l'eltrombopag, montrant des taux de réponse similaires et la diminution des manifestations hémorragiques sans promouvoir l'expansion de clones. En pratique : l'utilisation d'un ARTPO dans les SMD-LR doit être discutée en cas de thrombopénie symptomatique, en tenant compte des facteurs de risques thrombotiques et après validation en RCP. Il paraît indispensable de se limiter aux patients ayant une blastose médullaire < 5 %.

#### 6.2.4. Les facteurs de croissance granulocytaire

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

### **d. L'azacitidine**

À la différence de l'autorisation européenne, l'azacitidine (AZA) est également indiquée dans les SMD-LR aux États-Unis. Les différentes études

publiées montrent un intérêt chez des patients dépendants des transfusions et en échec des autres traitements (ASE, lenalidomide) [160]. Une étude française du GFM sur 93 patients avec l'AZA n'a toutefois constaté de réponse érythroïde significative que dans 20 % des cas environ. Rappelons par ailleurs que la décitabine, autre agent hypométhylant (HMA), n'a pas d'AMM en Europe dans les SMD.

En pratique : l'AZA n'est actuellement pas indiquée en France dans les SMD-LR mais peut être discutée en cas d'impasse thérapeutique chez les patients dépendants des transfusions ou thrombopéniques ou encore lors d'association à des manifestations auto-immunes dans le cadre d'un essai du GFM en cours (AZA-SAID).

#### **e. Autres approches thérapeutiques**

Dans le cadre d'une thrombopénie, le danazol, un androgène permet une réponse dans environ 30 % des cas avec les précautions d'utilisation habituelles (éliminer un carcinome prostatique et surveiller le bilan hépatique régulièrement). La posologie est de 600 mg/j au maximum, à adapter à la réponse et à la tolérance [161]. Certains SMD en particulier des formes hypoplasiques ont des mécanismes physiopathologiques qui se rapprochent de l'aplasie médullaire et peuvent tirer bénéfice de traitements immunosuppresseurs comme le sérum anti-lymphocytaire et la ciclosporine avec, dans des formes très sélectionnées des taux de réponse globale de presque 50 % et une IT dans 30 % [162].

## **f. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'ASCT ne constitue habituellement pas un traitement des SMD- LR. Cependant, des données récentes suggèrent un effet bénéfique sur la survie globale de l'ASCT dans des formes qui comportent certains facteurs de gravité et ne répondent pas aux traitements analysés plus haut [163].

En pratique : l'ASCT doit être discutée en centre expert chez des patients jeunes en échec des autres thérapeutiques, une étude du GFM est en cours.

## **g. Luspatercept (ACE-536)**

Parmi les nouvelles approches thérapeutiques ayant été évaluées récemment, l'inhibition du TGF- $\beta$  semble la plus prometteuse dans les SMD-LR. En effet, une des causes de l'inhibition de l'érythropoïèse est l'augmentation de la concentration des ligands de la super famille des TGF- $\beta$  et parmi ceux-ci le GDF11 et l'activine B, régulateurs négatifs des stades tardifs de l'érythropoïèse. Le luspatercept est décrit comme un « piège » de ces ligands ce qui aboutit à inhiber cette régulation négative. Initialement évalué dans la thalassémie avec des résultats très intéressants, il a par la suite été étudié chez des patients SMD-LR dépendant des transfusions en échec d'EPO, avec des résultats positifs, notamment chez les patients présentant des sidéroblastes en couronne et/ou une mutation de *SF3B1*. Les résultats d'un essai de phase III dans cette population viennent d'être communiqués à l'ASH 2018 avec l'obtention d'une IT de 8 semaines chez 37,9 % des patients [164].

De nouveaux essais vont débiter avec cette molécule en 1e ligne en comparaison

A EPO.

En pratique : le luspatercept n'est pas disponible pour le moment en France et nous sommes en attente de son AMM.

## **h. Soins de supports**

### **1. Transfusions.**

Les transfusions chroniques érythrocytaires (plus rarement plaquettaires) restent très souvent employées, après échec des ASE. Selon la HAS et l'ANSM, au-dessous de 8 g/dL d'hémoglobine, il est recommandé de transfuser parfois à un taux supérieur en présence de co-morbidités ou de retentissement clinique.

L'anémie chronique et le traitement transfusionnel érythrocytaire comportent toutefois de nombreux inconvénients : surcharge martiale, fatigue, diminution de la qualité de vie, majoration des complications cardiovasculaires, accidents transfusionnels (hémolyse, surcharge cardiaque chez le sujet âgé).

### **2. Chélation.**

L'effet délétère de l'accumulation tissulaire de fer est bien connu dans les hémoglobinopathies constitutionnelles. Les données sont moins importantes dans les SMD mais des complications comme la cirrhose ou surtout une insuffisance cardiaque sont décrits [165]. Le taux de surcharge en fer à partir duquel ces complications peuvent survenir est discuté.

Si une surcharge asymptomatique hépatique semble survenir dès la transfusion cumulée de 20 CGR, une surcharge cardiaque significative semble n'apparaître généralement qu'après transfusion de 50 CGR au moins. L'IRM cardiaque est un bon examen pour détecter cette surcharge cardiaque, qui vient s'ajouter à la surveillance de la ferritinémie.

Une situation particulière est celle des patients potentiellement candidats à une allogreffe, chez qui une surcharge en fer même assez modérée (ferritinémie supérieure à 1000 ng/mL) paraît associée à une surmortalité post greffe. Chez ces patients (c'est-à-dire a priori tous les SMD-LR régulièrement transfusés âgés de moins de 70 ans et sans contre-indication évidente à la greffe), une chélation du fer doit être entreprise dès ce taux. Pour les autres patients régulièrement transfusés, le taux devant déclencher le début de la chélation est plus discuté. Certaines études suggèrent que la chélation pourrait améliorer la survie, mais elles ne sont pas randomisées [166–168]. Alors que la chélation est indiscutable chez les patients ayant un projet d'allogreffe de moelle osseuse ou les sujets jeunes dépendants des transfusions, le bénéfice exact de celle-ci chez les sujets âgés ayant des co-morbidités reste à préciser et son indication sera discutée au cas par cas.

Deux médicaments sont disponibles en France, le deferasirox et la déféroxamine, mais ce dernier est très peu utilisé car il nécessite la voie sous-cutanée prolongée, 8 à 10 heures par jour. Il n'est guère utilisé que s'il existe une insuffisance rénale contre indiquant l'emploi du deferasirox. Le deferasirox est administré par voie orale. La posologie habituelle est de 14 mg/kg/j mais peut être augmentée selon le rythme transfusionnel. Des troubles digestifs sont fréquents (plus de 50 % des patients, surtout à type de diarrhée dans 30 % des cas) mais l'arrivée récente d'une nouvelle formulation (comprimés pelliculés) devrait améliorer la tolérance de ce médicament [169].

En pratique :

la chélation martiale doit être envisagée précocement, dès 20 culots érythrocytaire transfusés et/ou un taux de ferritine > 1000 ng/mL, chez des

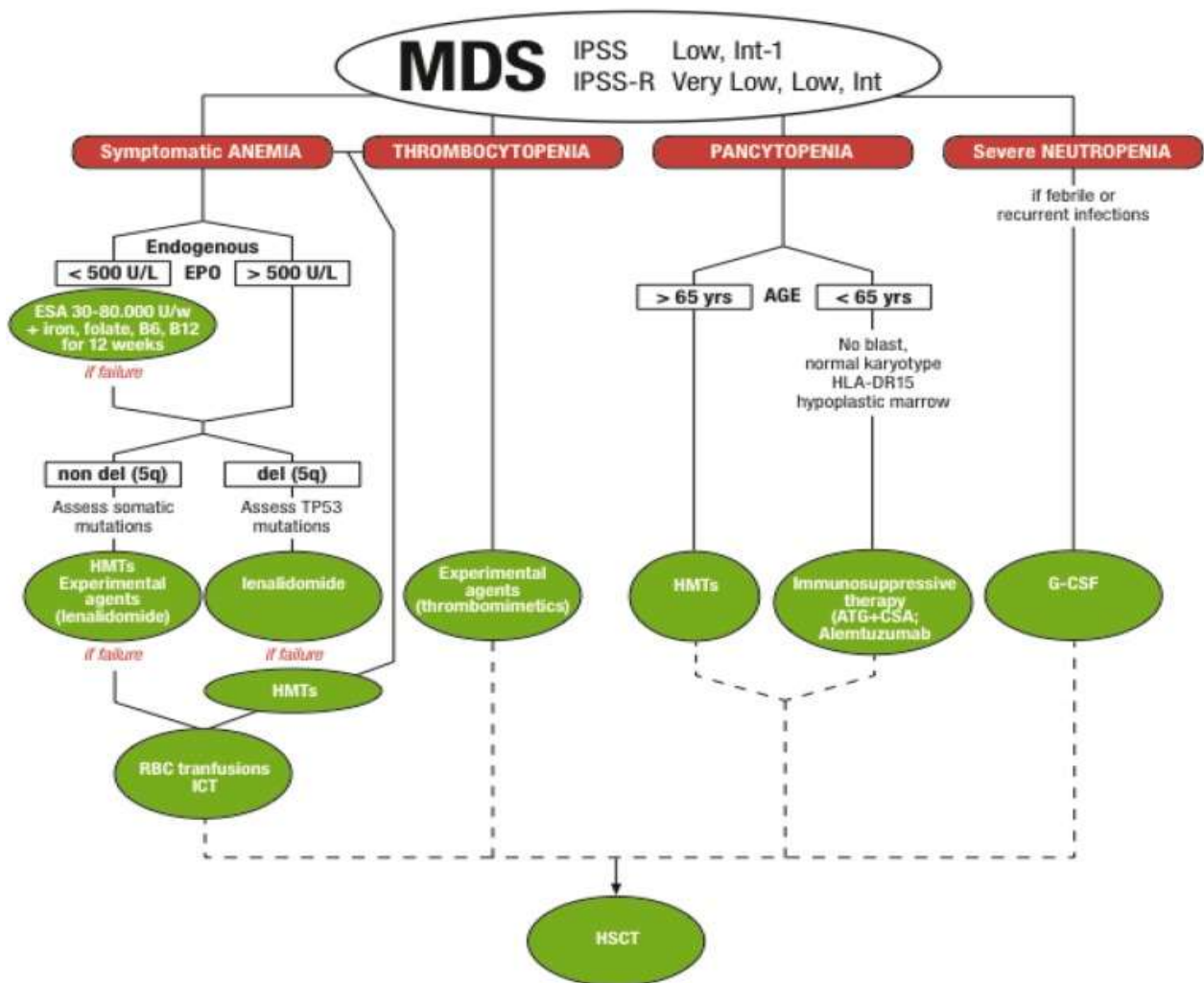
patients potentiellement candidats à une allogreffe si leur SMD s'aggravait. Le moment de son début est plus discuté dans les autres cas.

Sous deferasirox (généralement prescrit), il est nécessaire de surveiller initialement :

- ✓ les fonctions rénales et hépatiques ; au départ à un rythme hebdomadaire.
- ✓ La réalisation annuelle d'un fond d'oeil et d'un audiogramme est recommandée en raison des risques de rétinopathie, d'opacification du cristallin ou de baisse de l'audition sous ces traitements.

### **3. Prophylaxie anti-infectieuse.**

Le risque infectieux et sa gravité varient selon le type de SMD, le traitement et le terrain du patient. La neutropénie est le principal facteur de risque de complications infectieuses, exposant principalement le patient à des infections bactériennes (bacilles gram négatif, staphylocoques, etc.) et fongiques invasives (aspergillose pulmonaire, mucormycose). En pratique, il n'existe pas de données sur l'intérêt d'une anti-bioprofylaxie au long cours, d'autant plus que l'on prend le risque de favoriser l'émergence de résistance. Par contre, il peut se discuter l'instauration d'une prophylaxie antifongique primaire (neutropénie chronique sévère, corticothérapie ou autre traitement immunosuppresseur) ou secondaire (après une infection fongique invasive) par posaconazole 300 mg/j [170]. Il est par ailleurs souvent recommandé, chez les patients très neutropéniques, de disposer à domicile d'une association amoxicilline acide clavulanique et fluoroquinolone à débiter au moindre épisode fébrile, même si cette association n'a pas été validée prospectivement.



**Figure 23** algorithme de prise en charge des SMD-LR

HMTs, hypomethylating agents; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; ICT, iron chelation therapy; ATG, antithymocyte globulins; CSA, cyclosporine; ESAs, erythropoietic-stimulating agents; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor. (171)

## **B. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques de haut risque :**

### **a. Azacitidine**

Alors que la chimiothérapie intensive avait montré de mauvais résultats sur la survie globale, les HMA sont devenus le traitement de référence des SMD-HR (IPSS 1,5 ou IPSS-R > 4,5). Leur mécanisme d'action supposé est de permettre la réexpression de certains gènes suppresseurs de tumeur dont le promoteur hyperméthylé est inactivé. L'essai de phase III, ayant conduit à l'AMM de l'AZA en Europe pour les SMD-HR (et leucémies aiguës entre 20 et 30 % de blastes), a démontré un bénéfice médian en survie de 9,4 mois dans le bras AZA comparativement au traitement conventionnel [172]. Le bénéfice est essentiellement en lien avec l'amélioration des cytopénies et la bonne tolérance de cette molécule chez les sujets âgés, car l'effet sur l'histoire naturelle de la maladie n'est que partiel en retardant la survenue de la transformation. En effet le taux de rémission complète (disparition des blastes) est de 10 % alors qu'une indépendance transfusionnelle est obtenue dans presque 50 % des cas. La réponse est obtenue en médiane après 4 cycles de traitement pendant lesquels on peut observer une aggravation initiale des cytopénies, nécessitant des soins de support.

En pratique : l'AZA est utilisée pour le traitement des SMD- HR à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup>/j, 7 jours tous les 28 jours par voie sous-cutanée (schéma thérapeutique particulièrement adapté à l'ambulatoire, l'hospitalisation de jour, voire l'hospitalisation à domicile). L'évaluation de l'efficacité du traitement se fait après 6 cycles. Les principaux effets secondaires sont une hémato-toxicité initiale, pouvant majorer le recours transfusionnel et s'associer à

des infections pouvant conduire à des hospitalisations. La constipation (liée à l'utilisation des anti émétiques, car l'AZA est plutôt responsable de diarrhée) est fréquente et parfois sévère et nécessite une prévention systématique. Des rougeurs aux points d'injections sont fréquentes. En cas de toxicité excessive peut se discuter une adaptation du schéma posologique (cycle de 5 jours, espacement des cycles, diminution de la posologie, recours au G-cSF).

La coordination entre les professionnels de santé est un enjeu important de la prise en charge des patients âgés co-morbides. La pluridisciplinarité (oncologues, gériatres, internistes, pharmaciens, médecins généralistes) est une caractéristique du parcours de soins de ces patients.

### **b. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

L'ASCT est le seul traitement curatif des SMD-HR, généralement proposé jusqu'à l'âge de 70 ans environ en l'absence de co-morbidités significatives. Ses résultats s'améliorent au fil des années, grâce notamment à l'utilisation des conditionnements atténués et au meilleur traitement des complications post-greffe. De plus en plus de patients peuvent être allogreffés grâce à des donneurs alternatifs (y compris haploidentiques) [173,174].

### **c. Facteurs pronostiques de réponse et de survie aux agents hypométhylants**

À ce jour, le seul agent hypométhylant ayant l'AMM en Europe est l'azacitidine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant sept jours pour un minimum de six cycles [175]. Dans l'ATU franc, aise d'azacitidine ayant précédé l'obtention d'une AMM [176], 282 patients avec un SMD de haut risque (intermédiaire 2 et risque élevé selon IPSS) avaient rec, u au moins un

cycle d'azacitidine. Les facteurs pronostiques défavorables de réponse à l'azacitidine retrouvés dans cette étude étaient un traitement antérieur par aracytine faible dose, un caryotype anormal et un pourcentage de blastes médullaires supérieur à 15 %. Cette étude a permis d'identifier comme facteurs prédictifs de la survie à l'azacitidine un *performance status* supérieur ou égal à 2, un caryotype de pronostic intermédiaire ou défavorable, l'importance de la dépendance transfusionnelle en globules rouges et la présence de blastes circulants. Ces quatre paramètres ont permis d'élaborer un score pronostique de survie sous azacitidine permettant de définir trois sous-groupes de patients avec une différence significative en survie médiane (non atteinte vs 15,0 mois vs 6,1 mois). Ce score intègre des données clinicobiologiques et de réponse au traitement mais n'intègre aucun marqueur génétique, ces marqueurs étant encore en cours de validation. Les marqueurs biologiques « épigénétiques » possibles de réponse ou de survie sous azacitidine, comme méthylation du promoteur du gène *CDKN2B* [177], le profil de méthylation de dix gènes proposés par Shen et al. [178], l'expression de mir-29b [179], se sont avérés difficiles à reproduire. La corrélation entre mutations de TET2, des gènes polycomb *EZH2* et *ASXL1* [180] et *DNMT3A* [181], qui sont plus faciles à analyser de façon reproductible et une meilleure réponse à l'AZA doit cependant être confirmée. Des recherches sont actuellement en cours en utilisant des techniques d'analyse pan-génomique pour identifier des profils ou des anomalies génétiques prédictifs de la réponse à l'azacitidine [182].

## **C.Evaluation de la réponse au traitement :**

*Il est indispensable d'utiliser ceux de l' IWG version 2006 qui définissent ; a coté des réponses classiques de la remission complète et partielle (y compris cytogénétique) ; «l'amélioration hématologique »( hematological improvement HI) Sur chacune des lignée myéloïdes (tableau 5), et qui prend aussi en compte l'amélioration de la qualité de vie mesurée par des tests maintenant couramment utilisés (FACT- AN, QLQC30...).*

Cette prise en compte de «l'amélioration hématologique » semble importante car des travaux suggerent que l azacitidine puisse améliorer la survie des patients obtenant une amélioration hématologique en absence de rémission partielle RP ou rémission complète RC.

**Tableau XXI : Comparaison des systèmes d'évaluation de réponse IWG 2000 et IWG 2006 (106)**

Type de réponse	Evaluation IWG 2000	Evaluation IWG 2006
Rémission complète	Blastes médullaires < 5% Morphologie des blastes OK PNN > 1 G/L, Plt > 100 G/L Pas de signes de DMP	Blastes médullaires < 5% Morphologie des blastes OK Signes de DMP à préciser PNN > 1 G/L, Plt >100 G/L
Rémission complète avec cytopénies persistantes	Blastes médullaires >5% mais diminution > 50% PNN > 1 G/L, Plt > 20 G/L	Idem
Rémission partielle	Blastes médullaires > 5% mais diminution > 50% PNN > 1 G/L, Plt >100 G/L	Idem
Rémission médullaire	NON APPLICABLE	Blastes médullaires <5%et plus de 50% de diminution ± Réponse périphérique
Réponse érythroïde mineure	Augmentation Hb > 1 g/dl Diminution de 50% des besoins transfusionnels	NON APPLICABLE
Réponse érythroïde (appelée majeure dans IWG 2000)	Augmentation HB>2 g/dl Indépendance transfusionnelle	Augmentation Hb >1,5 g/dl Diminution des besoins transfusionnels* d'au moins 4 CGR sur 8 semaines/prétraitement
Réponse granuleuse mineure	PNN <0,5 G/L et taux PNN x 2/prétraitement	NON APPLICABLE
Réponse granuleuse (appelée majeure dans IWG 2000)	PNN>0,5 G/L et taux PNN x 2/prétraitement	Idem
Réponse plaquettaire mineure	Plt > G/L et augmentation >%/prétraitement	NON APPLICABLE
Réponse plaquettaire (appelée majeure dans IWG 2000)	+30 G/L de Plt Indépendance transfusionnelle	+30 G/L de Plt si Plt prétraitement >20 G/L Plt >20 G/L et taux Plt X2/prétraitement si Plt <20 G/L
Maladie stable	Absence de réponse ou de progression sur au moins 8 semaines	
Progression	>50% d'augmentation du taux de blastes médullaire et % de blaste >% de blastes prétraitement et/ou perte de réponse périphérique	Idem
Echec du traitement	Décès ou progression	Idem

\*Que les transfusions pour une hémoglobine à moins de 9 g/dl sont prises en compte. PNN : polynucléaires neutrophiles ; Plt : plaquettes ; DMP : dysmyélopoïèse ; CGR de globules rouges ; Hb : hémoglobine.

## **D. Perspectives thérapeutiques**

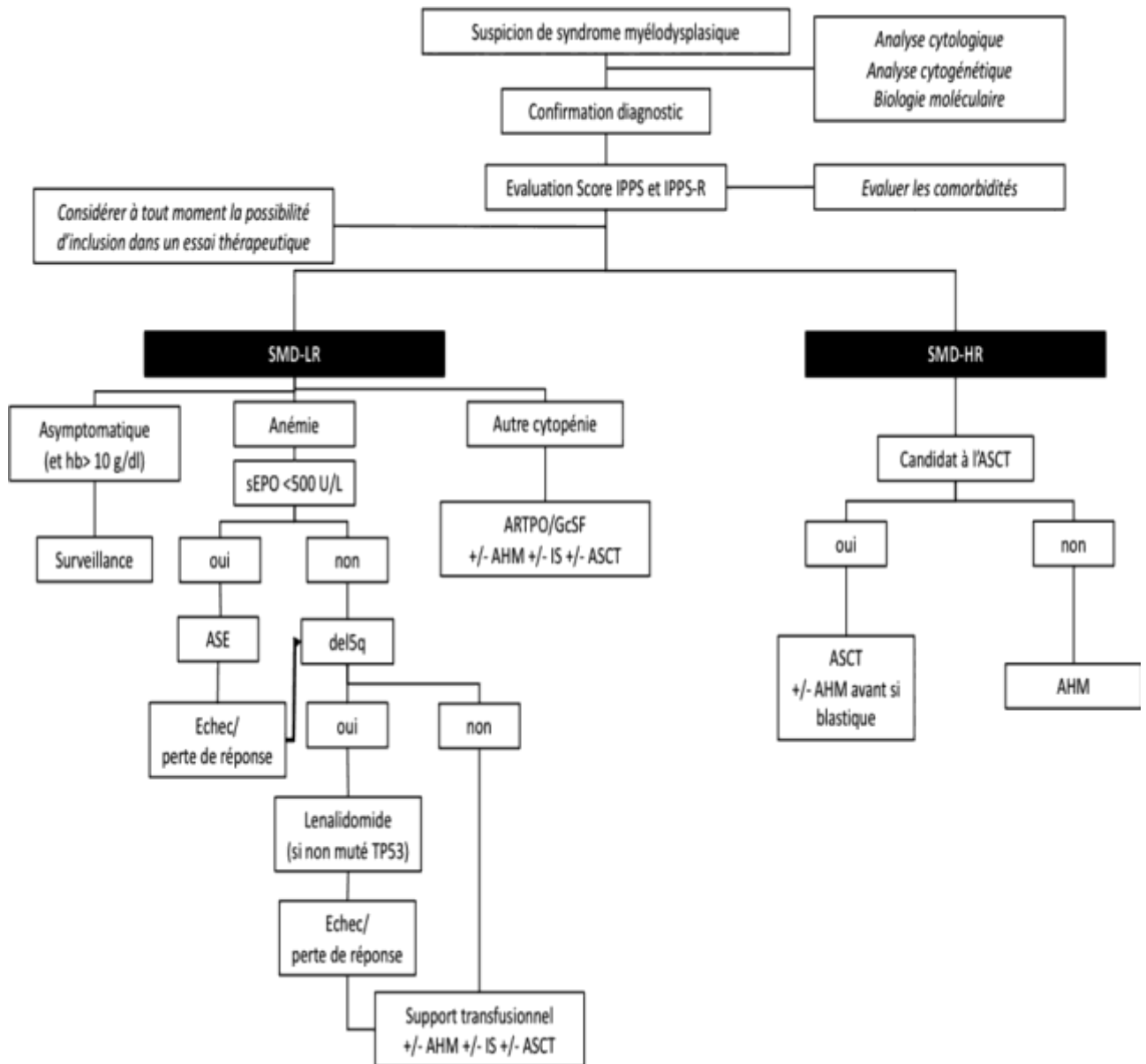
Alors que l'AMM de l'AZA a tout juste 10 ans et qu'il s'agissait de la 1<sup>e</sup> obtention d'AMM pour un médicament dans cette indication en Europe, aucune association de l'AZA avec un autre médicament n'a démontré pour l'instant sa supériorité par rapport à l'AZA seule, notamment du fait de l'augmentation du profil de toxicité. De plus, le pronostic des SMD-HR est actuellement sombre après échec ou perte de réponse à l'AZA.

De nouveaux agents sont cependant prometteurs : avant tout les inhibiteurs d'IDH1 et IDH2, utilisés soit en échec d'AZA soit en association avec AZA lorsque la mutation correspondante est présente ; le venetoclax, un inhibiteur de bcl2, vient d'obtenir une AMM en association avec un HMA dans les LAM du sujet âgé, et est actuellement testé dans les SMD-HR ; enfin l'APR 246, agent « reconformant » des protéines p53 mutées semble donner de bons résultats en association avec AZA dans les SMD-HR avec caryotype complexe et mutation TP 53.

L'apparition de ces traitements « ciblés », même si elle concerne encore un nombre limité de patients, incite à réaliser de façon de plus en plus systématique la recherche de mutations comme IDH1, IDH2 et TP 53 dans les SMD-HR [183].

## **E. Conduite à tenir pratique**

La prise en charge thérapeutique est différente entre SMD-LR qui comprennent ipss faible risque et intermédiaire et SDM-HR risque élevé et intermédiaire 2 (résumé dans la figure 24). Alors que le traitement des SMD-LR, qui représentent 2/3 des patients, consiste essentiellement à corriger les cytopénies, le traitement des SMD-HR va cibler la prolifération blastique et l'instabilité chromosomique afin de contrôler le clone leucémique.



**Figure 24:** Proposition d’algorithme de prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019. SMD-LR : syndrome myélodysplasique de faible risque ; SMD-HR : syndrome myélodysplasique de haut risque, hb : hémoglobine ; sEPO : érythropoïétine sérique ; ASE : agent stimulant l’érythropoïèse ; del5q : délétion du bras long du chromosome 5 ; AHM : agents hypométhylant ; IS : immunosuppresseur ; ASCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; ARTPO : agoniste du récepteur de la thrombopoïétine. (184)



---

## *Conclusion*

---



## **VIII. Conclusion**

Il existe un intérêt croissant pour les SMD et les internistes y sont souvent confrontés ces dernières années, la cytogénétique et les nouvelles techniques de génomique à haut débit ont permis d'avancer sur la physiopathologie des SMD. Une décortication de cet ensemble de pathologies regroupées sous le nom de SMD est en train de s'opérer, ce qui permettra dans un futur proche de proposer une cartographie moléculaire pour chaque groupe de patients comme cela se fait actuellement dans les LAM. Les études cliniques actuelles permettent de définir de façon rétrospective le pronostic de toutes ces nouvelles mutations identifiées dans les SMD. Les essais futurs devront tenir compte de ces mutations et pourront proposer dans une certaine mesure un traitement « à la carte ».



---

## *Résumés*

---



## Résumé

**Titre :** Les syndromes myélodysplasiques

**Auteur :** KRIMECH MAHMOUD AMINE

**Rapporteur :** Pr BENKIRANE SOUAD

**Mots clés :** Syndrome myélodysplasique ; cytogénétique, leucémie aigue, allogreffe

Les syndromes myélodysplasiques forment un groupe hétérogène d'hémopathies clonales caractérisé par des cytopénies périphériques et le risque de progression en leucémie aigue myéloblastique .

L'objectif de notre étude est d'apporter les actualités sur la physiopathologie et les nouveaux moyens diagnostics et thérapeutiques des syndromes myélodysplasiques.

Leur mécanisme de survenue reste très malconnu et l'identification de ces pathologies peut parfois être complexe car les manifestations au premier plan peuvent être inflammatoire ; auto-immunes ou syndromiques .

le diagnostic repose actuellement sur la cytologie médullaire mais l'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire semble être amené à dépasser le simple intérêt pronostique et permettre un diagnostic précoce avec une prédiction de la réponse thérapeutique ;de nouvelles techniques (SNP array) permettant de mettre en évidence de minimales anomalies chromosomiques et surtout les méthodes de séquençage haut débit ont permis de détecter des mutations dans la plupart des SMD, touchant des gènes impliqués dans les mécanismes épigénétiques comme la méthylation, l'épissage génique ou d'autres gènes impliqués dans la transcription .

Il existe deux approches thérapeutiques :

➤ le traitement des syndromes myélodysplasiques de faible risque repose sur la correction des cytopénies.

➤ la prise en charge thérapeutique des syndromes myélodysplasiques de haut risque a pour objectif le contrôle du clone leucémique en ayant recours à des agents hypostimulants et à L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui reste la seule option curative.

Quelle que soit la catégorie pronostique ; de nouvelles molécules sont à l'étude avec pour certaines des résultats intéressants.

## Summary

**Title :** Myelodysplastic syndromes

**Author:** KRIMECH MAHMOUD AMINE

**Rapporteur:** Pr BENKIRANE SOUAD

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome; cytogenetics, acute leukemia, allogeneic transplant

Myelodysplastic syndromes are a heterogeneous group of clonal hematologic diseases characterized by peripheral cytopenias and the risk of progression to acute myelogenous leukemia.

The objective of our study is to provide news on the physiopathology and new diagnostic and therapeutic means of myelodysplastic syndromes.

Their mechanism of occurrence remains very poorly understood and the identification of these pathologies can sometimes be complex because the manifestations in the foreground can be inflammatory; autoimmune or syndromic.

the diagnosis is currently based on medullary cytology but the contribution of cytogenetics and molecular biology seems to go beyond the simple prognostic interest and allow an early diagnosis with a prediction of the therapeutic response; New techniques (SNP array) allowing to highlight minimal chromosomal abnormalities and especially high throughput sequencing methods have made it possible to detect mutations in most MDS, affecting genes involved in epigenetic mechanisms such as methylation, gene splicing or other genes involved in the transcript.

There are two therapeutic approaches

➤ treatment of low-risk myelodysplastic syndromes is based on the correction of cytopenias.\

➤ The therapeutic management of high-risk myelodysplastic syndromes aims to control the leukemia clone by using hypostimulating agents and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which remains the only curative option.

Whatever the prognostic category; new molecules are being studied with some interesting results.

## ملخص :

**العنوان:** متلازمة خلل التنسج النقوي

**المؤلف:** قريمش محمود أمين

**المقرر:** الأستاذة بنكيران سعاد

**الكلمات الأساسية:** متلازمة خلل التنسج النقوي. علم الوراثة الخلوية ، اللوكيميا الحادة ، زرع الخيفي

تشكل متلازمات خلل التنسج النقوي مجموعة غير متجانسة من أمراض الدم النسيلى التي تتميز بقلة الكريات البيض المحيطية وخطر التقدم إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد..

الهدف من دراستنا هو تقديم مستجدات حول آليات حدوث و عن الوسائل التشخيصية والعلاجية الجديدة لمتلازمات خلل التنسج النقوي.

لا تزال آلية حدوثها غير مفهومة جيداً وقد يكون تحديد هذه الأمراض في بعض الأحيان معقدة.

يعتمد التشخيص حالياً على علم الخلايا النخاعي ، ولكن يبدو أن مساهمة علم الوراثة الخلوية والبيولوجيا الجزيئية امكنت من السماح بالتشخيص المبكر مع التنبؤ بالاستجابة العلاجية ؛هناك تقنيات جديدة تسمح لتسليط الضوء على الحد الأدنى من تشوهات الكروموسومات وخاصة طرق التسلسل عالية الإنتاجية التي جعلت من الممكن اكتشاف الطفرات في معظم ، مما يؤثر على الجينات المشاركة في الآليات اللاجينية مثل المثيلة أو الربط الجيني أو الجينات الأخرى المعنية في النص.

هناك نوعان من الأساليب العلاجية

يعتمد علاج متلازمات خلل التنسج النقوي منخفضة الخطورة على تصحيح قلة الكريات البيض.ـ

تهدف الإدارة العلاجية لمتلازمات خلل التنسج النقوي عالية الخطورة إلى التحكم في استنساخ اللوكيميا باستخدام عوامل التخثر وزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم الخيفي ، والتي تظل الخيار العلاجي الوحيد.

مهما كانت فئة النذير ؛ يتم دراسة الجزيئات الجديدة مع بعض النتائج المثيرة للاهتمام.



---

## *References*

---



- [1] P. Fenaux, F. Dreyfus. Les syndromes myélodysplasiques. Paris : John Libbey Eurotext. 2000 : 1-102.
- [2] C. Nisse, P. Fenaux. Épidémiologie et facteurs étiologiques des syndromes myélodysplasiques. *Hématologie*. 1997 ; 3 : 431-438.
- [3] C, Germing U, Greenberg P, et al Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research*. juin 2007;31(6):727-36.
- [4] Les Syndromes Myélodysplasiques [Internet] . Disponible sur: <http://hematocell.univangers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologiegenerale/117-les-syndromes-myelodysplasiques>
- [5] Kaushansky K , Lichtman M A, Beutler E, Kipps T J, Seligsohn U, Prchal J T . *Williams Hematology, Eighth Edition*. The McGraw-Hill companies.2010. P1523.
- [6] Rollison DE, Howlader N, Smith MT, Strom SS, Merritt WD, Ries LA, et al. chronic myeloproliferative disorders in the United States and Epidemiology of myelodysplastic syndromes 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs.

- [7] Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). *Haematologica* 2011;96(1):55–61.
- [8] Cancer TIA for R on. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 4 edition. Swerdlow S, Campo et al., éditeurs. Lyon, France: World Health Organization; 2008. 441 p.
- [9] Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Max et AmJ Med.* juill S2-5.
- [10] Smith SM, Le Beau MM, Huo D, Karrison T, Sobecks Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with lodysplasia and myeloid leukemia: the University of 2003;102(1):43–52.
- [11] Iwanaga M, Hsu W-L, myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: Nagasaki atomic bomb survivors; retrospective cohort study.
- [12] Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E. Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res* 2010;34(1):1–5.

- [13] Gadalla S, Berndt SI, Engels EA, Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O. myeloid malignancies risk in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer*
- [14] Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, Kelemen K, Dueck A, Castro J, et al. Association of therapy for autoimmune disease with myelodysplastic syndromes and acute myeloid Leukemia. *JAMA Oncol* 2017;3(7):936–43.
- [15] Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: a review of the literature. *Haematologica* 2011;96(10):1536–42
- [16] Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood* 2017;129(11):1420–7.
- [17] EMILIE FRISAN, SANDRINE ETTOU, CATHERINE LACOMBE. ; MICHAELA FONTENAY, OLIVIER KOSMIDER. *Physiopathologie des SMD.*
- [18] KROEMER G. FERRI K.F. *Nat Cell Biol* in Organelle-specific initiation of cell death pathways.
- [19] MARCELLUS R.C, SHORE G.C. BRECKENRIDGE D.G, STOJANOVIC M, enhancing cytochrome c release to the cytosol Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals *J Cell Biol* 2003;160(7):1115–27.

- [20] PETRENKO NB, MADESH M, THOMPSON C.B WHITE C, LI C, YANG J, ETAL. gateway to apoptosis by Bcl-X(L) modulation The endoplasmic reticulum of the InsP3R. Nat Cell Biol. 2005;11021-8.
- [21] TSUCHIYA K, HIBATA T, EIWA E ORISHIMA N, NAJANISHI K, TSUCHIYA K, SHIBATA T, SIWA E. Translocation of Bim to the endoplasmic reticulum (ER) mediates ER stress signaling for activation of caspase-12 during ER stress-induced apoptosis. J Biol Chem. 2004;279(48):50375- 81.
- [22] D.G, UCRET AHORE GUYEN M, BRECKENRIDGE. Caspase resistant BAP31 Mol Cell Biol inhibits fas-mediated apoptotic membrane fragmentation and release of cytochrome c from mitochondria.
- [23] POP R, PORPIGLIA ELEVCHENKO SOCOLOVSKY M, MURRELL M, LIU Y, POP R. FAS mediates robust fetal erythropoiesis Negative autoregulation
- [24] AMSELLEM S, FISHELSON S, BOUSCARY D, VALENSI F, ET AL ZERMATI Y, GARRIDO C,. is required terminal erythroid differentiation Caspase activation
- [25] DAUGAS EERMATI YUIDOTTI J.E, HERMINE O, ET AL DE BOTTON SABRI SDAUGAS ERMATI YUIDOTTI J.E, HERMINE O, ET AL. consequence of caspase activation within megakaryocytes Platelet formation (4):

- [26] ERMATI YERMINE OINCHENKER ET AORDET OEBE  
 CLENCHETTE differentiation of monocytes into macrophages  
 Specific involvement of caspases in the
- [27] GAO XLVI S, BOROK TL.RAZA AEZER S, MUNDLE S, in 50  
 patients with myelodysplastic syndromes Apoptosis in bone marrow  
 biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells
- [28] Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de  
 l'hôpital militaire Avicenne Marrakech A propos de 30 cas et revue de  
 la littérature.
- [29] EHRANCHI NVERNIZZI RANDIEN AHIVOTOVSKY , FADEEL B,  
 FORSBLOM AL. low-risk myelodysplastic syndromes Aberrant  
 mitochondrial iron distribution and maturation arrest characterize early  
 erythroid precursors
- [30] DESCHEMIN JC, PIERRE.EUGENE C, RANDRIAMAMPITA C, ET  
 AL GYANE, FRISANE, EYNE .RAUZY O,. precursors involves the  
 endoplasmic reticulum. Leukemia Spontaneous and Fas-induced  
 apoptosis of low grade MDS erythroid

- [31] wasaki , edzhitov . receptor control of the adaptive immune responses  
Toll-like receptor 9800-950.
- [32] Kawai T, Akira S. innate immunity: update on Toll-like receptors The  
role of pattern-recognition receptors
- [33] Metcalf D. Hematopoietic cytokines . ,med lab
- [34] Mohrin M, Bourke E, Alexander D et al. Hematopoietic stem cell  
quiescence promotes error-prone DNA repair and mutagenesis. *Cell  
Stem Cell* 2010;7(2):174-85.
- [35] Maratheftis CI, Andreakos E, Moutsopoulos HM et al. hematopoietic  
progenitor cells and contributes to increased apoptosis in  
myelodysplastic syndromes Toll-like receptor-4 is up-regulated *Cancer  
Res* 200904):11560.
- [36] F, Argiropoulos B et al Starczynowski DT, Kuchenbauer F,  
Argiropoulos B et al. Identifi cation of miR-145 and miR-146a as  
mediators of the 5q- syndrome phenotype . *Nat Med* 2016:458.
- [37] ellagatti Aazzola Miagounidis al. hemato poietic stem cells . *Leukemia*  
Deregulated gene expression pathways 2010;24(4):756-64.

- [38] hrchen J, Moth J. The endogenous S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection. *The endogenous, autoimmunity, and cancer* .
- [39] Luetteke N et al. Cheng P, Corzo CA. myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein . *J Exp Med* Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation
- [40] Chen X, Eksioglu EA, Zhou J et al. Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *J Clin Invest* 2013;123(11):4595-611.
- [41] Zambetti NA, Ping Z, Chen S et al. Mesenchymal inflammation drives genotoxic stress in hematopoietic stem cells and predicts disease evolution in human pre-leukemia . *Cell Stem Cell* 2016;19(5):613-27.
- [42] Schneider RK, Schenone M, Ferreira MV et al. Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9 . *Nat Med* 2016;22(3):288-97.
- [43] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death . *Trends Microbiol* 2001;9(3):113-4.
- [44] Masters SL, Gerlic M, Metcalf D et al. NLRP1 inflammasome activation induces pyroptosis of hematopoietic progenitor cells . *Immunity* 2012;37(6):1009-23.
- [45] Basiorka AA, McGraw KL, Eksioglu EA et al. The NLRP3 inflammasome functions as a driver of the myelodysplastic syndrome phenotype . *Blood* 2016;128(25):2960-75.

- [46] Zhang W, Hirschler-Laszkiewicz I, Tong Q et al. TRPM2 is an ion channel that modulates hematopoietic cell death through activation of caspases and PARP cleavage . *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;290(4):C1146-59.
- [47] Zhong Z, Zhai Y, Liang S et al. TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation . *Nat Commun* 2013;4:1611.
- [48] STARCZYNOWSKI D.T, VERCAUTEREN S, TELENIOUS A, SUNG S, TOHYAMA K, BROOKS-WILSON A, 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* 2008;112(8):3412-24.
- [49] GONDEK L.P, TIU R, O'KEEFE C.L, SEKERES M.A, THEIL K.S, MACIEJEWSKI J.P. Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS, MDS/MPD, and MDS-derived AML. *Blood* 2008;111(3):1534-42.
- [50] MOHAMEDALI A, GÄKEN J, TWINE N.A, INGRAM W, WESTWOOD N, LEA NC, ET AL. Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2007;110(9):336573.

- [51] JIANG Y, DUNBAR A, GONDEK L.P, MOHAN S, RATAUL M, O'KEEFE C, ET AL. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. *Blood* 2009;113(6):1315-25.
- [52] BOULTWOOD J, FIDLER C, STRICKSON AJ, WATKINS F, GAMA S, KEARNEY L, ET AL. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. *Blood* 2002; 99:4638-41.
- [53] EBERT B.L, PRETZ J, BOSCO J, CHANG C.Y, TAMAYO P, GALILI N, ET AL. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008;451(7176):335-9.
- [54] LAI F, GODLEY LA, JOSLIN J, FERNARLD AA, LIU J, ESPINOSA R, ET AL. Transcript map and comparative analysis of the 1.5 Mb commonly deleted segment of the human 5q31 in malignant myeloid leukaemia with del (5q). *Genomics* 2001;71:235-45.
- [55] Sloand EM, Pfannes L, Chen G, Shah S, Solomou EE, Barrett J, et al. CD34 cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. *Blood* 2007;109(6):2399-405
- [56] Papaemmanuil E et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122(22):3616-27.

- [57] Haferlach T et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2014;28(2):241-7.
- [58] Schneider RK et al. Role of casein kinase 1A1 in the biology and targeted therapy of del(5q) MDS. *Cancer Cell* 2014;26(4):509-20.
- [59] Heuser M et al. Frequency and prognostic impact of casein kinase 1A1 mutations in MDS patients with deletion of chromosome 5q. *Leukemia* 2015;29(9):1942-5.
- [60] Jaiswal S et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371(26):2488-98.
- [61] Steensma DP et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood* 2015;126(1):9-16.
- [62] Blau O et al. Mesenchymal stromal cells of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients have distinct genetic abnormalities compared with leukemic blasts. *Blood* 2011;118(20):5583-92.
- [63] Schroeder T et al. Mesenchymal stromal cells in myeloid malignancies. *Blood Res* 2016;51(4):225-32.
- [64] Medyouf H et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit. *Cell Stem Cell* 2014;14(6):824-37.

- [65] Reinisch A et al. A humanized bone marrow ossicle xenotransplantation model enables improved engraftment of healthy and leukemic human hematopoietic cells. *Nat Med* 2016;22(7):812-21.
- [66] Bejar R et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2011;364(26):2496-506.
- [67] Bejar R et al. Validation of a prognostic model and the impact of mutations in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2012;30(27):3376-82.
- [68] Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- [69] Hönes JM et al. GFI1 as a novel prognostic and therapeutic factor for AML/MDS. *Leukemia* 2016;30(6):1237-45.
- [70] Botezatu L et al. GFI1(36N) as a therapeutic and prognostic marker for myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol* 2016;44(7):590-5.
- [71] Itzykson R et al. Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. *Leukemia* 2011;25(7):1147-52.
- [72] Traina F et al. Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. *Leukemia* 2014;28(1):78-87.

- [73] Bejar R et al. TET2 mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood* 2014;124(17):2705-12.
- [74] Bejar R et al. Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2691-8.
- [75] Della Porta et al. Clinical effects of driver somatic mutations on the outcomes of patients with myelodysplastic syndromes treated with allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2016 (Epub ahead of print).
- [76] Chesnais V et al. Effect of lenalidomide treatment on clonal architecture of myelodysplastic syndromes without 5q deletion. *Blood* 2016;127(6):749-60.
- [77] Kaida D et al. Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. *Nat Chem Biol* 2007;3(9):576-83.
- [78] Lee SC et al. Modulation of splicing catalysis for therapeutic targeting of leukemia with mutations in genes encoding spliceosomal proteins. *Nat Med* 2016;22(6):672-8.
- [79] Obeng EA et al. Physiologic expression of Sf3b1(K700E) causes impaired erythropoiesis, aberrant splicing, and sensitivity to therapeutic spliceosome modulation. *Cancer Cell* 2016;30(3):404-17.

- [80] Shirai CL et al. Mutant U2AF1-expressing cells are sensitive to pharmacological modulation of the spliceosome. *Nat Commun* 2017;8:14060.
- [81] AYALEW TEFFERI, M.D, AND JAMES W. VARDIMAN, M.D. Mechanisms of diseases Myelodysplastic Syndromes. *The New England journal of medicine* 361; 19 November 5, 2009.
- [82] Kerbauy DB, Deeg HJ. Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndorme. *Exp Hematol.*2007; 35:1739-46.
- [83] LEONE G, FIANCHI L, PAGANO L ET AL. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. *Chem Biol Interact* 184 : 39- 45. 2010.
- [84] DE ROOS A.J., DEEG H.J., ONSTAD L., KOPECKY K.J., BOWLES E.J., YONG M., ET AL. (2010) Incidence of myelodysplastic syndromes within a nonprofit healthcare system in western Washington State, 2005-2006. *Am J Hematol* 85: 765–77.
- [85] SEKERES M.A., SCHOONEN W.M, KANTARJIAN H, LIST A, FRYZEK J, PAQUETTE R, ET AL. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: Results of six cross-sectional physician surveys. *J Natl Cancer Inst* (2008) 100: 1542–1551.

- [86] RAMON. TIU, LUKASZ P. GONDEK, CHRISTINE L. O'KEEFEET AL. Prognostic impact of SNP array karyotyping in myelodysplastic syndromes and related myeloid malignancies. From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by guest on September 11, 2016.
- [87] FAIN O, BRAUN T, STIRNEMANN J, FENAUX P. Systemic and autoimmune manifestations in myelodysplastic syndromes. *Rev Med Interne* 2011;32:552–9.
- [88] KNIPP S, HILDEBRANDT B, RICHTER J, HAAS R, GERMING U, GATTERMANN N. Secondary myelodysplastic syndromes following treatment with azathioprine are associated with aberrations of chromosome 7. *Haematologica* 2005;90:691–3.
- [89] KWONG YL. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J Rheumatol* 2010;37:485–90.
- [90] Linman JW, Bagby GC (1978). The preleucemic syndrome (hemopoietic dysplasia). *American Cancer Society*, 42:854-864.
- [91] Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia* 2018;32(6):1380–92.

- [92] Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)- Purpura thrombopé-nique immunologique de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Disponible sur :[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/pnds\\_25\\_purpura\\_thrombopenique\\_immunologique\\_de\\_lenfant\\_et\\_deladulte\\_synthese\\_a\\_destination\\_du\\_medecin\\_traitant.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir3/pnds_25_purpura_thrombopenique_immunologique_de_lenfant_et_deladulte_synthese_a_destination_du_medecin_traitant.pdf).
- [93] Li W, Morrone K, Kambhampati S, Will B, Steidl U, Verma A. Thrombocyto-penia in MDS: epidemiology, mechanisms, clinical consequences and noveltherapeutic strategies. *Leukemia* 2016;30(3):536–44.
- [94] Pomares H, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungalinfections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth conside-ring antifungal prophylaxis? *Mycoses* 2016;59(8):516–9.
- [95] Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, Bardet V, Itzykson R, BencheikhL, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signatureof chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2015;125(23):3618–26.
- [96] Patnaik MM, Tefferi A. Refractory anemia with ring sideroblasts (RARS)and RARS with thrombocytosis (RARS-T): 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(3):297–310.

- [97] Al Ustwani O, Ford LA, Sait SJN, Block AMW, Barcos M, Vigil CE, et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases—case series and review of literature. *Leuk Res* 2013;37(8):894–9.
- [98] Mekinian A, Grignano E, Braun T, Decaux O, Liozon E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):291–300.
- [99] Segulier J, Gelsi-Boyer V, Ebbo M, Hamidou Z, Charbonnier A, Bernit E, et al. Autoimmune diseases in myelodysplastic syndrome favors patients survival: a case control study and literature review. *Autoimmun Rev* 2019;18(1):36–42.
- [100] Grignano E, Jachiet V, Fenaux P, Ades L, Fain O, Mekinian A. Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol* 2018;97(11):2015–23.
- [101] Dion J, Leroux G, Mouthon L, Piette J-C, Costedoat-Chalumeau N. [Relapsing polychondritis: What’s new in 2017?] . *Rev Med Interne* 2018;39(6):400–7.
- [102] Moulis G, Pignet G, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Leroux G, Boutémy J, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(8):1172–8.

- [103] Beyne-Rauzy O. [Myelodysplastic syndromes]. *Rev Med Interne* 2012;33(Suppl2):A21–3.
- [104] Wesner N, Drevon L, Guedon A, Fraison JB, Trad S, Kahn JE, et al. Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study. *Eur J Haematol* 2019;102(1):63–9.
- [105] Fraison J-B, Mekinian A, Grignano E, Kahn J-E, Arlet J-B, Decaux O, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res* 2016;43:13–7.
- [106] Groupe de travail : P Fenaux, L Ades, M Fontenay, S Raynaud, V Eclache, C Rose, A Guerci-Bresler, E Gyan, M Robin, T Prebet, R Itzykson, T Cluzeau, S Natarajan-Amé, A Stamatoullas, E Wattel, S Park, O Beyne Rauzy, E Solary, D Bordessoule, F Isnard, B Quesnel, I Yakoub Agha, A Toma, S Thépot, T Braun, C Gardin, S Chèze, J Delaunay, S Dimicoli, O Kosmider, A Renneville, C Preudhomme, F Chermat, N Vey, F Dreyfus. French consensus on myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia: diagnostic, classification and treatment 2015 update by the Myelodysplasia French Group. *Hématologie*. 2015;21(1):28-45. doi:10.1684/hma.2015.0979
- [107] Chèze S. Myélodysplasies. In : Leporrier M, ed. *Hématologie*. Paris : Doin, 1999, p. 137-42

- [108] Merlat A, Picard F, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Méd Chir, Hématologie* 2000, 13-012-A-10.
- [109] List AF, Sandberg AA, Doll DC. Myelodysplastic syndroms. *Wintrobe's clinical haematology*. Phyladelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2004
- [110] List AF, Sandberg AA, Doll DC. Myelodysplastic syndroms. *Wintrobe's clinical haematology*. Phyladelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2004
- [111] Imbert M, ElkhouryM. Coloration de May-Grünwald Giemsa. *Encyclopédie médico-biologique*. Paris : Masson, 2006.
- [112] Wagner-Ballon O, Imbert M. Dysmyelopoiese et syndromes myélodysplasiques: description – démarche diagnostique. *Rev Fr Lab* 2009 ; 413 : 39-47.
- [113] Levy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrère F, Bezeaud A, Guillin MA. *Hématologie et transfusion*. Paris : Masson, 2008.
- [114] ORIANNE WAGNER-BALLON A, MICHELE IMBERTA. Dysmy.lopoi.se et syndromes mylodysplasiques : description – d.marche diagnostique. *Revue francophone des laboratoires* - juin 2009.
- [115] Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, Ades L, Cermak J, del Canizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 24 oct 2013;122(17):2943-64

- [116] Valent P, Horny H-P. Minimal diagnostic criteria for myelodysplastic syndromes and separation from ICUS and IDUS: update and open questions. *European Journal of Clinical Investigation*. juill 2009;39(7):548-53.
- [117] Cancer TIA for R on. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. 4 edition. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., éditeurs. Lyon, France: World Health Organization; 2008. 441 p.
- [118] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. Disponible sur: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologiecellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/197-dysmyelopoiese-et-sa-quantificationau-cours-des-syndromes-myelodysplasiques>
- [119] Haute Autorité de Santé (HAS). GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE INSUFFISANCES MÉDULLAIRES ET AUTRES CYTOPÉNIES CHRONIQUES Syndromes myélodysplasiques. 2008.
- [120] JACQUES DIEBOLD, AGNES LE TOURNEAU, THIERRY JO MOLINA, BERNARD RIO, JOSEE AUDOUIN. La biopsie m.dullaire dans les syndromes mylodysplasiques. *Revue francophone des laboratoires* - janvier 2011 - N°428 // 65
- [121] Adés L, Fenaux P, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2012. 213 p.

- [122] Valent P, Horny H-P, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. *Leukemia Research*. juin 2007;31(6):727-36.
- [123] Kennedy JA, Ebert BL. Clinical implications of genetic mutations in myelodys-plastic syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(9):968–74
- [124] Flow Cytometry - A Survey and the Basics [Internet]. Disponible sur: <http://www.labome.com/method/Flow-Cytometry-A-Survey-and-the-Basics.html>
- [125] Monreal MB, Pardo ML, Pavlovsky MA, Fernandez I, Corrado CS, Giere I, et al. Increased immature hematopoietic progenitor cells CD34+/CD38dim in myelodysplasia. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. mars 2006;70B(2):63-70.
- [126] Westers TM, Ireland R, Kern W, Alhan C, Balleisen JS, Bettelheim P, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia*. Juill 2012;26(7):1730-41.
- [127] Van de Loosdrecht AA, Westers TM, Westra AH, Drager AM, van der Velden VHJ, Ossenkoppele GJ. Identification of distinct prognostic subgroups in low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. *Blood*. 25 oct 2007;111(3):1067-77.

- [128] Van de Loosdrecht AA, Ireland R, Kern W, Della Porta MG, Alhan C, Balleisen JS, et al. Rationale for the clinical application of flow cytometry in patients with myelodysplastic syndromes: position paper of an International Consortium and the European LeukemiaNet Working Group. *Leukemia & Lymphoma*. mars 2013;54(3):472-5.
- [129] Wells DA. Myeloid and monocytic dyspoiesis as determined by flow cytometric scoring in myelodysplastic syndrome correlates with the IPSS and with outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 20 mars 2003;102(1):394-403.
- [130] Kern W, Haferlach C, Schnittger S, Haferlach T. Clinical utility of multiparameter flow cytometry in the diagnosis of 1013 patients with suspected myelodysplastic syndrome: Correlation to cytomorphology, cytogenetics, and clinical data. *Cancer*. 19 août 2010;116(19):4549-63.
- [131] Van de Loosdrecht AA, Alhan C, Bene MC, Della Porta MG, Drager AM, Feuillard J, et al. Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: report from the first European LeukemiaNet working conference on flow cytometry in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1 août 2009;94(8):1124-34.
- [132] Westers TM, Alhan C, Chamuleau MED, van der Vorst MJDL, Eeltink C, Ossenkoppele GJ, et al. Aberrant immunophenotype of blasts in myelodysplastic syndromes is a clinically relevant biomarker in predicting response to growth factor treatment. *Blood*. 4

- [133] Ogata K, Della Porta MG, Malcovati L, Picone C, Yokose N, Matsuda A, et al. Diagnostic utility of flow cytometry in low-grade myelodysplastic syndromes: a prospective validation study. *Haematologica*. 1 août 2009;94(8):1066-74.
- [134] Della Porta MG, Picone C, Pascutto C, Malcovati L, Tamura H, Handa H, et al. Multicenter validation of a reproducible flow cytometric score for the diagnosis of lowgrade myelodysplastic syndromes: results of a European LeukemiaNET study. *Haematologica*. 1 août 2012;97(8):1209-17.
- [135] Malcovati L, Gallì A, Travaglino E, Ambaglio I, Rizzo E, Molteni E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129(25):3371-8.
- [136] Garandeau C, Pautas E, AndreuxMH, Andreux J, Gaussem P, Siguret V. Les syndromes myélodysplasiques. *Ann Biol Clin* 2000 ; 58 : 405-16.
- [137] Merlat A, Picard F, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. *Encycl Méd Chir, Hématologie* 2000, 13-012-A-10.
- [138] Vardiman J. The classification of MDS: From FAB to WHO and beyond. *Leukemia Research*. déc 2012;36(12):1453-8.
- [139] Steensma DP. The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? *ASH Education Program Book*. 2009;2009(1):645-55.

- [140] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405.
- [141] Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):653–70.
- [142] Sheqwara J, Alkhatib Y. Sideroblastic anemia secondary to zinc toxicity. *Blood* 2013;122(3):311.
- [143] Cluzeau T, Fenaux P. Nouveaux outils et traitements pour les syndromes myélodysplasiques. *La Revue de Médecine Interne*. mars 2013;34(3):159-67.
- [144] Neukirchen J, Lauseker M, Blum S, Giagounidis A, Lübbert M, Martino S, et al. Validation of the revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: A multicenter study. *Leukemia Research*. janv 2014;38(1):57-64.
- [145] Bejar R, Tiu RV, Sekeres MA, Komrokji RS. Myelodysplastic Syndromes: Recent Advancements in Risk Stratification and Unmet Therapeutic Challenges. *American Society of Clinical Oncology*; 2013. Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/220-132>
- [146] Germing U, Kündgen A. Prognostic scoring systems in MDS. *Leukemia Research*. déc 2012;36(12):1463-9.

- [147] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood*. 20 sept 2012;120(12):2454-65.
- [148] Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Zipperer E, et al. Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica* 2011;96(3):441-9.
- [149] Brechemier D, Comont T, Bertoli S, Lozano S, Gerard S, Adoue D, et al. Impact of comorbidities and geriatric assessment in high risk myelodysplastic syndromes over 75 years treated with azacitidine. *Leuk Res* 2015;39:S46-7.
- [150] Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol*. 20 oct 2005;23(30):7594-603.
- [151] Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008;111(2):574-82.

- [152] Messa E, Gioia D, Masiera E, Castiglione A, Ceccarelli M, Salvi F, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on overall survival of International Prognostic Scoring System Low/Intermediate-1 risk, transfusion-independent myelodysplastic syndrome patients: a cohort study. *Haematologica* 2019;104(1):e4–8.
- [153] Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IMS, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 2003;120(6):1037–46.
- [154] List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355(14):1456–65.
- [155] Toma A, Kosmider O, Chevret S, Delaunay J, Stamatoullas A, Rose C, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia* 2016;30(4):897–905.
- [156] Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, Sekeres MA, Szer J, Platzbecker U, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *Cancer* 2014;120(12):1838–46

- [157] Oliva EN, Alati C, Santini V, Poloni A, Molteni A, Niscola P, et al. Eltrombopag ver-sus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia(EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase2 superiority trial. *Lancet Haematol* 2017;4(3):e127–36.
- [158] Brierley CK, Steensma DP. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodys-plastic syndromes. *Br J Haematol* 2015;169(3):309–23.
- [159] Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, Lyons RM, Larson RA, Sekeres MA, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplas-tic syndromes: long-term safety and efficacy. *Br J Haematol* 2017;178(6):906–13.
- [160] Filì C, Malagola M, Follo MY, Finelli C, Iacobucci I, Martinelli G, et al. Pros-pective phase II Study on 5-days azacitidine for treatment of symptomaticand/or erythropoietin unresponsive patients with low/INT-1-risk myelodys-plastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2013;19(12):3297–308.
- [161] Marini B, Bassan R, Barbui T. Therapeutic efficacy of danazol in myelodysplasticsyndromes. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24(9):1481–9.
- [162] Stahl M, DeVeaux M, de Witte T, Neukirchen J, Sekeres MA, Brunner AM,et al. The use of immunosuppressive therapy in MDS: clinical outcomesand their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv* 2018;2(14):1765–72.

- [163] Jabbour EJ, Garcia-Manero G, Strati P, Mishra A, Al Ali NH, Padron E, et al. Outcome of patients with low-risk and intermediate-1-risk myelodysplastic syndrome after hypomethylating agent failure: a report on behalf of the MDS Clinical Research Consortium. *Cancer* 2015;121(6):876–82.
- [164] Fenaux P. The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. ASH Annual Meeting. San Diego, CA; 2018.
- [165] Killick SB. Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2017;177(3):375–87. [50] Gattermann N, Finelli C, Porta MD, Fenaux P, Ganser A, Guerci-Bresler A, et al. Deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent myelodysplastic syndromes: results from the large 1-year EPIC study. *Leuk Res* 2010;34(9):1143–50.
- [166] Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97(9):1364–71.

- [167] Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies). *Leuk Res* 2010;34(7):864–70.
- [168] Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Raffoux E, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010;207(4):731–50.
- [169] Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kourakli A, Ruffo GB, Kattamis A, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study. *Am J Hematol* 2017;92(5):420–8.
- [170] Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(12):3221–30
- [171] Valeria Santini; Treatment of low-risk myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016 (1): 462–469. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.462>

- [172] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223–32.
- [173] Chang C, Storer BE, Scott BL, Bryant EM, Shulman HM, Flowers ME, et al. Hema-topoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: similar out-comes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood* 2007;110(4):1379–87.
- [174] Kröger N, Iacobelli S, Franke G-N, Platzbecker U, Uddin R, Hübel K, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol* 2017;35(19):2157–64.
- [175] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10:223–32.

- [176] Itzykson R, Thepot S, Quesnel B, Dreyfus F, Beyne-Rauzy O, Turlure P, et al. Prognostic factors for response and overall survival in 282 patients with higherrisk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. *Blood* 117:403–11.
- [177] Raj K, John A, Ho A, Chronis C, Khan S, Samuel J, et al. CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine. *Leukemia* 2007;21:1937–44.
- [178] Shen L, Kantarjian H, Guo Y, Lin E, Shan J, Huang X, et al. DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 28:605–13.
- [179] Blum W, Garzon R, Klisovic RB, Schwind S, Walker A, Geyer S, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7473–8.
- [180] Kulasekararaj A, Mohamedali A, Smith A, Lea N, Kizilors A, Abdallah A, et al. Polycomb complex group gene mutations and their prognostic relevance in 5-azacitidine treated myelodysplastic syndrome patients. In *ASH Annual Meeting Abstract 2010*; Abstract #125.
- [181] Hajkova H, Markova J, Haskovec C, Cermak J, Petrboikova R, Michalova K, et al. DNMT3A mutations are connected with lower dna methylation levels and numbers of concurrently hypermethylated genes in AML patients. In *ASH Annual Meeting Abstract 2011*; Abstract #118.

- [182] Cluzeau T, Moreilhon C, Mounier N, Karsenti J, Mannone L, Vinti H, et al. Correlation between outcome and genetic abnormalities identified by high-density single nucleotide polymorphism array analysis in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with multi-lineage dysplasia treated with azacitidine. In ASH Annual Meeting Abstract 2010; Abstract #116.
- [183] Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Jabbour E. Therapeutic choices after hypomethylating agent resistance for myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol* 2018;25(2):146–53
- [184] Comont T, et al. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point. *Rev Med Interne* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.04.001>

# Serment d'Hippocrate

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

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

# قسم أبقراط

## بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة

سنة : 2020  
رقم: 362

# متلازمات خلل التنسج النقوي التقدم الحالي في الفيزيولوجيا المرضية والتشخيص والعلاج

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

## من طرفه

السيد محمود أمين قريمش

المزاد في 09 يونيو 1994 بتازة

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

## لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : متلازمات خلل التنسج النقوي؛ الوراثة الخلوية؛ سرطان الدم الحاد

## أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعيدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي