



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 193

**Les syndromes myélodysplasiques**  
**Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech**  
**A propos de 30 cas et revue de la littérature**

---

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/07/2017

PAR

**Mlle. Btissam BOUYZOURANE**

Née le 01 janvier 1989 à TAHNAOUT

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

**MOTS-CLES :**

Myélodysplasie-Hémogramme -Anémie -Thrombopénie-Neutropénie-Myélogramme-Mutation  
génétique.

---

**JURY**

**Mr. M. CHAKOUR**

Professeur d'hématologie

**PRÉSIDENT**

**Mr. M. AIT AMEUR**

Professeur agrégé d'hématologie

**RAPPORTEUR**

**Mr. M. ZYANI**

Professeur agrégé en médecine interne

**Mr. H. QACIF**

Professeur agrégé en médecine interne

**JUGES**

**Mr. M.I. TAZI**

Professeur agrégé en hématologie clinique



## *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.*

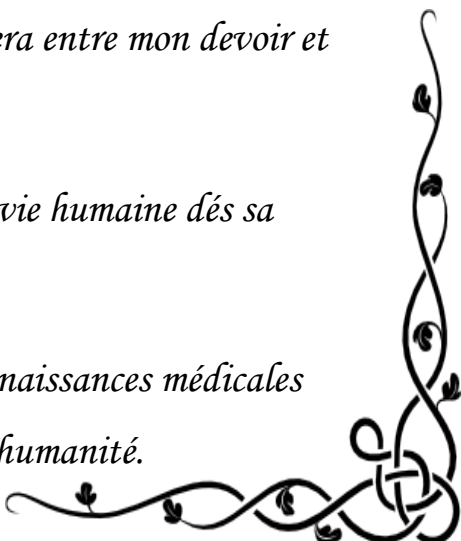
*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*



# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت علي وعلى والدي  
وأن أعمل صالحا ترضاه  
وأصلح لي في ذريتي إني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



---

*LISTE DES*

*PROFESSEURS*



---

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato-orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie

ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- ptisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- ptisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



---

*DÉDICACES*



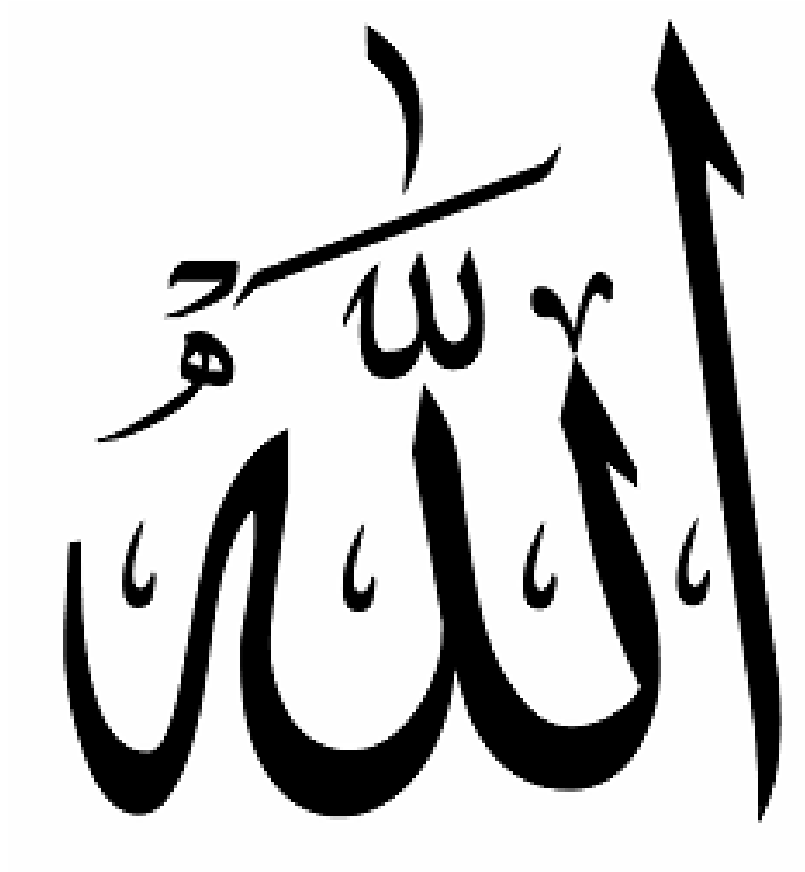
*« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »*

*Marcel Proust.*

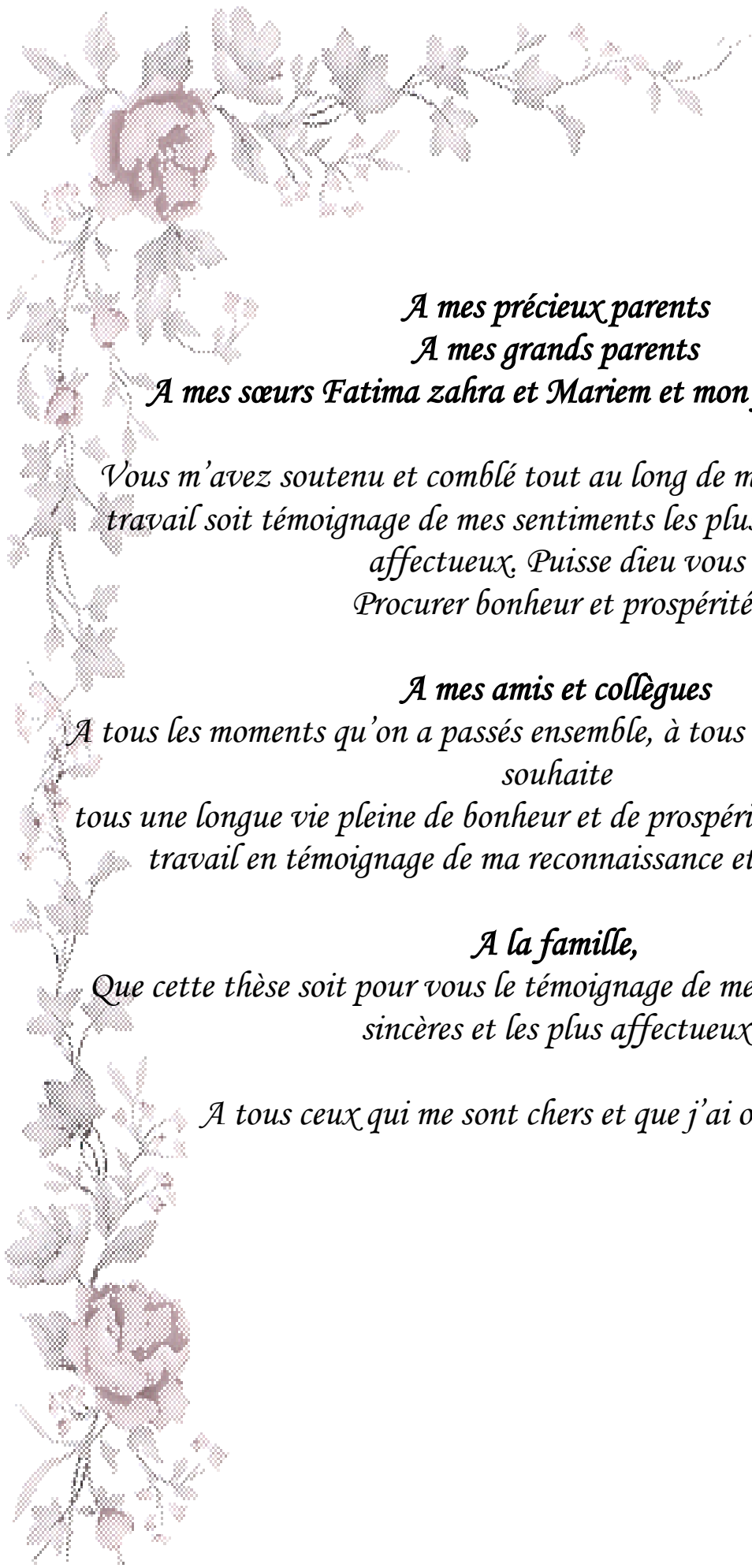


*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse ...* 



*Louange à Dieu tout puissant,  
qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.*



*A mes précieux parents  
A mes grands parents  
A mes sœurs Fatima zahra et Mariem et mon frère Mustapha*

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous Procurer bonheur et prospérité.*

*A mes amis et collègues  
A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs, Je vous souhaite  
tous une longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Et je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

*A la famille,  
Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux*

*A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.*



---

*REMERCIEMENTS*



*A notre maitre et président de thèse*  
*Monsieur le Pr.M. CHAKOUR*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde gratitude et notre respect.*

*Veillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.*

*A notre maitre et Rapporteur*  
*de thèse Monsieur le Pr. M.AIT AMEUR*

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous avez su nous guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation. Votre bonté et votre rigueur de travail resteront pour le meilleur exemple.*

*Veillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements pour l'aide de la compréhension que vous nous avez apporté durant l'élaboration de ce travail.*

*A notre professeur et juge de  
thèse Monsieur le Pr. M. ZYANI*

*Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore beaucoup. Votre qualité d'enseignante nous a énormément imprégné, votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incitent d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.*

*Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.*

*A notre professeur et juge de  
thèse Monsieur le Pr. H.QACIF*

*Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*A notre professeur et juge  
de thèse Monsieur le Pr.I. Tazi*

*Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous honore. Croyez chère professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs Remerciements et nous vous prions de trouver, ici Le témoignage de notre reconnaissance et notre Profond respect.*



*ABBREVIATIONS*



# Liste des abréviations

<b>ABD</b>	: anémie de Blackfan–Diamond.
<b>AHM</b>	: Agent hypométhylant.
<b>AML1</b>	: Acute myeloid leukemia 1 protein.
<b>AREB</b>	: Anémie réfractaire avec excès de blastes.
<b>AREB–1</b>	: Anémie réfractaire avec excès de blastes–1.
<b>AREB–2</b>	: Anémie réfractaire avec excès de blastes–2.
<b>ASE</b>	: Agents stimulant l'érythropoïèse.
<b>ASXL1</b>	: Additional Sex Combs Like 1.
<b>ATOX1</b>	: Antioxydant 1 Copper Chaperone.
<b>ANAX6</b>	: Annexin VI.
<b>ASXL1</b>	: Additional Sex Combs Like 1.
<b>BAP31</b>	: Bcl–2 associated protein31.
<b>BCL2</b>	: B–Cell CLL/Lymphoma 2.
<b>Bik</b>	: Bcl–2–interacting killer.
<b>Bid</b>	: BH3 Interacting Domain Death Agonist.
<b>BFU–E</b>	: Burst forming unit–erythroid.
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéomédullaire.
<b>CDC23</b>	: Cell division cycle protein 23 homolog.
<b>CECs</b>	: Cellules endothéliales circulantes.
<b>CEPs</b>	: Les précurseurs des cellules endothéliales.
<b>CGH</b>	: Comparative genomic hybridization.
<b>Classification FAB</b>	: Classification Franco–Américano–britannique.

**CRDU** : Cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée.

**CRDM** : Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée.

**CRP** : Protéine C réactive.

**CSF1R** : Colony Stimulating Factor 1 Receptor.

**CTNNA1** : Catenin Alpha 1.

**DC** : La dyskératose congénitale.

**DMP** : Dysmyélopoïèse.

**DNMT3A** : DNA Methyltransferase 3 Alpha.

**EGR1** : Early Growth Response 1.

**EPO** : Erythropoïétine.

**ETO** : Eight twenty-one.

**ETV6** : ETS (E26 transformation-specific) Variant 6.

**EVI1** : Ecotropic Virus Integration Site 1 Protein.

**EZH2** : enhancer of zeste homolog 2protein.

**FCM** : Flow cytometry score.

**FCSS** : Flow Cytometric Scoring System.

**FDA** : Food and Drug Administration.

**FISH** : L'hybridation in situ en fluorescence.

**Foxp3** : Forkhead box P3.

**FLT3-ITD** : Fms Related Tyrosine Kinase 3 – internal tandem duplication

**FZD9** : Frizzle class receptor 9.

**GB** : Globule blanc.

**G-CSF** : Granulocyte Colony Stimulating Factor.

**CG** : Culot globulaire.

**GLRA1** : Glycine Receptor Alpha 1.

**GM-CSF** : Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor.

**G3BP** : Stress Granule Assembly Factory.

**Hb** : L'hémoglobine.

**HLA** : Human Leucocyte Antigens.

**HOXD13** : Homeobox D13.

**HSPA9** : Heat Shock Protein Family A Member 9.

**IDH1** : Isocitrate Dehydrogenase (NADP(+)) 1.

**IL-9** : Interleukine-9

**IPSS** : L'International Prognosis Scoring System.

**IPSS-R** : IPSS révisé.

**IWG** : l'International Working Group.

**JAK2** : Janus Kinase 2.

**KRAS** : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

**LAM** : leucémie aigue myéloïde.

**LAM – NOS** : LAM No Otherwise Specification.

**LDH** : Lactates déshydrogénases.

**LMMC** : Leucémie myélomonocytaire chronique.

**MDS** : Myélodysplasique syndrome.

**MGG** : May-Grunwald-Giemsa.

**MO** : Moelle osseuse.

**ND** : Non documenté.

**NPM** : Nucleophosmin.

**NRAS** : Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog.

**NUP98** : Nucleoporin 98.

**PAL** : Phosphatase alcaline.

**PDGFRB** : Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta.

**PECAM-1** : Platelet/endothelial cell adhesion molecule-1.

**PNN** : Les polynucléaires neutrophiles.

**OMS** : Organisation mondiale de la sante.

**RA** : Refractory anemia.

**RARS** : Refractory anemia with ring sideroblasts.

**RARS** : Refractory anemia with ring sideroblasts.

**RN** : Neutropénie réfractaire.

**RPS14** :

**RT** : Thrombopénie réfractaire.

**RS** : Ring Sideroblasts.

**RUNX** : Runt Related Transcription Factor.

**SCF** : Stem Cell Factor.

**SDS** : Le syndrome de Schwachman-Diamond.

**ShRNA** : Small hairpin RNA.

**SLC36A1** : solute carrier family 36 member 1.

**SMD – EB** : Syndrome myélodysplasique avec Excès de Blastés.

**SMD –M LD** : Syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignées.

**SMD – RS – MLD** : Syndrome myélodysplasique- Ring Sideroblasts avec dysplasie multilignées.

**SMD – RS – SLD** : Syndrome myélodysplasique- Ring Sideroblasts avec dysplasie unilignée.

**SMD – SLD** : Syndrome myélodysplasique avec dysplasie unilignée.

**SMD – I** : Syndrome myélodysplasique inclassables.

**SMD 5q-** : Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q-.

**SMP** : Syndrome myéloprolifératif.

**SNP- array** : Single nucleotide polymorphism array.

**SPARC** : Secreted Protein Acidic And Cysteine Rich.

**SSC** : Side SCatter SNP =single nucleotide polymorphism.

**TEL** : Translocation-Ets-leukemia.

**TET2** : Tet Methylcytosine Dioxygenase 2.

**TI** : Taux bruts d'incidence.

**TPO** : Thrombopoïétine.

**TP53** : Tumor protein p53.

**TNIP1** : TNFAIP3 Interacting Protein 1.

**TRPC7** : Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C Member 7.

**UBE2D2** : Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 D2.

**UTX** : Ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome.

**VCAM-1** : Vascular cell adhesion molecule-1.

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor.

**VGM** : Volume globulaire moyen.

**VLA- 4** : Verylate activation antigen-4.

**WHO** : World Health Organisation.



*PLAN*



<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
I. Définition .....	2
II. Généralités .....	2
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>4</b>
I. Patients.....	5
1. But du travail .....	5
2. Recueil des données .....	5
3. Critères d'inclusion .....	6
4. Critères d'exclusion.....	6
II. Méthodes.....	7
1. Description de la fiche d'exploitation.....	7
2. Analyse statistique .....	10
<b>Résultats .....</b>	<b>11</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	12
1. Fréquence de la maladie.....	12
2. Age des patients .....	12
3. Le sexe des patients .....	13
4. La profession.....	13
5. Admission .....	13
II. DONNEES CLINIQUES .....	14
1. Les antécédents .....	14
2. Manifestations Cliniques.....	15
III. DONNEES BIOLOGIQUES.....	20
1. Numération formule sanguine (NFS) .....	20
2. Le myélogramme.....	23
3. La biopsie ostéo-médullaire.....	26
4. Données cytogénétiques.....	27
IV. CLASSIFICATIONS.....	28

V. SCORE PRONOSTIC IPSS ET IPSS-R .....	29
VI. EVOLUTION ET COMPLICATION.....	30
VII. TRAITEMENT.....	33
VIII. BILAN DE SUIVI DES TRANSFUSIONS.....	34
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>35</b>
I. Fréquence globale de la maladie .....	36
II. Répartition selon l'âge .....	37
III. Répartition selon le sexe .....	38
IV. Résultats cliniques.....	39
V. Résultats biologiques.....	40
1. Hémogramme .....	40
2. Myélogramme .....	42
3. Génétique .....	43
VI. Classification OMS .....	44
VII. Score pronostic.....	45
VIII. Traitement.....	47
IX. Evolution.....	49
<b>REVUE DE LITTERATURE DES SMD .....</b>	<b>50</b>
I. Physiopathologie des SMD.....	51
II. Epidémiologie des SM.....	66
III. Diagnostic des SMD.....	68
IV. Classification des SMD.....	94
V. SMD Classifications pronostiques et critères de réponses.....	104
VI. Traitement .....	111
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>115</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>116</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>124</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>113</b>



---

*INTRODUCTION*



---

## **I. Définition :**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe d'affections chroniques et clonales des cellules souches hématopoïétiques (CSH), caractérisées par une hématopoïèse inefficace, se traduisant par une ou plusieurs cytopénies périphériques.

Il s'agit d'un état pré-leucémique avec une évolution possible vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans environ un tiers des cas. [1. 2]

## **II. Généralités :**

Le terme de syndrome myélodysplasique (SMD) englobe toute une gamme des maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques généralement acquises, rarement congénitales, ayant une présentation clinique hétérogène.

Leur diagnostic est relativement difficile et nécessite parfois du temps et plusieurs examens de la moelle osseuse. [3]

Le traitement du SMD a pour but de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie.

Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est, à ce jour, potentiellement curative dans les SMD. Elle implique toutefois l'existence d'un donneur, un âge généralement inférieur à 65-70 ans, l'absence de comorbidités majeures et un SMD de risque suffisamment élevé pour que le bénéfice ne soit pas contrebalancé par la toxicité. [4.5]

Le traitement symptomatique, principalement la transfusion et le traitement rapide des infections en cas de neutropénie par une antibiothérapie à large spectre, reste fondamental dans la plupart des SMD.[4.5]

L'évolution du SMD est défavorable, semblable à celle d'une hémopathie maligne. La survie médiane va de 9 mois à plus de 8 ans selon la catégorie de risque initial. Les principales causes

de décès sont les infections et les hémorragies (50-60%), de même que la transformation en leucémie aiguë (20-30%). [3]



---

*PATIENS ET  
MÉTHODES*



---

## **I. Patients :**

### **1. But du travail :**

Nous rapportons une étude rétrospective sur trente dossiers de SMD, chez des patients qui on fait un bilan hématologique (NFS, Myélogramme) au laboratoire de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Les principaux objectifs sont :

- ✓ Recueillir des données épidémiologiques portant de la population.
- ✓ Préciser le mode de découverte du SMD.
- ✓ Détailler la présentation clinique et biologique du SMD.
- ✓ Renseigner le public sur le mode de prise en charge thérapeutique et sur l'évolution.

Dans une étude rétrospective étalée sur 4 ans de juillet 2012 à juillet 2016.

### **2. Recueil des données :**

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir du registre du laboratoire d'hématologie et des registres des services où les patients étaient hospitalisés ou suivis pour un syndrome myélodysplasique.

Les services d'origine des patients étaient:

- Service Hématologie clinique de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.
- Service d'hématologie clinique de CHU Med VI Marrakech.
- Médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.
- Médecine interne de CHU Med VI Marrakech.

Trente dossiers ont été étudiés et analysés. Les dossiers incomplets ou inexploitable étaient systématiquement exclus de l'étude.

### **3. Critères d'inclusion :**

Notre étude a inclus les patients atteints de SMD:

- Dont l'âge était supérieur à 15 ans.
- Ayant fait un bilan hématologique au laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.
- Ayant consulté ou ayant été hospitalisé au service d'hématologie ou de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.
- Ayant consulté ou hospitalisé au service d'hématologie ou de médecine interne de CHU Med VI Marrakech.
- Entre juillet 2012 et juillet 2016.

Seuls les patients chez qui la confrontation clinico- biologique a permis de conclure au diagnostic du syndrome myélodysplasique primaire ou secondaire ont été inclus dans cette étude.

### **4. Critères d'exclusion :**

Les patients qui ont une dysmyélopoïèse secondaire a une carence en vitamine b 12.

## **II. Méthodes :**

### **1. Description de la fiche d'exploitation :**

Nous avons utilisé une fiche d'exploitation [annexe] pour étudier :

#### **1.1 Les données épidémiologiques :**

Les données épidémiologiques générales comprenaient l'identité, l'âge à l'hospitalisation, le sexe, la profession et l'origine géographique.

Aucun de nos patients n'avait de profession exposants, puisque la sélection des patients était faite au niveau du laboratoire d'hématologie Avicenne et la plupart des patients sont des militaires

#### **1.2 Les antécédents :**

Nous avons précisé dans les antécédents :

Une chimiothérapie antérieure, une irradiation, la notion d'exposition aux toxiques et particulièrement les insecticides, le benzène et les dérivés pétrolés.

Antécédents de maladie auto-immune.

#### **1.3 Histoire de la maladie :**

Nous avons précisé la date de début de la symptomatologie, le délai entre les premiers symptômes et la première consultation, le délai entre la consultation et le diagnostic, et les signes révélateurs de la maladie.

#### **1.4 L'examen clinique à l'admission :**

A l'examen clinique, nous avons recherché un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, un syndrome infectieux, la splénomégalie, et les adénopathies.

**1.5 Le bilan biologique:**

**1.5-1 Hématologique :**

❖ **Hémogramme :**

Tous les éléments de l'hémogramme ont été précisés :

Le taux de l'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), le taux des globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), les lymphocytes, les monocytes, le taux de réticulocytes.

Nous avons complété le bilan par l'étude du frottis sanguin.

❖ **Frottis sanguin :**

Nous avons recherché la présence des signes de dysplasie des trois lignées : dysérythropoïèse, de dysmégacaryopoïèse, de dysgranulopoïèse, la présence et le pourcentage des blastes périphériques.

❖ **Taux des réticulocytes :**

Précisé le caractère régénératif ou arégénératif des anémies.

❖ **Le Myélogramme :**

Nous avons étudié la richesse médullaire, la présence de dysérythropoïèse, de dysmégacaryopoïèse, de dysgranulopoïèse, des sidéroblastes, et le taux des blastes médullaires.

**1.5-2 Etude cytogénétique :**

Caryotype à la recherche d'anomalies chromosomiques caractéristiques, quand cela était possible.

**1.6 Classification :**

Nous avons classé nos malades selon la classification de l'OMS 2008.

**1.7 Score pronostique :**

Nous avons calculé le score IPSS et IPSS-R chez les malades ayant bénéficié d'un caryotype médullaire.

**1.8 Traitement :**

Nous avons précisé pour chaque patient:

Les traitements symptomatiques: le support transfusionnel, érythropoïétine, les antibiotiques, et les chélateurs du fer.

***Les traitements de fonds:***

- ❖ Les agents hypométhylants (azacitidine).
- ❖ Chimiothérapie à base d'aracytine ou cytarabine.

**1.9 Evolution :**

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de déceler:

- La réponse aux traitements et leurs effets secondaires.
- Les complications de la maladie: les complications hémorragiques et infectieuses.
- Les malades qui ont eu une transformation aiguë.
- La survenue du décès en précisant les circonstances.
- Et le nombre de perdus de vue.

## 2. Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été faites au moyen du logiciel EXCEL et on a fait appel à une méthode descriptive utilisant des variables simples telles que des pourcentages et des moyennes.



---

*RESULTATS*



---

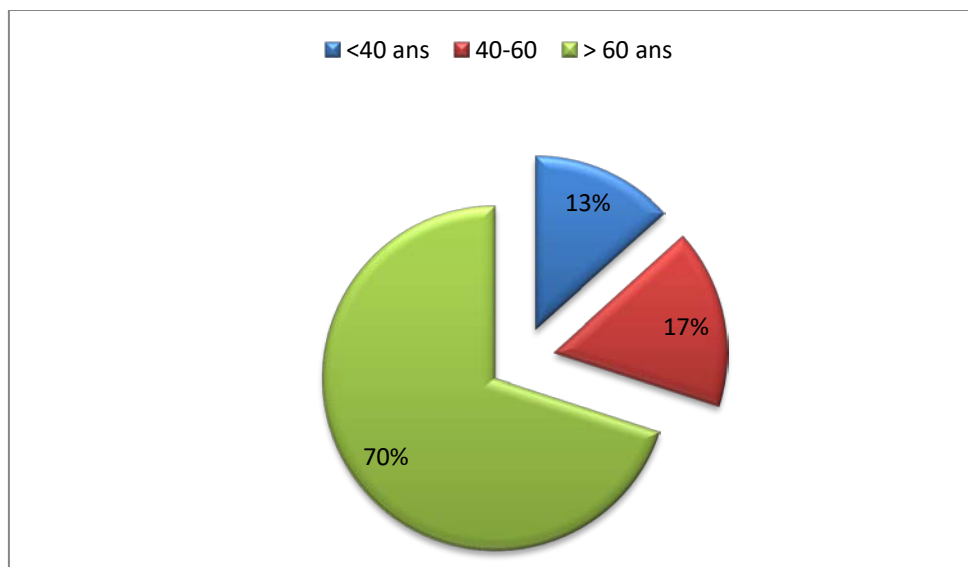
## I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

### 6. Fréquence de la maladie:

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos des patients atteints de SMD. On a recueilli 30 cas sur une durée de 4 ans, soit 7.5 cas par an

### 7. Age des patients :

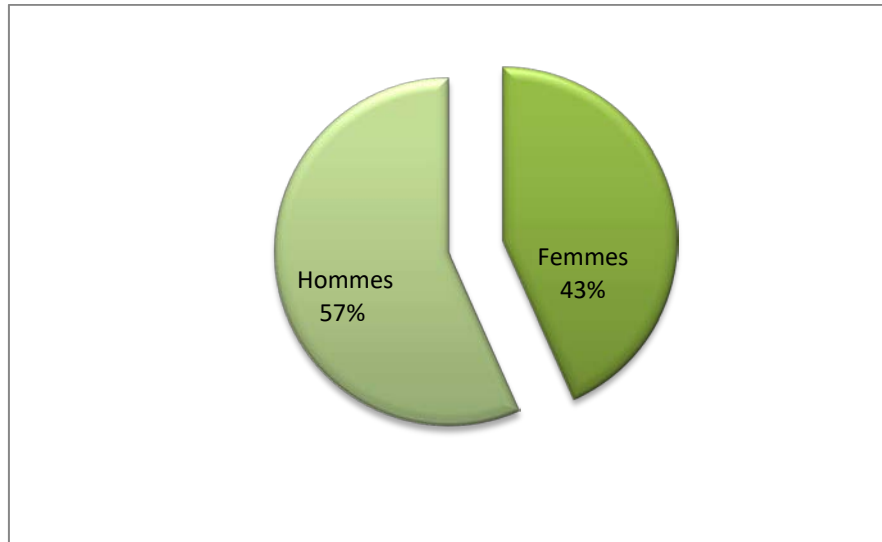
L'âge moyen de nos patients était de 63.63 ans (19-89 ans), et 21 cas étaient âgés de plus de 60ans (70%).



**Figure 1 : Répartition du nombre des cas selon les tranches d'âge.**

### 8. Le sexe des patients :

Nous avons noté une prédominance masculine avec 17 hommes soit (56.66%) et 13 femmes soit (43.33%). Le sex-ratio homme \ femme est de 1.3.



**Figure 2: Répartition des patients selon leur sexe.**

### 9. La profession

Aucun de nos patients n'avait de profession exposante (exposition au benzène ou irradiation), puisque la sélection des patients a été faite au niveau du laboratoire d'hématologie Avicenne et la plupart des patients sont des militaires.

### 10. Admission :

Le délai médian entre le début des symptômes et la consultation était de 3.5 mois (1-12 mois).

Le délai médian entre la consultation et le diagnostic était de 40 j (4j- 9 mois).

## II. DONNEES CLINIQUES :

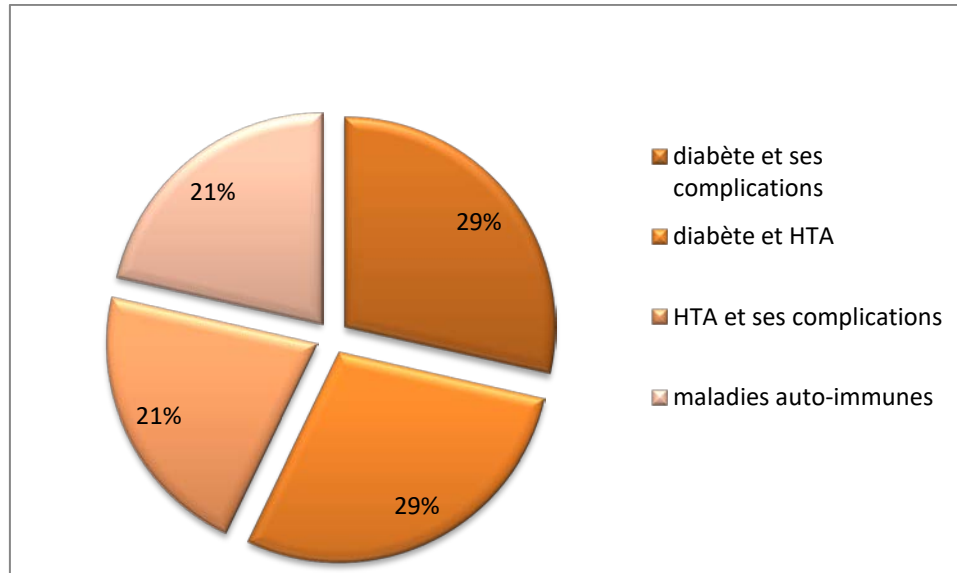
---

## 1. Les antécédents :

Dans notre série aucun malade n'a été traité par chimiothérapie ou radiothérapie ou exposé aux toxiques.

53% (n=16) des patients on pas d ATCD, et 47% (n=14) on des ATCD a type de :

- ❖ Diabète et ses complications chez 28.57% des malades (n=4): diabète isolé chez un seul malade, associé à la cardiopathie chez 2 malades et a l'Insuffisance rénal chez un seul malade.
- ❖ Association diabète et HTA chez 28.57% des malades (n=4).
- ❖ HTA et ces complications chez 21.42% des malades (n=3).
- ❖ Maladies auto-immunes chez 21.42% des malades (n=3), à type de polyarthrite rhumatoïde chez un malade, maladie rhumatoïde non documenté chez un malade, thyroïdite auto-immune associé au diabète chez un malade.



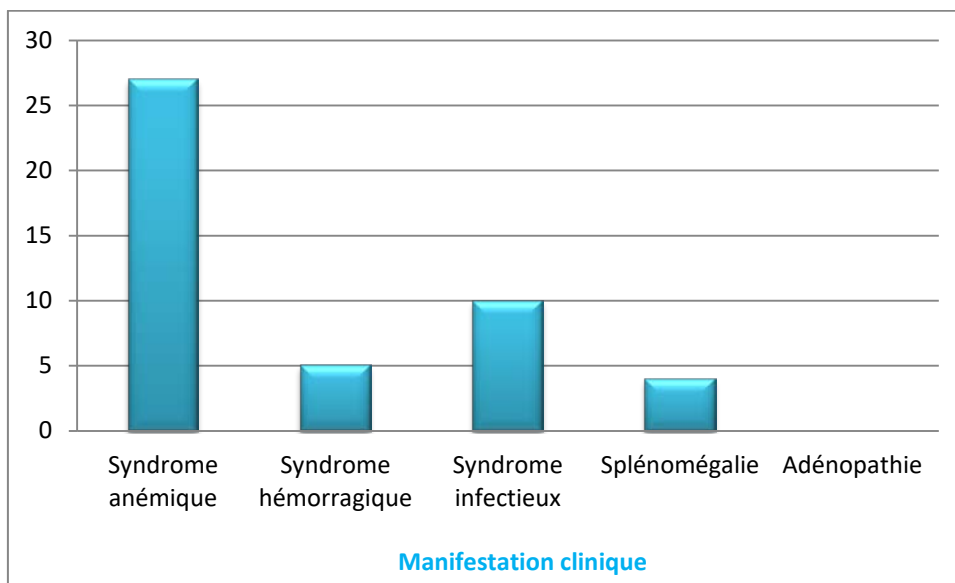
**Figure 4: Répartition des cas selon les antécédents.**

## 2. 15Manifestations Cliniques :

Les principales manifestations cliniques de nos malades sont :

- ❖ Le syndrome anémique retrouvé dans 90% des cas (n=27).
- ❖ Le syndrome hémorragique dans 16.66 % des cas (n=5).
- ❖ Le syndrome infectieux dans 33.33% (n=10).
- ❖ Splénomégalie dans 13.33% des cas (n=4).

Aucun de nos patients n'a pas présenté d'adénopathie.

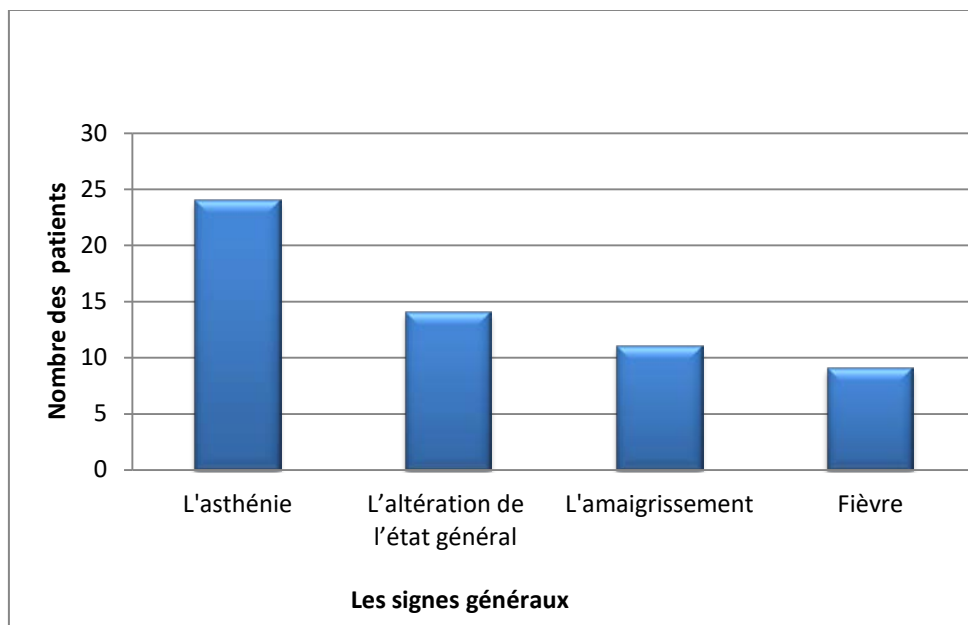


**Figure 5 : Les différentes manifestations cliniques des SMD de notre série.**

a) **Les signes généraux:**

Chez nos patients les signes généraux sont :

- Asthénie rapportée chez 80% des patients (n= 24).
- Altération de l'état général rapportée chez 46.66% des patients (n= 14).
- Amaigrissement rapporté chez 36.66% des patients (n= 11).
- Fièvre présente au moment du diagnostic dans 30% des patients (n=9).



**Figure 6: Répartition des cas selon les signes généraux.**

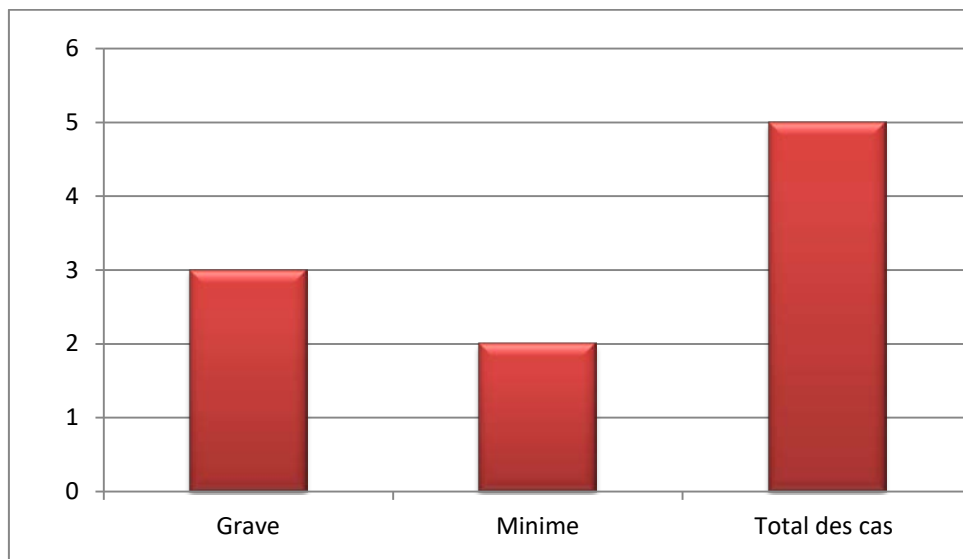
b) **Le syndrome anémique:**

Dans notre série, 90% (n=27) de nos malades avaient un syndrome anémique, il était isolé chez 50% (n=15) des malades et associé aux autres syndromes chez 40% (n=12) des malades.

c) **Le syndrome hémorragique:**

Le syndrome hémorragique (à type d'hémoptysie, épistaxis, rectorragie, métrorragie et ecchymose) était présent chez 16.66% (n=5) de nos patients.

Il était grave (hémoptysie, métrorragie, épistaxis de grande abondance) chez 10% (n=3) des cas et modéré (rectorragie transitoire et ecchymose au point d'injection) chez 6.66% (n=2) des cas.



**Figure 7 : Nombre de cas avec un syndrome hémorragique selon la gravité.**

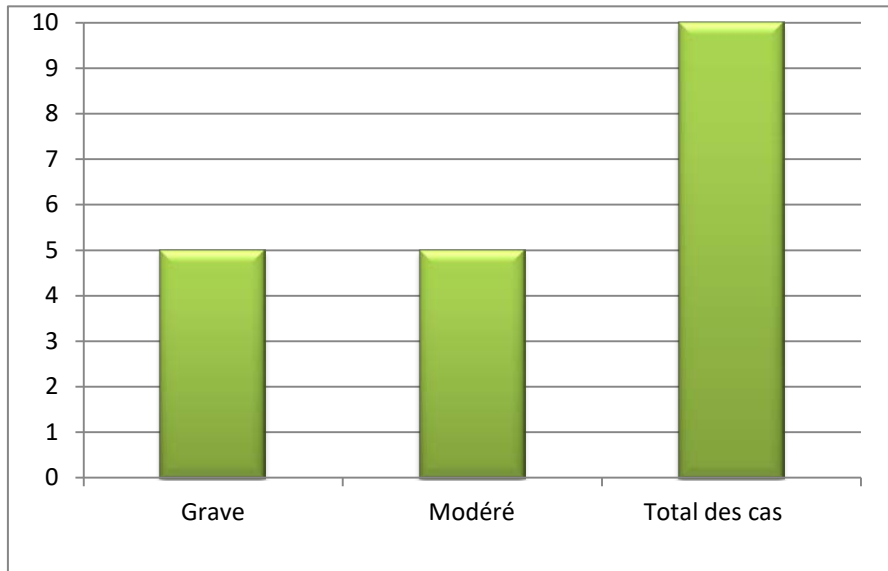
**d) Le syndrome infectieux :**

Le syndrome infectieux était fait de fièvre, frissons, et des signes d'appel selon le site infectieux :

- Cutané : cellulite périnéale.
- Pulmonaire : toux productive.
- Tube digestif : diarrhée.
- Appareil génital : grosse bourse infectieuse.

Et il était présent chez 33.33% (n=10) des nos malades.

Le syndrome infectieux était grave (fièvre à 40, AEG) chez 16.66% des cas (n=5) et modéré (fièvres à 38) chez 16.66% des cas (n=5).



**Figure 8: Nombre de cas avec syndrome infectieux selon la gravité.**

**e) Splénomégalie :**

La splénomégalie (SMG) était présente dans 13.33% des cas (n=4).

**f) Adénopathie :**

Les adénopathies n'avaient été retrouvées chez aucun patient.

**g) Les associations syndromiques :**

Le syndrome anémique est la manifestation clinique la plus fréquente des SMD dans notre série, il était isolé dans 50% des cas (n=15) et associé aux autres syndromes chez 40% (n=12) des malades.

Le syndrome infectieux était isolé chez un seul patient (3.33 %) et associé chez 9 patients (30 %).

Le syndrome hémorragique et splénomégalie n'étaient jamais isolés dans notre série, ils étaient toujours associés à d'autres signes cliniques.

**Tableau I: Les différentes manifestations cliniques des SMD.**

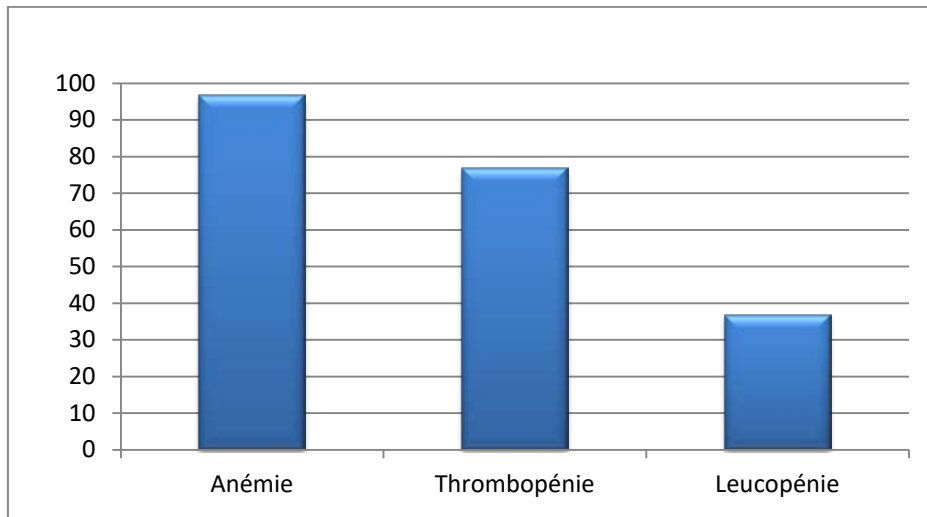
<b>Les manifestations cliniques</b>	<b>Isolés</b>	<b>Associés</b>	<b>Total</b>
<b>Le syndrome anémique</b>	15(50%)	12(40%)	27(90%)
<b>Le syndrome hémorragique</b>	0	5(16.66%)	5(16.66%)
<b>Le syndrome infectieux</b>	1(3.33%)	9(30%)	10(33.33%)
<b>Splénomégalie</b>	0	4(13.33%)	4(13.33%)

### **III. DONNEES BIOLOGIQUES:**

### 1. Numération formule sanguine (NFS) :

Dans notre série l'anémie est retrouvée chez 96.66% des malades.

La thrombopénie chez 76.66% et la leucopénie chez 36.66%.



**Figure 9: Pourcentage des cytopénies.**

#### 1.1 L'anémie :

96.66% des malades (n=29) avaient une anémie, le taux moyen de l'hémoglobine était de 6.6g/dl (3.9-11.3).

***Parmi ces 29 malades :***

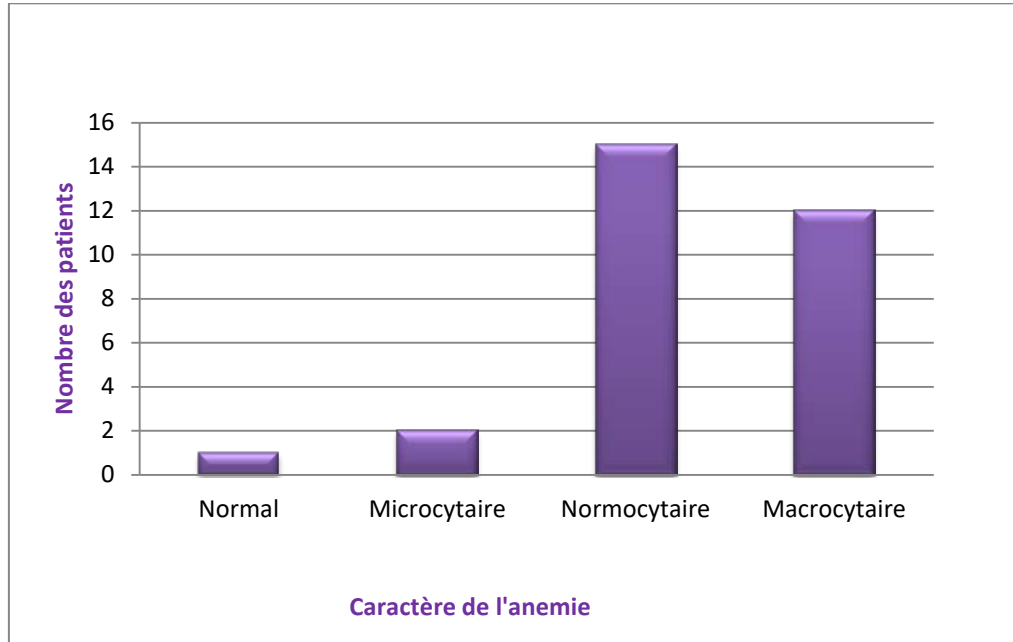
- ✚ 8 malades avaient une anémie isolée.
- ✚ 21 malades avaient une anémie associée à une autre cytopénie.

L'anémie était normocytaire chez 51.72% des cas (n=15), macrocytaire chez

40% des cas (n=12) et microcytaire chez 6.66% des cas (n=2).

Le taux moyen du VGM est de 97.7fl (60-120.8fl).

Dans 100 % des cas l'anémie était arégénérative avec un taux de réticulocytes bas arrivant jusqu'à 3500 elt/mm<sup>3</sup>.



**Figure 10: Répartition des cas selon le taux d'hémoglobine.**

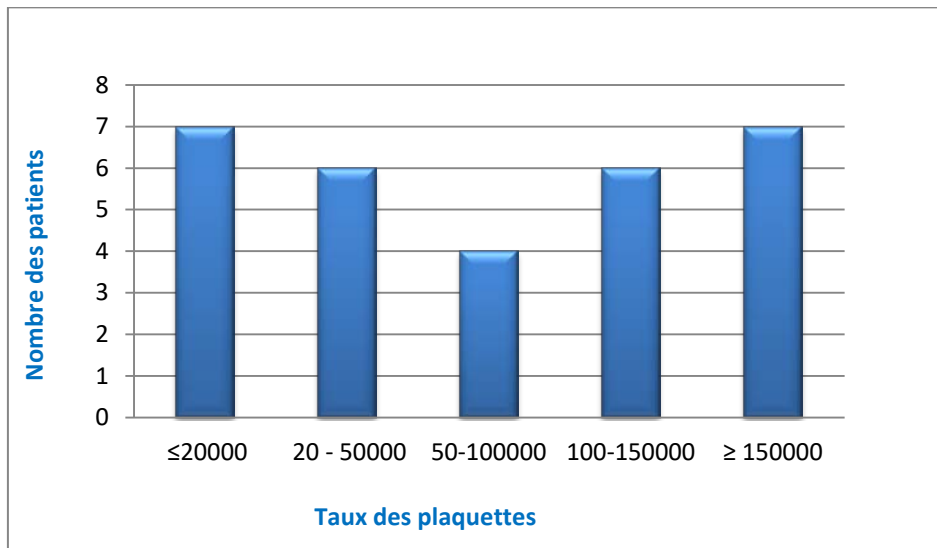
### 1.2 La thrombopénie

76.66% de nos malades avaient une thrombopénie (n=23) et le taux moyen des plaquettes est de 57430 elt/ mm<sup>3</sup> (3000–141000 elt/ mm<sup>3</sup>).

Parmi ces 23 malades :

- ✚ 1 malade avait une thrombopénie isolée.
- ✚ 22 malades avaient thrombopénie associé à une autre cytopénie.

Seul 23.33% des malades (n=7) avaient un taux de plaquettes normal.



**Figure 11: Répartition des cas selon le taux de plaquettes.**

### 1.3 La leucopénie

Elle est retrouvée chez 36.66% des malades (n=11). Le taux moyen des leucocytes est de 2259 GB/ mm<sup>3</sup> (630–3600 GB / mm<sup>3</sup>).

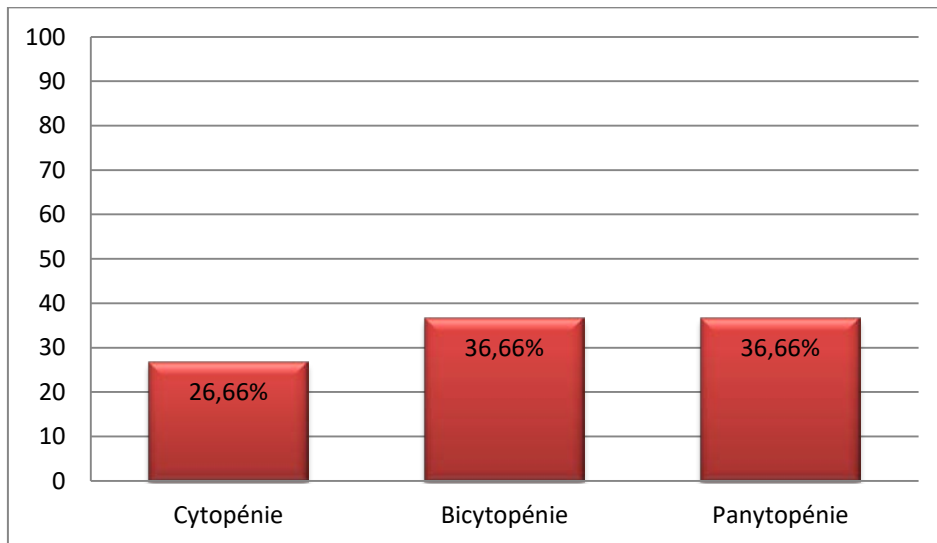
63.33% des malades (n=19) avaient un taux de leucocytes normal.

### 1.4 Associations des cytopénies :

Dans 26.66% (n=8) des cas on a une cytopénie isolée.

Et dans 73.33 % des cas on a une association des cytopénies :

- ❖ La bicytopénie était retrouvée chez 36.66% des malades (n=11), fait d'anémie + thrombopénie dans tous les cas.
- ❖ La pancytopénie ou tricytopénie était retrouvée chez 36.66% des cas (n=11).



**Figure 12: Répartition des cas selon le nombre de cytopénie.**

Le frottis sanguin était réalisé chez tous nos patients, il était pathologique chez 53.33% des patients (n=16) : anisocytose, poïkilocytose, plaquettes géantes, dysgranulopoïèse dysérythropoïèse, anomalies morphologiques des polynucléaires etc...

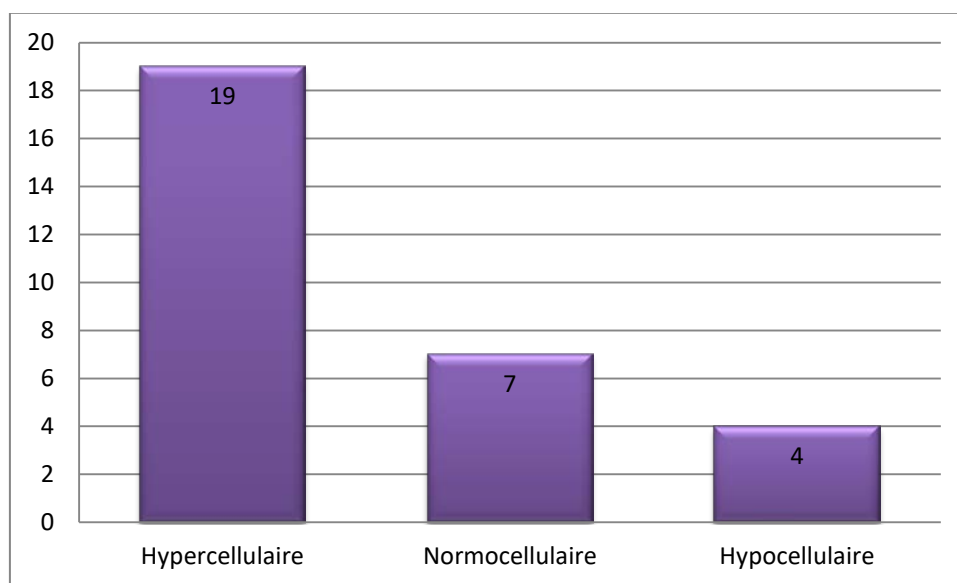
20% des patients (n=6) avaient des blastes sur le sang périphérique, le taux moyen des blastes est de 6.66% (3-12%).

## 2. Le myélogramme:

Le myélogramme était réalisé chez tous les malades et avait permis de poser le diagnostic de la maladie dans 90% des cas (n=27).

Chez 10% de nos malades (n=3) la ponction sternale était blanche, et le diagnostic a été posé sur un deuxième myélogramme réalisé suite à une ponction aspiration lors d'une biopsie ostéo-médullaire.

La moelle osseuse était hypercellulaire chez 63.33% des patients (n=19), normocellulaire chez 23.33% des patients (n=7), alors qu'elle était hypocellulaire chez 13.33 patients (n=4).



**Figure 13: Répartition des cas selon la cellularité de la moelle.**

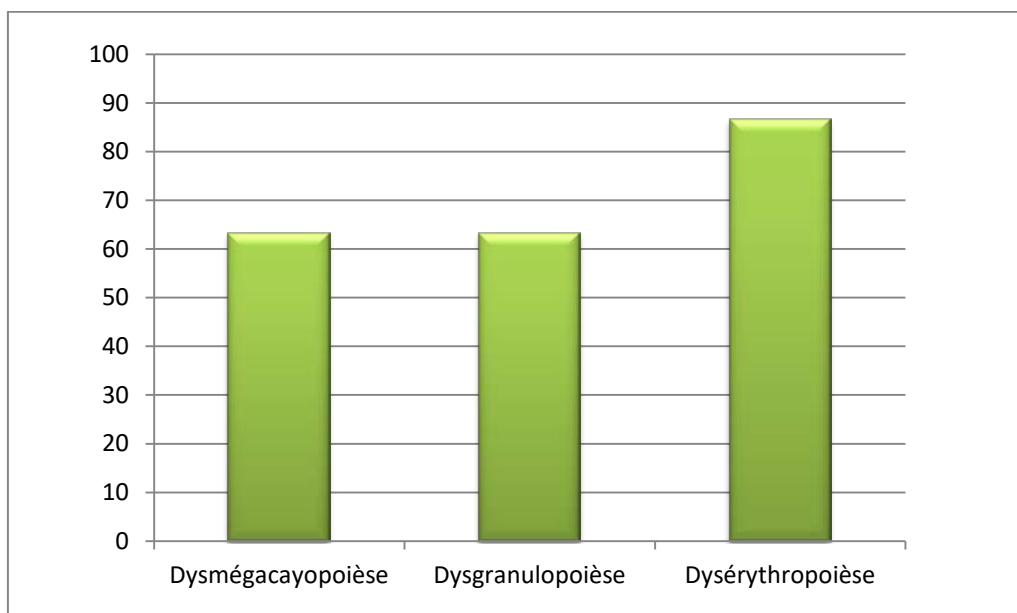
**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

Le nombre de mégacaryocytes était normal chez 70% des patients (n=21), et réduit chez 30% des patients (n=9).

Les anomalies morphologiques étaient présentes chez tous les malades et intéressent une ou plusieurs lignées (dysérythropoïèse, dysmégacaryopoïèse, dysgranulopoïèse).

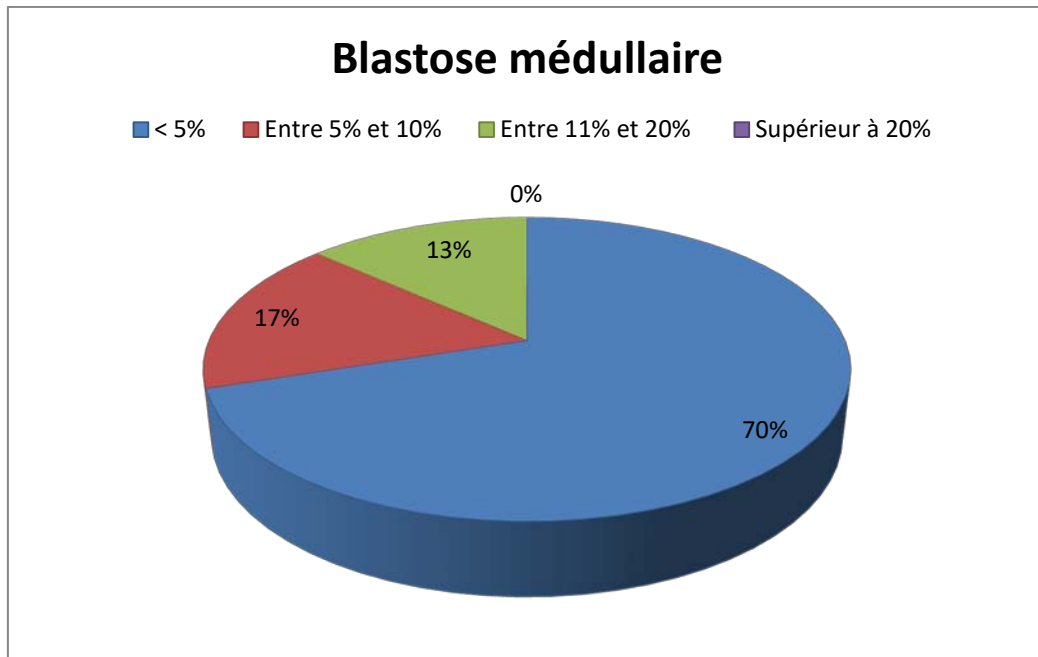
La lignée érythroblastique était touchée dans 86.66% des cas (n=26), la lignée granulocytaire dans 63.33% des cas (n=19), et les mégacaryocytes dans 63.33% des cas (n=19).



**Figure 14: Les anomalies morphologiques présentes au myélogramme.**

La blastose médullaire était présente chez 56.66% des patients (n=17), avec un taux moyen à 7.3% (2-18%).

Le taux de blastes médullaires était inférieur à 5% dans 70% des cas, entre 5 et 10% dans 17% des cas, entre 11 et 20% dans 13% des cas, et dans aucun cas il n'était pas supérieur à 20%.



**Figure 15: Répartition des cas selon la blastose médullaire.**

### **3. La biopsie ostéo-médullaire:**

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) était réalisée chez 3 patients, elle était hypocellulaire chez 2 patients, normocellulaire chez un autre. Et elle n'a pas montré des cas de fibrose.

Les anomalies morphologiques rencontrées chez ces 3 patients sont : dysérythropoïèse chez 1 patient, dysmégacaryopoïèse chez 2 patients.

#### 4. 27Données cytogénétiques:

L'étude cytogénétique était réalisée chez 16 malades (53.33%).

Parmi ces 16 malades: Le caryotype médullaire était normal chez 6 malades (37.5%), et anormal chez 10 malades (62.5%).

Les anomalies cytogénétiques retrouvées sont :

- Del (5q) chez 12.5% des cas (n=2).
- Monosomie 7 chez 6.25% des cas (n=1).
- Complexe chez 18.75% des cas (n=3) :
  - chez le premier patient on a trisomie 8, monosomie 19, t (1-19).
  - chez le deuxième on a un sous clone présentant délétion 1q12, del (7q), trisomie 8.
  - chez le troisième on a juste le caractère complexe pas d'information sur le type d'anomalie.
- Autre résultats chez 25% (n=4):
  - anomalie du chromosome 20 (n= 1).
  - trisomie 8 (n=1).
  - trisomie 6 (n=1).
  - monosomie 19 (n=1).

L'âge médian des patients chez qui on le caryotype était anormal est de 65 ans.

#### **IV. CLASSIFICATIONS:**

Selon la classification de l'OMS 2008 des SMD :

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM) représentent 26.66% des cas (n=8).

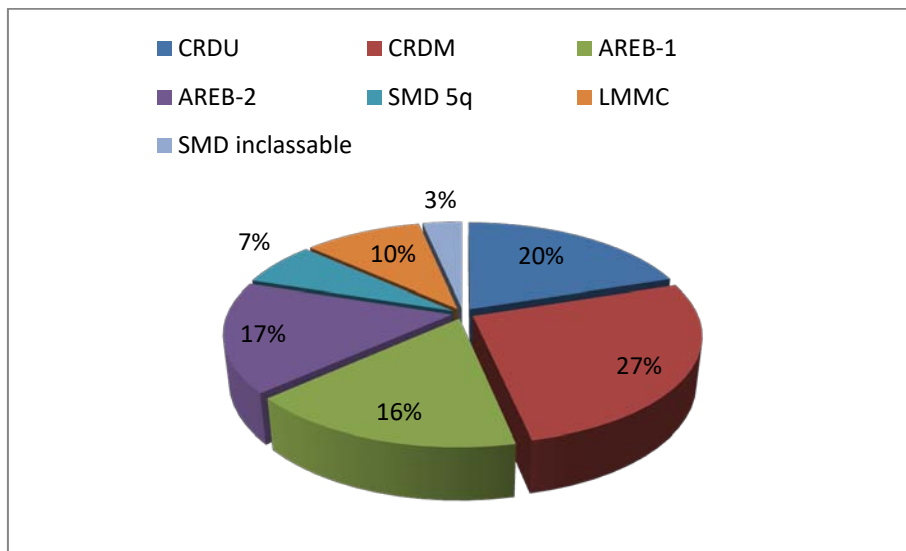
Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU) représentent 20% des cas (n=6).

L'anémie réfractaire avec excès de blastes représente dans notre série 33.33% des cas : dans 16.66% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1) (n =5), et dans 16.66% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 (AREB 2) (n=5).

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) représente dans notre série 10% (n =3).

Le syndrome myélodysplasique 5q représente 6.66% (n=2).

Le syndrome myélodysplasique inclassable représente 3.33% (n=1).

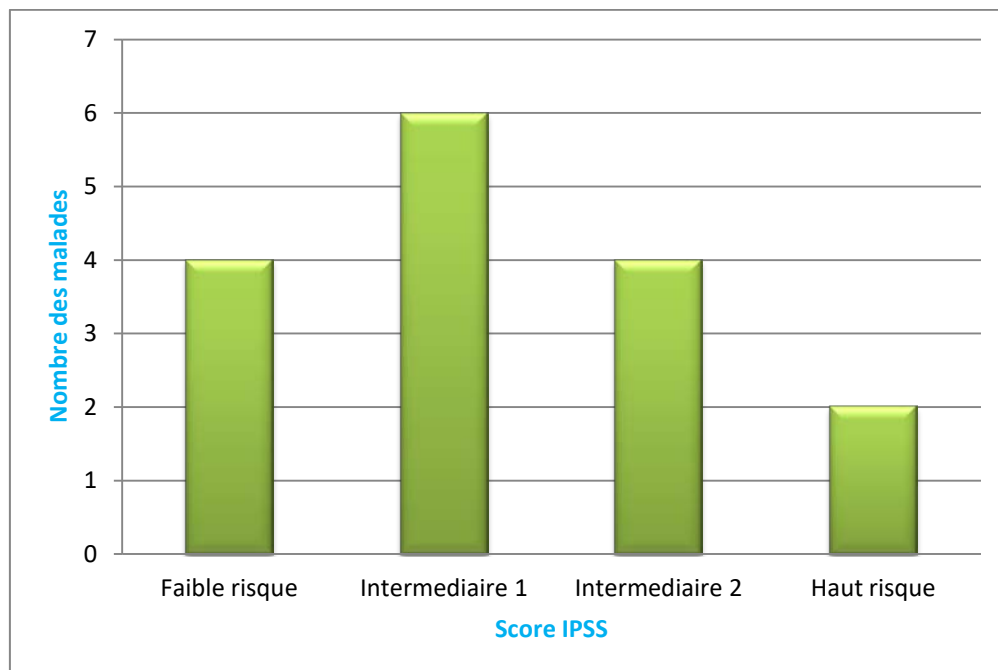


**Figure 16: Répartition des cas selon la classification OMS 2008.**

## V. SCORE PRONOSTIC IPSS ET IPSS-R :

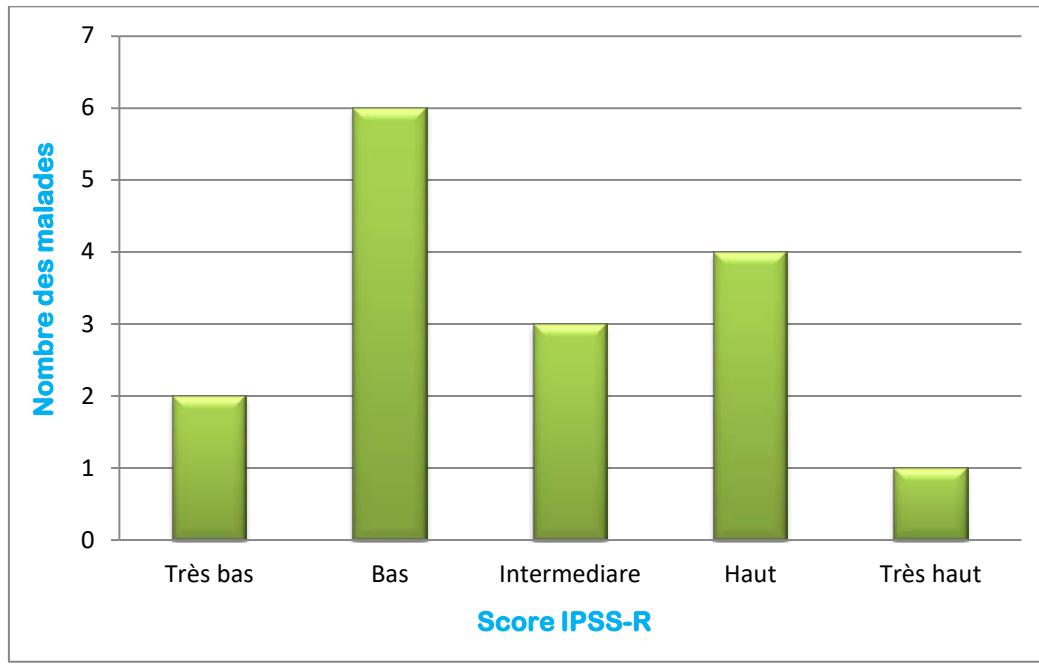
Nous avons calculé le score IPSS et IPSS-R chez les malades ayant bénéficié d'un caryotype médullaire (16 malades)

L'IPSS est à 0 chez 25% des cas (n=4), permettant de classer le SMD à faible risque, entre 0.5 et 1 chez 37.5% des cas (n=6) donc SMD intermédiaire 1, entre 1.5 et 2 chez 25% des cas (n=4) il s'agit d'un SMD intermédiaire 2, alors qu'il est supérieur à 2,5 chez 12.5% des cas (n=2), donc le SMD est classé à haut risque.



**Figure 17: Répartition des cas selon le score IPSS.**

Dans l'IPSS-R le SMD est classé très bas chez 12.5% des cas (n=2), bas chez 37.5% des cas (n=6), intermédiaire chez 18.75% (n=3), haut chez 25% (n=4), et très haut chez 6.25% (n=1).



**Figure 18 : Répartition des cas selon le score IPSS-R.**

## **VI. EVOLUTION ET COMPLICATION:**

Concernant l'évolution, 43.33% des malades (n=13) sont toujours suivis, 36.66% des malades étaient perdus de vue (n=11).

20% des malades étaient décédés (n=6) : 6.66% par septicémie (n=2), 10% par arrêt cardiaque (n=3), Et dans un seul cas (3.33%) la cause de décès est inconnue.

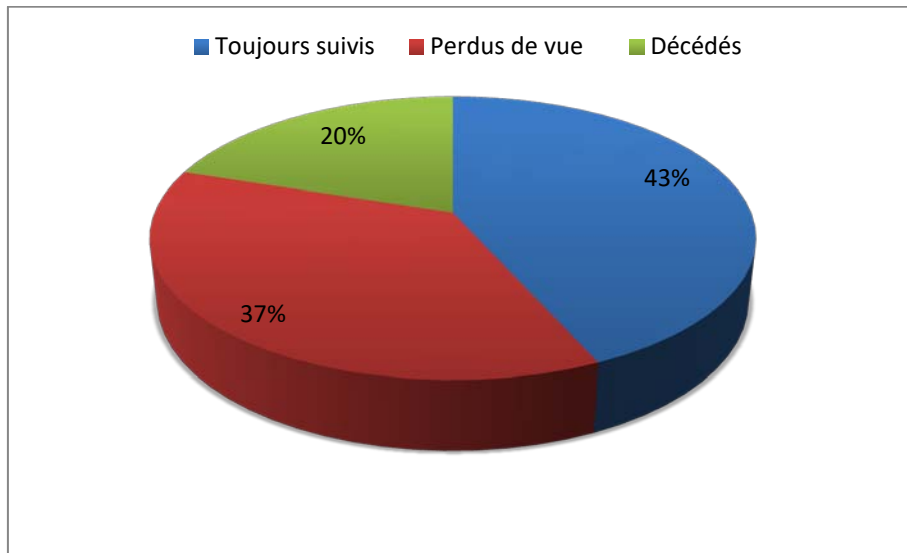
La durée moyenne de suivi à partir du diagnostic est de 18 mois (2-60mois).

Chez les patients décédés le suivi s'est effectué sur une période moyenne de 10 mois (6-18mois).

Chez les patients non décédés le suivi s'est effectué sur une période moyenne de 21 mois (2-60mois).

**Tableau II : Le devenir des SMD selon le type.**

	Devenir selon le type de SMD		
	Perdus de vue	Décédés	Toujours suivis
CRDU	2	0	4
CRDM	3	3	1
AREB 1	1	1	3
AREB 2	2	1	2
LMMC	2	1	0
SMD 5q	1	0	1
SMD inclassable	0	0	1



**Figure 19: Evolution des malades.**

**Tableau III : Les complications selon le type de la classification OMS.**

TYPE SMD Complication :	CRDU	CRDM	AREB 1	AREB 2	LMMC	SMD 5q	SMD inclassable
hémorragique	2	1	2	3	0	0	1
infectieuse	0	2	3	2	1	0	0
Transformation en leucémie aigue myéloïde	0	0	1	0	1	0	0
hémochromatose	0	2	0	1	0	1	0

Le suivi régulier de nos patients a permis de déceler des complications que ce soient lors des hospitalisations ou en ambulatoire.

50% de nos patients (n=15) on fait des complications a type de :

- a) Complications hémorragiques, qui sont les plus fréquentes et qui représente 30% des cas (n=9), repartie en épistaxis chez 3 patients, ecchymose chez 2 patients, gingivorragie chez 2 patients, et rectorragie chez 2 patients.
- b) Complications infectieuses qui représentent 26.66% des cas (n=8). Repartie en infection pulmonaire chez 3 patients, infection urinaire chez 2 patients, infection de la peau (cellulite) chez 2 patients, et infection ORL chez un seul patient.
- c) La transformation en leucémie aiguë myéloïde représente 6.66% des cas (n=2). Le 1er cas avait une anémie réfractaire avec excès de blastes type 1, le 2ème cas avait une leucémie myélomonocytaire chronique.

- d) L'hémochromatose secondaire, conséquence des transfusions itératives est retrouvée chez 13.33% des malades (n=4), pour laquelle ils ont été mis sous chélateurs de fer.

## VII. TRAITEMENT:

Le traitement de fond des SMD est différent selon que l'on considère les SMD de faible risque ou de haut risque.

La correction des cytopénies constitue le principal enjeu thérapeutique des SMD de faible risque.

**Le traitement dans notre série est basé sur:**

- Transfusion: 80% des patients (n=24) avaient un besoin transfusionnel régulier, par des culots globulaires chez 80% des malades (n=24) et des concentrés plaquettaires chez 40% des malades (n=12), les besoins transfusionnels étaient de 2,2CG par patient par mois.
- L'érythropoïétine: prescrite chez 20% des cas (n=6).
- Une antibiothérapie : prescrite chez 40% des cas (n=12).
- Les chélateurs de fer: prescrits chez 13.33% des cas (n=4).
- La chimiothérapie à base d'aracytine : prescrite chez 16.66% des cas (n=5).
- Les agents hypométhylants (azacitidine) : prescrite chez 16.66% des cas (n=5).
- L'allogreffe de moelle osseuse, seul traitement curatif des SMD, n'a été pratiqué chez aucun malade.

**Tableau IV: Répartition des malades selon le type du traitement reçu.**

Le traitement reçu	Nombre des malades
Transfusion	24
L'érythropoïétine	6
Antibiothérapie	12
Les chélateurs de fer	4
Chimiothérapie	5
Les agents hypométhylants	5

### **VIII. BILAN DE SUIVI DES TRANSFUSIONS:**

La ferritinémie était dosée chez les patients polytransfusés avec un taux moyen à 1136 $\mu$  g/l (35-4850  $\mu$  g/l).



---

***DISCUSSION***



---

## I. Fréquence globale de la maladie :

La fréquence moyenne des SMD dans notre série était de 7.5 cas par ans (30 cas en 4ans). Cette valeur est proche de celle retrouvée par Bouali et al en Algérie [119] qui était de 8 cas par ans (40 cas en 5 ans), celle de Mastuda et al au Japon [56] qui était de 6.5 cas par ans (131 cas en 20 ans), et celle Ben hassen et al en [120] en Tunisie, qui était de 10 cas par ans (40 cas en 4 ans).

Toutefois, cette fréquence est très basse par rapport aux séries Européennes: Navarro et al en Espagne [55] ont retrouvés 28 cas par ans (311 cas en 11 ans), Troussard et al en France [53] ont retrouvés 41 cas par ans (703 cas en 17 ans), Germing et al [52] ont retrouvés 30.8 cas par ans (308 cas en 10 ans).

Cette différence pourrait s'expliquer par la disponibilité des moyens diagnostiques.

**Tableau V: Comparaison du nombre des malades dans notre série avec d'autres séries.**

Auteur	Pays	Nombre des malades par ans
Bouali [119]	Algérie	8
Mastuda [56]	Japon	6.5
Ben hassen [120]	Tunisie	10
Navarro [55]	Espagne	28
Troussard [53]	France	41
Germing [52]	Allemagne	30.8
Notre série	Maroc	7.5

## II. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de notre population était de 63.63 ans. Nos résultats concernant l'âge se rapprochent de l'étude réalisée par Ben hassen et al [120] en Tunisie qui objective un âge moyen de 68 ans.

D'autres études ont révélé un âge moyen plus jeune, notamment celle de Baiza et al [121] où l'âge moyen était de 50.5 ans, Bouali et al [60] où l'âge moyen était de 56.6 ans, et Mastuda et al [56] où l'âge moyen était de 57ans.

Par contre l'âge moyen était plus élevé dans les études réalisé par : de Navarro et al [55], la Ma Xiamei et al [50], Troussard et al [53], et Germing et al [52] où l'âge moyen était respectivement de : 74 ans, 76 ans, 74 ans et 72 ans.

Dans notre série la tranche d'âge la plus touchée était celle de 60 ans et plus (70%). Ceci concorde avec les données européennes et américaines où la majorité des patients sont diagnostiqués au-delà de la soixantaine. En effet, Ma X et al [50] dans leur étude faite aux Etats-Unis, ont montré que 86% des patients avaient un âge supérieur ou égal à 60 ans au moment du diagnostic.

**Tableau VI: Comparaison de l'âge moyen de notre série avec d'autres séries.**

Auteur	Pays	Moyenne d'âge (ans)
Ben hassen [120]	Tunisie	68
Bouali [119]	Algérie	56.6
baiza [121]	Maroc	50.5
Navarro [55]	Espagne	73
Troussard [53]	France	76
Germing [52]	Allemagne	74
Ma Xiamei [50]	USA	72
Notre série	Maroc	63.63

### **III. Répartition selon le sexe :**

Le SMD a été diagnostiqué chez 30 patients (17 hommes, 13 femmes), avec une prédominance masculine, le sex-ratio est de 1.3. Ce qui rejoint, l'étude de Baiza et al réalisé à Casablanca entre 2008 et 2010, où le sex-ratio est de 1.31 [121], l'étude de Yahyaoui A et al réalisé a Rabat [122] entre 2006 et 2015 dont le sex-ratio était de 1.58, l'étude de Ben hassen et al [120] entre 2006 et 2010 en Tunisie , l'étude de Navarro et al en Espagne [55] entre 1990 et 2001 retrouvent une prédominance masculine, et l'étude de Matsuda et al [56] entre 1976 et 1997 au Japon, les sex-ratios respectifs étaient de : 1.9 ; 1.44 ; 1.14.

Mais ces données se contrastent avec les résultats de l'étude de Bouali et al [119] entre 1998 et 2003, et celle de l'étude de Lorand et al en 2006 [123]. Où il y a une prédominance féminine, Les sex-ratios respectifs étaient de : 0.9 et 0.93.

Tableau VII: Sexe ratio Homme / Femme selon les séries.

Auteur	Sex-ratio
Baiza [121]	1.31
Yahyaoui [122]	1.58
Ben hassen [120]	1.9
Navarro [55]	1.44
Matsuda [56]	1.14
Bouali [119]	0.9
Lorand [123]	0.93
Notre série	1.3

#### **IV. Résultats cliniques :**

Au cours de notre étude, nous avons noté que le signe clinique principal du SMD est représenté par le syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, vertige et dyspnée d'effort, suivi du syndrome infectieux, et enfin le syndrome hémorragique.

Les maladies associées observées chez nos patients sont dominés par les pathologies chroniques du sujet âgé à type de diabète, hypertension artérielle, et les cardiopathies.

Ceci concorde avec la littérature [57, 59,74].

## **V. Résultats biologiques :**

### **1. Hémogramme :**

Sur le plan biologique, l'anémie était présente chez 96.66% des cas, suivie de la thrombopénie présente chez 76.66% des cas, enfin la leucopénie présente chez 36.66% des cas seulement,

Dans 26.66% des cas on a une cytopénie isolée : anémie isolée chez 23.33% des malades et thrombopénie isolée chez 3.33% des malades. La bicytopénie était retrouvée chez 36.66% des malades, fait d'anémie + thrombopénie dans tous les cas. La pancytopénie était retrouvée chez 36.66% des cas.

L'anémie est normochrome dans 51.72% des cas, macrocytaire dans 40% des cas, et microcytaire dans 6.66% des cas.

Dans 100 % des cas l'anémie était arégénérative.

Le frottis sanguin était pathologique chez 53.33% des patients avec anisocytose, poïkilocytose, plaquettes géantes, anomalies morphologiques des polynucléaires.

20% des patients avaient des blastes sur le sang périphérique et le taux moyen était de 6.66%.

Notre étude se rapproche des résultats de l'étude de Baiza et al [121] qui a trouvé 96 % des malades avec anémie , 44 % avec thrombopénie et 35% avec leucopénie. La cytopénie est retrouvée chez 41.5% des malades, la bicytopénie chez 23%, et la pancytpénie chez 33% des malades.

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

L'étude de Bernasconi et al [125] rapporte 56.6% des cas d'anémie, 51.3% des cas de thrombopénie et 46.4% des cas de leucopénie. La cytopénie est retrouvée chez 41.5% des cas, bicytopénie chez 31.6%, et pancytopénie chez 14.7% des malades.

Et l'étude Massimo et al [126] et al rapporte 41% des cas d'anémie, 31% des cas de Thrombopénie et 36% de leucopénie.

Et Ce qui est cohérent avec les données de la littérature [74.129.75.76]

**Tableau VIII : Comparaison des données de numération formule sanguin de notre série avec d'autres séries.**

<b>Auteur</b>	<b>Anémie(%)</b>	<b>Thrombopénie(%)</b>	<b>Neutropénie(%)</b>
Massimo et al [126]	<b>41</b>	<b>31</b>	<b>36</b>
Bernasconi et al [125]	<b>56.6</b>	<b>51.3</b>	<b>46.4</b>
Baiza et al [121]	<b>96</b>	<b>44</b>	<b>35</b>
Notre série	<b>96.66</b>	<b>76.66</b>	<b>36.66</b>

**Tableau IX : Comparaison des cytopénie entre notre étude avec d'autres études**

<b>Auteur</b>	<b>Cytopénie</b>	<b>Bicytopénie</b>	<b>Pancytopénie</b>
Bernasconi et al [125]	41.5	31.6	14.7
Baiza et al [121]	-	23	33
Notre série	26.6	36.66	36.66

## **2. Myélogramme :**

Le myélogramme est l'examen principal pour le diagnostic. Il était réalisé chez tous les malades, et a permis de poser le diagnostic de SMD dans 90% des cas. La dysérythroïèse prédomine dans 86.6% des cas, suivie par la dysgranulopoïèse dans 63.33% des cas, et de la dysmégacaryopoïèse dans 63.33% des cas.

Ce qui rapproche de l'étude d'Ehsan et al au Pakistan [124], où la dysérythroïèse est à 89%, et la dysmégacaryopoïèse à 50%.

Et cohérent avec donner de la littérature [78, 79].

La blastose médullaire était présente chez 56.66% des patients, avec un taux de blastes médullaires inférieur à 5% chez 70% des cas, entre 5 et 10% chez 17% des cas, entre 11 et 20% chez 13% des cas, et dans aucun cas il n'était pas supérieur à 20%.

L'étude de Bernasconi et al [125] rapporte 58.45% des cas avec blastes inférieur à 5% ; 12.62% des cas avec blastes entre 5 et 10%, 18.94% des cas avec blastes entre 11 et 20%, et 9.97% des cas avec blastes supérieur à 20%.

Et l'étude de Massimo et al [126] rapporte 41% des cas avec blastes inférieur à 5% ; 38.7% des cas avec blastes entre 5 et 10%, 12% des cas avec blastes entre 11 et 20%, et 8% des cas avec blastes supérieur à 20%

**Tableau X: Répartition des taux de blastes selon les séries.**

		Pourcentage des malades avec taux de blastes :			
		Inférieur à 5%	Entre 5 et 10%	Entre 11 et 20%	supérieur à 20%
Auteur	Bernasconi et al [125]	58.45%	12.62%	18.94%	9.97%
	Massimo et al [126]	41%	38.7%	12%	8%
	Notre série	70%	17%	13%	0%

### 3. Génétique :

Le caryotype médullaire était anormal chez 62.5% des malades chez qui le caryotype a été réalisé, Les anomalies génétiques trouvés sont à type de Del (5q) dans 12.5% des cas, Monosomie 7, anomalie du chromosome 20, trisomie 8, trisomie 6, monosomie 19 présents dans 6.25% des cas pour chacun ; le caryotype était complexe chez 18.75% des cas.

Ce qui est cohérent avec les données de littérature [88.2].

L'âge médian des patients chez qui on le caryotype est anormal est de 65 ans, Ce qui est près du données trouvé par l'étude de Schanz et al, où l'âge médian est de 69 ans. [86]

## VI. Classification OMS :

La classification OMS de nos patients objective 26.66% de CRDM, 20% de CRDU, 16.66% d'AREB 1, 16.66% d'AREB 2, 10% d'LMMC, 6.66% de Syndrome 5q-, 3.33% d'SMD inclassable.

De nombreuses études ont utilisé la classification OMS 2008, parmi elles l'étude Yahyaoui A et al [122] où les CRDM représentent 60.6% des cas, les CRDU : 2% des cas, l'AREB 1 : 1.26% des cas, l'AREB2 : 9% des cas, et les SMD 5 q : 1.3%.

Et l'étude de Baiza et al [121] où les CRDM représentent 33%, la CRDU 7% des cas, les AREB 2 16.3% des cas, les SMD inclassables 7% des cas, le syndrome 5q 2% des cas, et l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne 16% des cas.

Etude de Bernasconi et al [125] où les CRDM représentent 3.7% des cas, les CRDU : 24.1% des cas, l'AREB 1: 14.2% des cas, l'AREB 2: 20.6% des cas, l'ARS : 11.2% des cas et les SMD inclassables : 1.6% des cas.

Etude de Irons et al [127] où les CRDM représentent 68%, la CRDU 9.9% des cas, les AREB 16.3% des cas, les SMD inclassables 4.5% des cas, le syndrome 5q 0.3% des cas, et l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne 1.1% des cas.

Ces différences observées sont probablement dues à la diversité des conditions de recrutement en termes d'effectif, de durée, de répartition selon l'âge, du moment du diagnostic par rapport au stade évolutif de la maladie.

**Tableau XI : Comparaison du répartition des cas dans notre série avec autre études selon  
la classification OMS 2008 .**

Auteur	CRDM(%)	CRDU(%)	AREB 1 (%)	AREB 2 (%)	SMD 5q (%)	SMD inclassable(%)	LMMC(%)	RARS(%)
Baiza et al [121]	33	7	-	13	2	7	7	16
Yahyaoui A et al [122]	60.6	2	1.26	9	1.3	-	-	-
Bernasconi et al [125]	3.7	24.1	14.2	20.6	-	1.6	-	11.2
Irons et al [127]	68	9.9	16.3		-	-	-	1.1
Notre série	26.66	20	16.66	16.66	6.66	3.33	10	-

## VII. Score pronostic:

Les malade sont classés selon le score IPSS puis IPSS-R.

L'IPSS était à faible risque chez 25% des cas, intermédiaire1 chez 37.5% des cas, intermédiaire 2 chez 25% des cas, haut risque chez 12.5% des cas.

Dans l'IPSS-R le SMD est classé très bas chez 12.5% des cas, bas chez 37.5% des cas, intermédiaire chez 18.75% des cas, haut chez 25% des cas, et très haut chez 6.25% des cas.

Nos résultats sont cohérent avec littérature, et proche de nombreuses études, notamment l'étude de Schanz et al [86], qui a trouvé un risque faible chez 29.5% des cas, intermédiaire1 chez 39.2% des cas, intermédiaire 2 chez 19.4% des cas, haut risque chez 11.3% des cas. Et celle de Greenberg et al [59], qui a trouvé : pour IPSS un faible risque chez 33% des cas, intermédiaire1 chez 38% des cas, intermédiaire 2 chez 22% des cas, haut risque chez 7% des cas ; et pour IPSS-R un risque très bas chez 19% des cas, bas chez 38% des cas, intermédiaire chez 20% des cas, haut chez 13% des cas, et très haut chez 10% des cas.

**Tableau XII : Comparaison de répartition des cas dans notre étude et autres études selon le score IPSS :**

Auteur	Le score IPSS			
	Faible risque (%)	Intermédiaire1 (%)	Intermédiaire 2 (%)	Haut risque (%)
Schanz et al [86],	29.5	39.2	19.4	11.3
Greenberg et al [59],	33	38	22	7
Massimo et al [126]	35.71	42.85	18.39	3
Notre série	25	37.5	25	12.5

**Tableau XIV : Comparaison de répartition des cas dans notre étude et autre étude selon le score IPSS-R :**

Auteur	Le score IPSS-R				
	Très bas (%)	Bas (%)	Intermédiaire (%)	Haut (%)	Très haut (%)
Greenberg et al [59],	19	38	20	13	10
Notre série	12.5	37.5	18.75	25	6.25

### **VIII. Traitement:**

Dans notre série, le traitement symptomatique à base de transfusion était préconisé chez 80% des malades : transfusion de culots globulaires (2.2 CG par mois en moyenne) chez 80% des malades, des concentrés plaquettaires (8 CP par mois en moyenne) chez 40% des malade, L'érythropoïétine était prescrite chez 20% des malades, l'antibiothérapie chez 40% des malades, et Déférasirox (Exjade) chez 13.33 % des malades.

L'azacitidine (AHM) était utilisé chez 16.66% (5 patients) des cas, Parmi ces 5 patients :

- Un avait AREB 2, il a reçu 6 mois de traitement, guérison puis rechute après 1 an. Maintenant il est sous dose espacé de traitement.
- Un avait CRDM et il a reçu traitement pendant 1 an et demi. Sa maladie a progressé et il est décédé a cause de sepsis, (échec de traitement).

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

- Un avait AREB 1, il a reçus 6 mois de traitement, et il a progressé en LAM.
- Un avait AREB 2, il a reçus une seule dose puis transfère à une autre ville.
- Un avait SMD inclassable, il a reçus 2 doses de traitement.

La chimiothérapie à base d'aracytine, était utilisée chez 16.66% des patients (5 patients), Parmi ces 5 patients :

- ✚ Un avait LMMC, il a un âge de 59 ans, et il a reçus traitement pendant 2 mois.
- ✚ Un avait CRDU, il a un âge de 79 ans, il a reçus traitement pendant 11 mois, il a fait une rémission hématologique partielle avec amélioration de l'anémie et thrombopénie, et médullaire avec myélogramme de contrôle : moelle équilibrée.
- ✚ Un avait CRDU, il a un âge de 68 ans, il a reçus traitement pendant 6 mois, puis il a fait une rémission complète avec normalisation des 3 lignées.
- ✚ Un avait AREB1, il a un âge de 81 ans, il a reçus traitement pendant 4 mois, avec rémission médullaire et passage des blastes de 6% à pas de médullaire.
- ✚ Un avait AREB1, il a un âge de 86 ans, il a reçus traitement pendant 6 mois, avec progression de la maladie et échec de traitement, il est décédé à cause de sepsis.

L'allogreffe n'était pas réalisé chez aucun patient.

Dans l'étude de Ben hassan et al [120], le traitement était symptomatique dans 57% des cas, androgénothérapie dans 9% des cas, une seule allogreffe de moelle osseuse et abstention thérapeutique chez 27,5% des patients.

Dans la série de Bernasconi et al [125], 75,7% des malades n'ont bénéficié que d'un support transfusionnel.

Et dans l'étude de Kelaidi et al [128], 61 % des malades ont bénéficié de transfusion de culots globulaires (moyenne= 2 CG/mois), et 61,7% ont reçu des culots plaquettaires. 10.4% Des malades on reçu des agents hypométhylants, et la chimiothérapie était administrés chez 14,8%.

Azacytidine et la décitabine ont été utilisées chez 18% des cas dans l'expérience américaine. [128]

## **IX. Evolution:**

Durant l'évolution plusieurs patients on développés des complications à type de : complications hémorragiques chez 30% des malades, complications infectieuses chez 26.66% des malades, la transformation en leucémie aiguë myéloïde chez 6.66% des malades, et l'hémochromatose secondaire, conséquence des transfusions itératives chez 13.33% des malades.

20% des cas de notre série étaient décès, 6.66% par septicémie, 10% des cas par arrêt cardiaque, Et la cause est inconnue chez 3.33% des cas.

Massimo et al [126] ont noté un taux de décès de 41% dont 32% par transformation et 9,2 par complications cardiovasculaires.



---

*REVUE DE LITTÉRATURE  
DES SMD*



---

## **I. PHYSIOPATHOLOGIE**

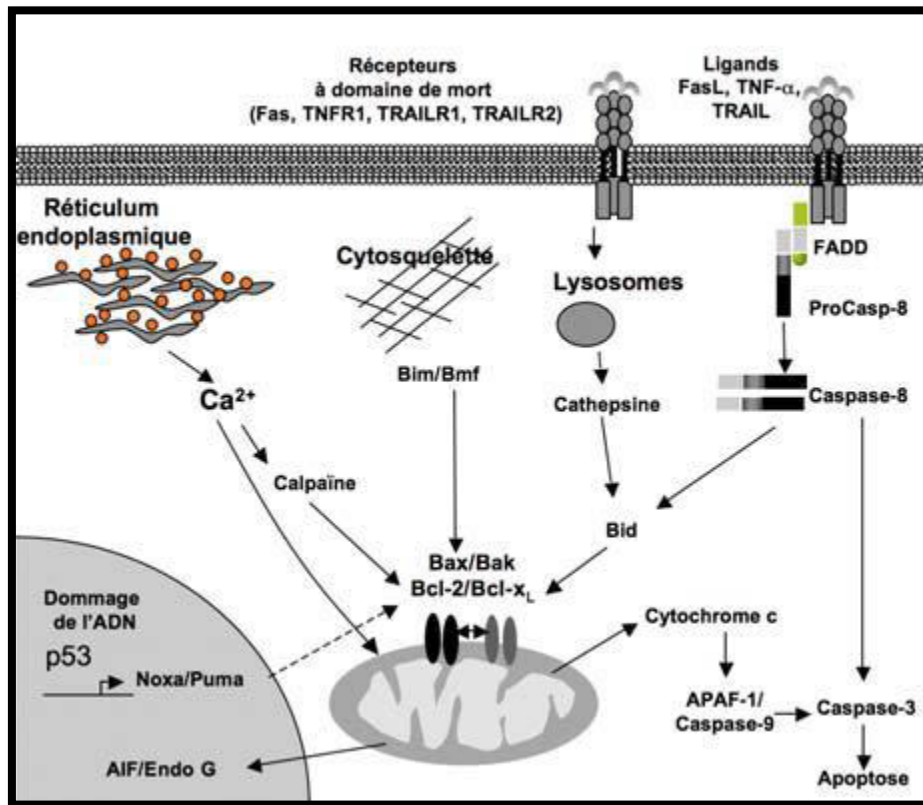
La physiopathologie des SMD n'est pas totalement élucidée et s'oppose parfois selon que l'on se situe au début de la maladie ou lors de la phase leucémique.

Plusieurs événements rendent compte des anomalies rencontrées: un excès d'apoptose, des anomalies de la vascularisation, de l'environnement médullaire, et la survenue d'anomalies cytogénétiques. [6]

### **1. Apoptose intra médullaire :**

#### **1.1 Les voies de mort cellulaire normale :**

La mort cellulaire physiologique est principalement une mort cellulaire programmée de type apoptose qui est soit dépendante, soit indépendante de l'activation de cystéine protéases ou caspases. [7]



**Figure 20 : La signalisation extrinsèque implique des récepteurs à domaine de mort et leurs ligands qui activent la caspase-8 recrutée sur un complexe de signalisation appelé DISC. La voie intrinsèque dépend de la dépolarisation de la membrane mitochondriale secondaire à une perturbation de l'équilibre entre les protéines anti- (Bcl-2 et Bcl-xL) et anti-apoptotique (Bax/Bak). Le calcium, les lysosomes, et l'activation des protéines à domaine BH3 contrôlent cette voie. [7]**

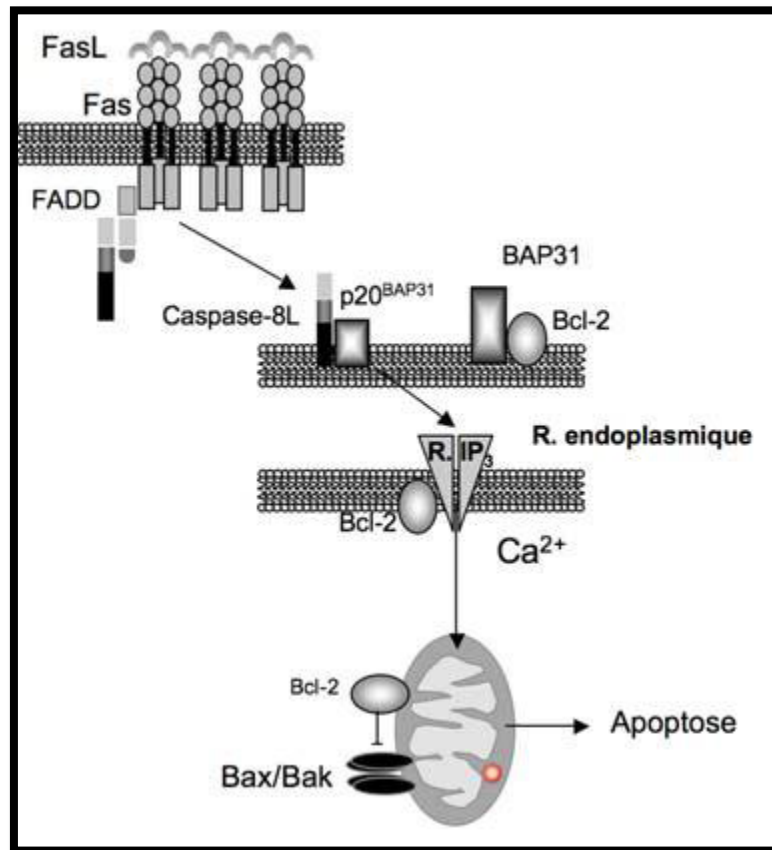
**Abreviations:** *AIF*: l'apoptosis inducing factor, *APAF1*: Apoptotic Peptidase Activating Factor 1, *Bak*: Bcl-2 homologous antagonist killer, *Bax*: Bcl-2-associated X protein, *Bcl-xL*: B-cell lymphoma-extra large, *Bcl2*: B-Cell CLL/Lymphoma 2, *Bid*: BH3 Interacting Domain Death Agonist, *BIM*: bcl-2 interacting mediator of cell death, *BMF*: Bcl2 Modifying Factor *FADD*: Fas-associated death domain, *FAS*: Fatty Acid Synthase, *TNF-α*: Tumor Necrosis Factor alpha, *TNFR1*: Tumor necrosis factor receptor 1, *TRAIL*: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, *TRAIL-R1*: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 1, *TRAIL-R2*: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2.

L'intégrité de la chaîne respiratoire mitochondriale est nécessaire pour la survie de la cellule. L'interruption du transport des électrons génère des radicaux oxygénés qui induisent la peroxydation des lipides, des dommages des membranes internes, la libération des enzymes lysosomales qui hydrolysent les protéines, les acides nucléiques et les lipides. [7]

La mort cellulaire est davantage liée à la perméabilisation de la membrane mitochondriale plutôt qu'à la seule activation des caspases [8].

La Mitochondrie et le réticulum endoplasmique sont impliqués dans les voies d'apoptose dépendantes ou indépendantes de l'activation des caspases (figure 2). [9, 10,11]

Le réticulum endoplasmique et la mitochondrie sont connectés aux récepteurs membranaires à domaine de mort de la famille du TNF $\alpha$ . Lors de la fixation de son ligand, le récepteur recrute l'adaptateur FADD pour Fas-associated death domain qui recrute et active la caspase-8. Selon le type cellulaire, la caspase-8 active directement la caspase-3 ou clive des protéines cibles qui vont amplifier le signal de mort comme BAP31 qui régule les flux calciques du réticulum endoplasmique [12] ou Bid qui induit la perméabilisation de la membrane mitochondriale.



**Figure 21 : Voies de signalisation impliquées dans l'apoptose des précurseurs érythroïdes de SMD**  
**Le récepteur Fas et son ligand sont surexprimés à la membrane des précurseurs érythroïdes et fonctionnellement actifs. Après activation, la protéine BAP31 qui réside dans le réticulum endoplasmique est clivée par une caspase et le calcium est mobilisé. L'augmentation de perméabilité de la membrane mitochondriale contribue au phénotype apoptotique. [7]**

**BAP31 = Bcl-2 associated protein31.**

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

L'apoptose est un mode de régulation négative de l'hématopoïèse normale. Ceci a été établi dans la lignée érythroïde. En effet, il a été montré que l'érythropoïèse est régulée dans la moelle par l'interaction entre Fas et son ligand qui déclenche une apoptose dépendante de caspases. [7, 13]

De plus, une activation contrôlée des caspases est nécessaire à la différenciation érythroïde, monocytaire et mégacaryocytaire terminales et se produit sans apoptose [14, 15, 16].

Ainsi, une activité caspase-3 like est nécessaire à la maturation des érythroblastes basophiles et à la libération des proplaquettes par les mégacaryocytes [14, 15].

L'hématopoïèse inefficace des SMD est en partie due à une apoptose accrue des précurseurs de la moelle, mise en évidence par plusieurs équipes depuis les années 1990 [17]. Cet excès d'apoptose est aussi observé lorsque les précurseurs érythroïdes sont obtenus en culture liquide à partir des progéniteurs immatures CD34+ [18, 19].

Cette apoptose est dépendante de Fas et de l'interaction avec son ligand, les deux molécules étant surexprimées dans les progéniteurs immatures et matures, respectivement. Un excès de récepteur soluble pour Fas ou l'expression ectopique d'un mutant dominant négatif de FADD empêche la signalisation dépendante de Fas, l'activation de la caspase-8 et l'apoptose.

De plus, l'expression d'un mutant de Bcl-2 ciblant le réticulum endoplasmique inhibe la perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie induite lors d'une stimulation des cellules par un anticorps activateur de Fas. [7]

Ces résultats confirment l'existence d'une signalisation spontanée de mort cellulaire en aval de Fas impliquant le réticulum endoplasmique et la mitochondrie dans les précurseurs érythroïdes de SMD [20].

Compte tenu du rôle des caspases dans la différenciation érythroïde normale, il pourrait exister une relation entre activation excessive des caspases et anomalies de différenciation observées dans les SMD aussi bien dans la lignée érythroïde que dans la lignée mégacaryocytaire.

Dans les SMD, la surexpression de Fas et l'activation excessive des caspases est corrélée avec un défaut de croissance des progéniteurs érythroïdes engagés de type BFU-E (pour burst forming unit-erythroid) et à un défaut d'acquisition des marqueurs érythroïdes (glycophorine A,  $\beta$  et  $\gamma$ -globines). [7,21]

### **3. Anomalies génétiques**

L'instabilité génomique observée dans les SMD se traduit par une instabilité chromosomique, une instabilité génique et par des modifications épigénétiques aberrantes de l'ADN.

Il peut en résulter une perte d'hétérozygotie ou perte de l'expression concomitante des 2 allèles d'un même gène, mécanisme classique d'oncogénèse. [7]

#### **3.1 Instabilité chromosomique**

Les délétions des chromosomes 5, 7, 17 et 20 sont fréquentes.

La délétion du bras long du chromosome 7 et la monosomie 7 ont une valeur pronostique péjorative.

Les délétions interstitielles du bras long du chromosome 5 [del (5q)] représentent 12 % des anomalies cytogénétiques des SMD et 40 % des anomalies cytogénétiques SMD et LAM secondaires à une chimiothérapie ou à une radiothérapie.

La classification OMS identifie 8 sous-types de SMD et le pronostic repose sur la mise en évidence des anomalies chromosomiques au caryotype médullaire.

Cependant, 50 % des patients avec un SMD de faible risque n'ont pas d'anomalies caryotypiques en cytogénétique conventionnelle.

Les pertes d'hétérozygotie d'un gène peuvent être dues à des délétions, mutations, ou modifications épigénétiques de la chromatine telles que l'hyperméthylation de l'ADN du promoteur de ce gène dont la transcription est alors éteinte.

Des études récentes ont montré l'intérêt des techniques pangénomiques de haute résolution en CGH (pour comparative genomic hybridization) ou en SNP (pour single nucleotide polymorphism) pour la détection des pertes d'hétérozygotie. [22, 23, 24]

La puissance de ces technologies permet d'orienter la recherche de gène potentiellement impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire, gène suppresseur de tumeur ou oncogène.

Enfin, l'analyse des SNP couplée à l'étude systématique de la méthylation de promoteurs de gènes permet de préciser les mécanismes de la perte d'hétérozygotie.

L'équipe de Maciejewski montre sur une cohorte de 184 SMD et LAM secondaires, que 79 % des patients avec un SMD de faible risque et 90 % des patients avec un SMD de haut risque ont des anomalies chromosomiques détectables en analyse de SNP et que la perte d'hétérozygotie peut être observée par méthylation aberrante des promoteurs de gènes potentiellement suppresseurs de tumeur, événement plus fréquent dans les SMD de haut risque que dans les SMD de faible risque pouvant contribuer à la transformation en leucémie aiguë.

Ainsi, le gène FZD9 est un gène suppresseur de tumeur potentiel dont l'expression peut être éteinte par délétion d'un allèle sur le bras long du chromosome 7, et par méthylation du promoteur de l'autre allèle. La perte du gène FZD9 est corrélée avec un pronostic très défavorable [25].

### **3.2 Du chromosome aux gènes**

Les anomalies du bras long du chromosome 5 donne deux entités cliniques : (I) le syndrome 5q- indolent, caractérisé par une anémie et une dépendance aux transfusions de globules rouges, la présence de mégacaryocytes hypolobés, un faible de risque de transformation et (II) les SMD avec excès de blastes ou LAM avec del(5q) de pronostic défavorable.

La région commune de délétion du syndrome 5q- est une région de 1,5 Mb située en 5q32-5q33.1 contenant 40 gènes entre le marqueur D5S413 et le gène GLRA1 [26].

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

Parmi ces gènes, 33 sont exprimés dans les progéniteurs CD34+ normaux et certains (SLC36A1, G3BP, ATOX1, CSF1R, RPS14, PDGFRB, TNIP1, SPARC et ANAX6) ont une expression nettement diminuée chez les patients [26].

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. [27]

Il est intéressant de faire le parallèle avec les insuffisances médullaires constitutionnelles prédisposant aux cancers, que sont l'anémie de Blackfan-Diamond (ABD), la dyskératose congénitale (DC), l'hypoplasie cartilagineuse (HHC) et le syndrome de Schwachman-Diamond (SDS)

au cours desquelles plusieurs mutations de gènes impliqués dans la maturation des ARNr ont été décrites.

Les anomalies 5q associées aux SMD avec excès de blastes ou aux LAM secondaires à une chimiothérapie concernent une région centrée sur la bande 5q31.1 dont les bornes sont très variables. Cette région s'étend sur environ 3.7 Mb entre le gène codant IL9 du côté centromérique et le gène codant UBE2D2 du côté télomérique [28].

Environ 28 gènes ont été identifiés dont IL9, TGFB1, TRPC7, CDC23, EGR1, HSPA9B, CTNNA1 et UBE2D2 parmi lesquels de possibles gènes candidats suppresseurs de tumeurs. Plusieurs gènes de la région de délétion ont été étudiés. EGR1 qui code pour un facteur de transcription à doigt de zinc pourrait être un gène suppresseur de tumeur.

### **3.3 Instabilité génique**

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

Plusieurs mutations ponctuelles ou insertionnelles (RAS, AML1/RUNX1, FLT3-ITD, NPM1), surexpression d'oncogènes (MDS1/EV11), délétion (NPM1), translocations équilibrées sont décrites (NUP98-HOXD13).

La contribution au phénotype de certaines de ces anomalies a pu être vérifiée dans des modèles murins comme la surexpression des oncogènes MDS1/EV11 [29], la surexpression d'oncogènes mutés AML1/RUNX1 ou RAS, l'expression en conditions d'haplo insuffisance du gène NPM1 et l'expression ectopique du gène HOXD13 normalement absent dans les tissus hématopoïétiques.

Le gène MDS1/EV11 est situé en 3q26 et code pour un répresseur transcriptionnel.

AML1/RUNX1 est un gène localisé en 21q22 qui code pour une sous-unité d'un facteur de transcription hétérodimérique. AML1 est impliqué dans la translocation t(8 ;21)(q22 ;q22) avec ETO dans les leucémies aiguës et dans la translocation t(12 ;21)(p13 ;q22) avec TEL dans les leucémies pré-B.

Des mutations ponctuelles « perte de fonction » sont impliquées dans le développement de leucémies aiguës familiales ou sporadiques, Les anomalies moléculaires du gène AML1/RUNX1 peuvent être détectées dans 20 % des SMD, le plus souvent il s'agit de mutations d'une seule copie du gène.

Les souris qui reçoivent une transplantation de moelle avec des cellules infectées par un rétrovirus contenant un gène AML1/RUNX1 muté meurent de SMD ou d'une LAM avec dysplasie multilignée. [30]

La protéine de fusion AML1-MDS1-EVI1 a aussi une activité transformante. Cependant, l'expression d'une protéine AML1 mutée ou d'une protéine de fusion AML1- MDS1-EVI1 inhibe plutôt qu'elle n'induit l'apoptose et induit une transformation rapide en LAM, ce qui suggère que ces anomalies ne récapitulent pas le phénotype de la maladie. [7]

#### **4. Les facteurs immunologiques :**

Un dysfonctionnement du système immunitaire semble également jouer un rôle dans la physiopathologie des SMD. Les associations entre SMD et manifestations dysimmunitaires notamment avec des dermatoses neutrophiliques, la polyarthrite séronégative, la polychondrite atrophiante ou des vascularites sont classiques.

On note aussi fréquemment la présence d'auto anticorps ou de gammopathies monoclonales chez les patients atteints de SMD.

Plusieurs études ont montré l'existence d'une expansion polyclonale des CD4+ et une expansion clonale ou oligoclonale des cellules T cytotoxiques (CD8 +) dans le sang et la moelle osseuse de patients présentant un SMD.

Ces changements sont plus prononcés dans les SMD à faible risque, qui se caractérise par une diminution du nombre des cellules T régulatrices (CD4 +, CD25high, et FOXP3+) [31].

## **5. Anomalies du microenvironnement médullaire:**

Le stroma médullaire dérive d'une cellule souche mésenchymateuse capable de différenciation vasculaire, musculaire lisse, adipocytaire, chondrocytaire et réticulaire.

L'hématopoïèse est régulée par les étroites relations existant entre les cellules hématopoïétiques et le microenvironnement médullaire. Les cellules hématopoïétiques adhèrent aux protéines de matrice extracellulaire et aux cellules stromales. Celles-ci produisent des cytokines qui influencent la survie, la prolifération, la différenciation et la mobilisation des cellules hématopoïétiques. Le contact est assuré par des couples ligands-récepteurs comme VCAM-1 exprimé à la surface des cellules adhérentes et son récepteur l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4) présente sur les progéniteurs immatures ou l'héparane-sulfate glycosaminoglycane exprimé sur les cellules stromales et le PECAM-1 (CD31) présent sur les progéniteurs CD34+[32].

Les cellules du microenvironnement médullaire sont à l'origine de la production de cytokines impliquées dans la prolifération des cellules CD34+ normales comme le Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), le Stem Cell Factor (SCF) et la thrombopoïétine [33].

Le stroma médullaire des SMD a été très peu étudié. En culture à long terme des cellules adhérentes, le stroma des patients est capable de soutenir la croissance des cellules blastiques comme le stroma normal.

## **6. Angiogénèse :**

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

L'équilibre entre les cytokines locales concurrentes est critique pour la détermination du développement d'un vaisseau sanguin au sein d'un tissu. Parmi ceux-ci, le tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) également impliqué dans l'apoptose prématurée mentionnée ci-dessus qui joue un rôle clé dans la régulation de l'angiogénèse.

L'hématopoïèse semble être particulièrement vulnérable aux effets des facteurs angiogéniques, car la plupart de ces facteurs semblent être sécrétée par les cellules hématopoïétiques.

Sur la base de cette hypothèse, les cellules endothéliales circulantes (CECs) et les précurseurs des cellules endothéliales (CEPs) ont été comparée chez des patients ayant un SMD et des donneurs sains. Les résultats ont montré que les CECs et les CEPs actives ont été significativement augmentés chez les SMD par rapport à l'âge témoin [33].

Selon ces données, l'utilisation des inhibiteurs de l'angiogénèse comme traitement des SMD peut améliorer la prise en charge thérapeutique de ces syndromes. Des thérapeutiques en cours d'évaluation ont pour cible l'angiogénèse comme les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

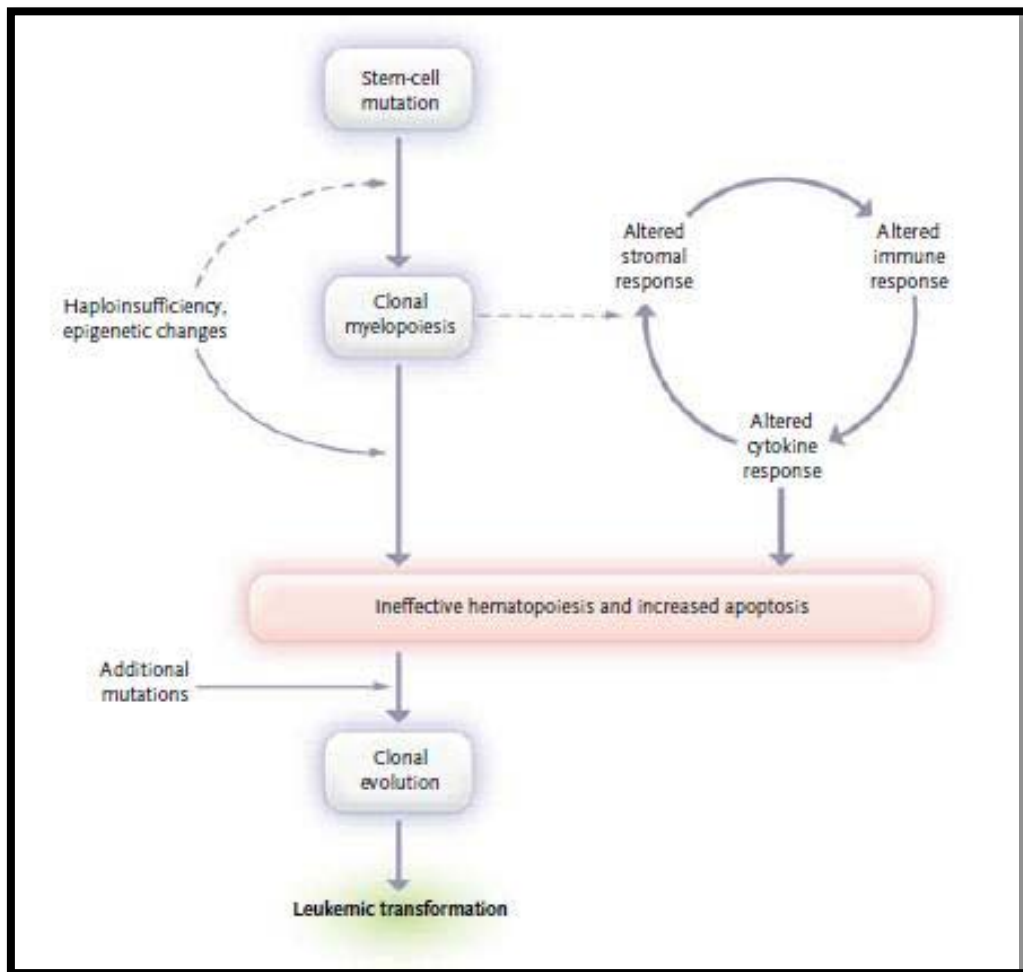


Figure 22 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SMD. [34]

## 7. SMD secondaires :

Les SMD sont appelés secondaires si le diagnostic fait suite à un traitement cytotoxique antérieur.

Parmi les quelques facteurs de risque connus pour le développement des SMD secondaires : un traitement par chimiothérapie, une radiothérapie pour une maladie quelconque (mais le plus souvent pour un cancer), une exposition accidentelle à des rayonnements ionisants ou du benzène.

Les néoplasmes myéloïdes liées au traitement sont définies selon la classification de l'OMS comme une entité hétérogène qui contient un composite de SMD, LAM, et SMD / SMP (Vardiman et al.) [35, 36].

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 [38].

Les observations cliniques suggèrent un plus mauvais pronostic pour les SMD liés au traitement que pour les SMD de novo.

La comparaison des caractéristiques histopathologiques des SMD liés aux thérapies et de novo montre des différences biologiques qui peuvent expliquer les variations dans les résultats cliniques.

Les anomalies chromosomiques clonales se trouvent chez 40 à 50% des patients atteints de SMD de novo par rapport à un maximum de 95% de ceux atteints de SMD liés aux thérapies. [39]

En outre, la proportion de la cytogénétique "à haut risque" (Par exemple, des délétions du chromosome 7 ou caryotype complexe) est plus élevée dans les SMD liés aux thérapies que ceux de novo. La monosomie du chromosome 5 ou suppression de 5q (-5 / 5q) et / ou la monosomie du chromosome 7 ou la suppression de 7q (-7 / 7q-) sont fréquemment associées à une chimiothérapie antérieure, notamment par des agents alkylants.

Les traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des maladies systémiques, sont responsables de SMD, Notamment le cyclophosphamide et L'azathioprine. [40,41, 42]

## **8. Mode de vie et facteurs de risque environnementaux :**

La recherche épidémiologique à ce jour a largement porté sur le tabagisme, la consommation d'alcool, et les expositions professionnelles aux solvants (benzène) [42] dans de multiples études. [43, 44,45]

Cependant, les risques associés à ces facteurs ne sont pas encore bien décrits en termes d'agents étiologiquement pertinents lors de l'exposition et leurs effets histologiques pour des sous-types spécifiques.

Plusieurs autres facteurs de style de vie ont été évalués. Les indicateurs du statut socio-économique n'ont pas été associés à un risque de SMD dans la plupart des rares études qui ont évalué ces facteurs, y compris l'éducation, l'occupation professionnelle ou non, et la race / l'origine ethnique. [46,47]

## **9. Comorbidités :**

En dehors des paramètres propres de l'hémopathie qui influencent la survie des patients, des facteurs liés à l'individu ont également un impact sur le pronostic. Ces paramètres extra-hématologiques sont appelés comorbidités. Il s'agit de l'ensemble des pathologies significatives que présente le patient en dehors du SMD, par exemple une cardiopathie, un diabète ou encore des troubles cognitifs, leur fréquence augmente avec l'âge des patients. [48,49]

Au cours des SMD, le rôle des comorbidités a été appréhendé pour la première fois à travers le score IPSS, puisque l'âge représente un facteur indépendant qui influence la survie, en particulier au cours des SMD de faible risque, suggérant un fort impact dans cette catégorie des comorbidités. En effet, celles-ci représentent la cause de décès de 80% des cas des SMD de faible risque alors qu'à l'inverse pour les SMD de haut risque ce pourcentage n'est plus que de 55%.

## II. Epidémiologie :

### 1. Incidence :

L'incidence des SMD varie selon les zones géographiques.

Aux états unis l'incidence des MDS variait légèrement en fonction des années, le taux d'incidence selon l'âge était 3.28 pour 100.000 habitants par an en 2001, et de 3.56 pour 100.000 habitants par an en 2003. [50,51]

En Allemagne, l'incidence des SMD était estimée à 4.9 par 100000 habitants par an chez les personnes âgées de 50 à 69 ans dans la région de Düsseldorf [52].

Dans une étude française, au cours de la période d'étude (1997–2014), un total de 703 cas de MDS a été diagnostiqué. L'incidence brute de SMD était de 6.14 pour 100 000 habitants par an. [53]

Au Japon, on a identifié 1497 nouveaux cas de MDS dans une étude d'enquête réalisée en 1991 sur une population de 160 millions. L'incidence des SMD était estimée à 1 par 100000 habitants [53].

Les taux d'incidence les plus élevés des SMD sont observés chez les Caucasiens (3,5/100 000 les deux sexes confondus), avec une incidence qui diminue chez les Afro-Américains (3,0/100 000), les Asiatiques (2,6/100 000) puis chez les Indiens américains (1,3/100 000) [51].

La grande variabilité d'incidence suivant les études peut s'expliquer par la subjectivité des critères utilisés pour le diagnostic des SMD, les variations de classification dans le temps et le manque d'harmonisation d'enregistrement des données [54].

L'augmentation actuelle de prévalence est partiellement liée au vieillissement des populations car l'incidence est proportionnelle à l'âge : elle est de 3 à 15 pour 100000 habitants

entre 50 et 70 ans, de 15 à 50 pour 100000 habitants après 70 ans, et 70 à 80 cas pour 100000 habitants après 80 ans. L'amélioration des techniques et des critères diagnostiques explique cette augmentation.

## **2. Age :**

L'âge médian des patients suivis pour SMD est de l'ordre de 70 ans et environ 45% des patients ont plus de 70 ans.

Aux U.S.A environ 86% des cas d'SMD été diagnostiqués chez des individus âgés de plus de 60 ans, l'âge médian au diagnostic été de 76 ans. [50,51]

En France et Espagne l'âge médian est de 74 ans. [53]

## **3. sexe :**

Dans la plupart des séries, il a été constaté que SMD est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, notamment celles des USA, Espagne, Japon, et le sex-ratio variant entre 1,1 et 2. [51,55, 56]

**Tableau XV : Incidence des syndromes myélodysplasique. [53]**

Localisation	Période	Population annuelle moyenne	Nombre des cas dans la période	Age moyen	TI pour 100 000	Référence
USA	2001-2003	> 76 millions	7131	76	3.1	Ma,Xiamei 2007
Allemagne	1991-2001	575 000	308	72	4.9	Germing, 2004
Espagne	1998	1 188 000	96	74	8.1	Giralt, 1999
France	1997-2004	1 430 968	703	74	6.14	Troussard, 2008
Suède	1978-1992	310 000	120	ND	3.5	Radlund, 1995
Japon	1991	160 millions	ND	ND	1.0	Shimizu, 1995

### III. DIAGNOSTIC DES SMD

#### 1. Orientation clinique :

Dans les SMD les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques et varient considérablement selon le sous-type et la gravité des cytopénies.

Le diagnostic est suspecté devant des signes cliniques en rapport avec les cytopénies, des manifestations extrahématologiques ou encore lors d'un bilan biologique systématique (50 % des cas), lors de l'évaluation d'autres comorbidités, tels que l'insuffisance cardiaque ou rénale.

Un bilan diagnostique est souvent, mais pas toujours, déclenché par des symptômes ou des signes évocateurs de cytopénies, y compris la fatigue et la baisse des activités de la vie, ce qui est indicatives d'anémie, les infections révélant une neutropénie, et les fréquentes hémorragies en cas

de thrombopénie. Le syndrome tumoral peut être présent et se manifeste par une splénomégalie, une hépatomégalie et des adénopathies. [57]

Il faut souligner le rôle péjoratif de l'anémie chez le sujet âgé responsable d'un excès de morbi-mortalité [58]. L'anémie est très fréquente et affectera 90 % des patients atteints de SMD à un moment donné de l'évolution de leur maladie.

Les autres cytopénies sont moins fréquentes mais elles revêtent un caractère de gravité, elles peuvent être isolées ou associées.

La neutropénie pourra se révéler par des épisodes infectieuses récidivantes le plus souvent pulmonaires ou digestifs. Et la thrombopénie par un syndrome hémorragique (des gingivorragies, des épistaxis, des hémorragies digestives) qui peut être aggravée par une prise médicamenteuse comme les anti-agrégants plaquettaires. Le degré de cytopénies conditionnera leur expression clinique ainsi que leur valeur pronostique [59,60].

Beaucoup de difficultés diagnostiques se posent : l'anémie est très répandue chez les personnes âgées [61]; une carence en éléments nutritifs; d'anémie inflammatoire chronique ou une maladie rénale chronique, et un tiers ont une anémie inexpliquée, Source de diagnostic différentiel.

Les manifestations extrahématologiques sont fréquentes et appartiennent principalement au registre des manifestations auto-immunes en particulier:

- ✚ Vascularites :[62] ;
- ✚ Polychondrite atrophiante [63] ;
- ✚ Manifestations articulaires (polyarthrites séronégatives, pseudopolyarthrites rhizoméliques) ; [39]
- ✚ Dermatoses neutrophiliques; [64,65]
- ✚ Erythema elevatum diutinum ;
- ✚ Maladie de Behçet ; [66,67]

- ✚ Glomérulopathies [68]
- ✚ Maladie de Crohn ;
- ✚ Protéïnose alvéolaire ; [69,70]

Les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) sont la classe la plus associées aux affections systémiques. [39.71]

## **2. Manifestations biologiques évocatrices :**

### **2.1 Les anomalies hématologiques**

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) : L'association d'une AHA et un SMD est rare mais la présence d'auto-anticorps est fréquente. Novaretti et al. [72] ont mis en évidence 34,4 % d'auto-anticorps anti-hématies et 62 % d'agglutinines froides chez 29 SMD, sans hémolyse ni relation avec le taux de gammaglobulines ou les besoins transfusionnels. Ces anticorps étaient plus fréquents au cours des anémies réfractaires et des anémies sidéroblastiques par rapport aux autres.

### **2.2 Immunologiques**

Décrites au cours des SMD sont variées. Elles concernent l'immunité humorale : hypergammaglobulinémie polyclonale dans les Leucémies myélomonocytaires chronique (LMMC), hypogammaglobulinémie dans les anémies sidéroblastiques, présence de gammopathie monoclonale, d'anticorps anti-hématies.

- ***Thrombopénies immunes***

Quelques cas de thrombopénies auto-immunes sont rapportés dans la littérature. Dans certains cas, la thrombopénie n'est pas contrôlée par les corticoïdes, la ciclosporine peut être efficace.

- ***Facteurs antinucléaires (FAN)***

La présence de FAN au cours des SMD peut atteindre 50 %, l'association à un lupus est rare. Cependant des anémies sidéroblastiques ont été décrites au cours du lupus avec une régression des cytopénies sous corticoïdes.

- ***Myélodysplasie auto-immune***

Cette entité associe une pancytopenie avec anémie macrocytaire, une réticulocytose entre 50 000 et 100000/mm<sup>3</sup> et sur le myélogramme des signes dysplasiques avec moins de 5 % de blastes et sans anomalies cytogénétiques. Les immunosuppresseurs, le sérum antilymphocytaire, les antithymocytes et la cyclosporine peuvent être efficaces en association aux facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF ou érythropoïétine). Une érythroblastopénie est parfois associée. Lin et al. [73] signalent des SMD associés à des anémies hémolytiques autoimmunes avec une régression de l'hémolyse corticorésistante sous mycophénolate-mofétil.

### **3. Diagnostic positif (biologique) :**

Le diagnostic repose principalement sur l'examen de la moelle osseuse et du sang périphérique.

#### **3.1 Analyses biologiques recommandées**

Le groupe francophone des myélodysplasies recommande une série d'analyses biologiques à réaliser afin d'aider au diagnostic et d'éliminer les diagnostics différentiels.

Ces recommandations ont été reprises par le groupe « European Leukemia Net » [74]

- **Hématologie** : Numération formule sanguine avec examen du frottis sanguin, Réticulocytes, myélogramme.
- **Biochimie** : Bilan vitaminique (B9/B12), Bilan ferrique, LDH, Bilirubine, Haptoglobine, CRP, Transaminase, PAL, Albumine, Acide urique, Créatinine, Electrophorèse des protéines sériques,  $\beta$ 2-microglobuline, Bilan thyroïdien, Electrophorèse de l'hémoglobine.
- **Virologie** : Sérologie HIV, B19 et CMV, AgHbs et sérologie Hépatite C chez les patients sous soutien transfusionnel.

- **Cytogénétique** : caryotype.
- **biopsie ostéo-médullaire.**
- **Autres** : L'hybridation in situ en fluorescence (FISH), cytométrie de flux, recherche d'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

### 3.1-1 Numération formule sanguin (NFS) :

La numération formule sanguine va confirmer la présence d'une ou plusieurs cytopénies chroniques (supérieure à six mois) ; l'anémie étant la principale cytopénie retrouvée (90% des cas) [75].

La profondeur de l'anémie est variable (50 % des patients ont une anémie inférieure à 100 g/L). Elle est normocytaire ou macrocytaire, parfois associée à une thrombopénie modérée à 80 G/L, une neutropénie rarement importante et parfois une monocytose.

La mesure du nombre de réticulocytes peut être informative. Un nombre diminué indique une anémie arégénérative d'origine centrale ce qui est en faveur d'un SMD. Une autre cytopénie est associée dans 50% des cas. Les neutropénies ou thrombopénies isolées sont beaucoup moins fréquentes [74].

### 3.1-2 Frottis sanguin :

L'examen du frottis de sang peut permettre d'emblée d'évoquer le diagnostic. L'observation des anomalies qualitatives requiert la confection d'un frottis et une coloration de type May-Grunwald-Giemsa de bonne qualité [76].

La présence de quelques blastes est possible. Ceux-ci doivent être minutieusement recherchés et dénombrés sur un nombre suffisant d'éléments (au moins 200). La présence de corps d'Auer doit également être signalée.

La cytologie sanguine a plutôt une valeur d'orientation ; ce n'est qu'après étude cytologique d'un frottis médullaire de qualité que le diagnostic pourra être affirmé.

a) **Signes de dysérythropoïèse**

L'anisocytose, définie par la présence d'hématies de tailles diverses, et la poikilocytose, définie par la présence d'hématies de formes diverses, sont des anomalies fréquentes qui doivent attirer l'attention mais qui ne sont pas spécifiques. (Figure 1)

Une macrocytose, c'est-à-dire une augmentation du diamètre apparent de l'hématie, est fréquemment observée sur le frottis et confirme les données de l'automate sur l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM).

Une anisochromie, définie par la présence d'hématies de coloration variable, pouvant aller jusqu'à la présence d'une double population, c'est-à-dire la coexistence d'hématies normochromes et hypochromes, est un signe de dysérythropoïèse de grande valeur diagnostique, évoquant le plus souvent une anémie sideroblastique, en l'absence de toute transfusion ou de traitement d'une carence martiale. (Figure 1A) [76]

b) **Signes de dysgranulopoïèse**

Les signes de dysgranulopoïèse sont les anomalies qualitatives ayant la plus grande valeur diagnostique et doivent par conséquent être recherchés attentivement sur le frottis de sang. Ils comprennent des anomalies du cytoplasme avec la présence de polynucléaires neutrophiles hypogranuleux ou dégranulés (figure 5), caractérisés par la diminution ou l'absence des granulations normalement présentes, conférant parfois un aspect transparent au cytoplasme.

La coexistence de cellules pathologiques et normales, c'est-à-dire bien granuleuses, est fréquente dans les syndromes myélodysplasiques. Il est également fréquent d'observer dans le

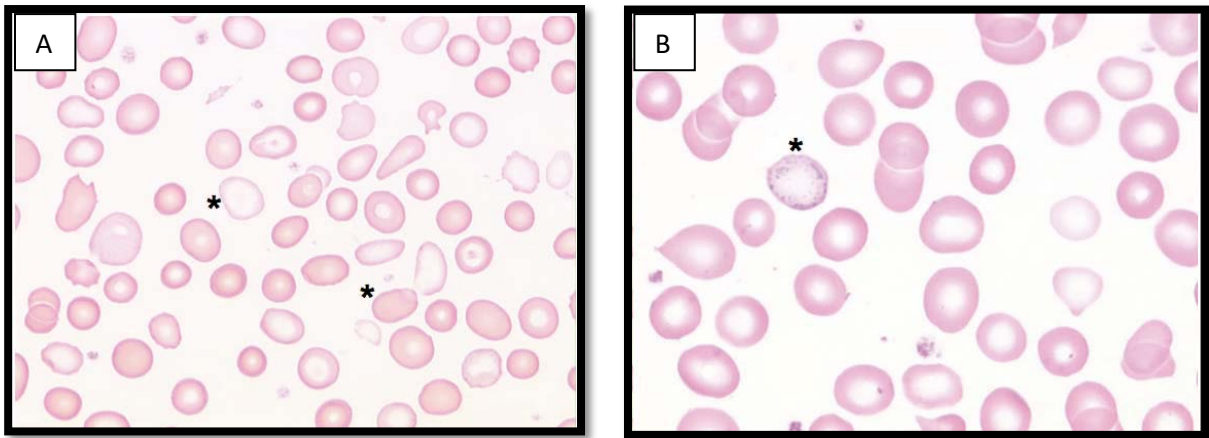
cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, surtout quand ils sont dégranulés, une voire plusieurs inclusion(s) basophile(s) de taille variable, souvent localisées à la périphérie du cytoplasme, définissant le corps de Dohle (Figure 5).

Les signes de dysgranulopoïèse comprennent également des anomalies de segmentation du noyau. Les polynucléaires neutrophiles hyposegmentés, encore appelés « pseudo-Pelger » par analogie avec l'anomalie constitutionnelle de Pelger-Huet, sont caractérisés par un noyau possédant deux lobes voire un seul lobe, s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine [76] (Figure 2).

c) **Signes de dysmégacaryopoïèse**

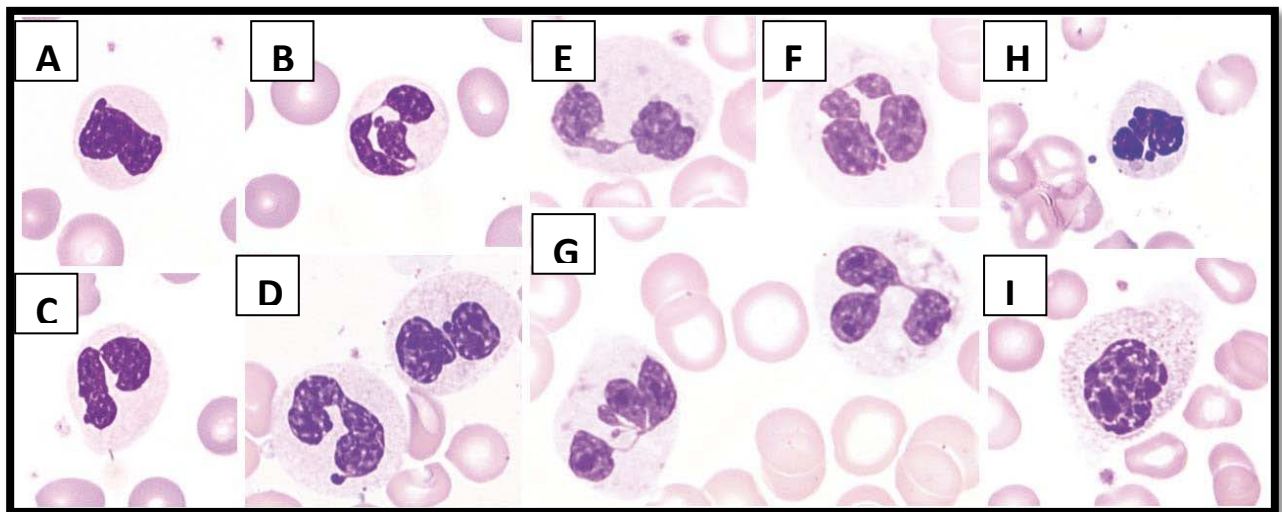
La dysmégacaryopoïèse se traduit dans le sang par la présence de plaquettes de grande taille voire de plaquettes géantes, c'est-à-dire d'une taille supérieure à celle d'un globule rouge, et/ou de plaquettes présentant des variations de contenu parfois vides de granulations. (Figure3)

Ces anomalies morphologiques s'accompagnent, la encore, d'anomalies fonctionnelles des plaquettes avec de fréquentes thrombopathies acquises. [76]



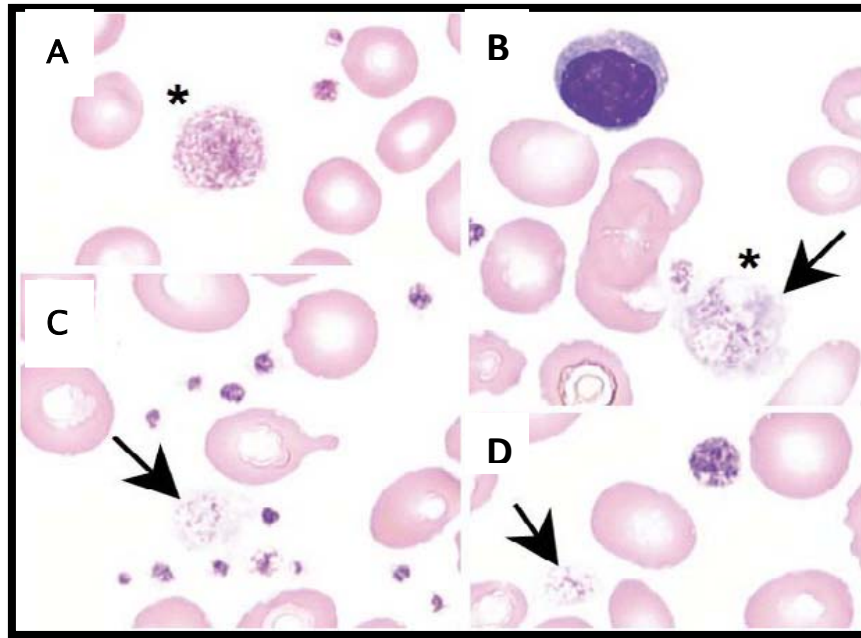
**Figure 23 : Dysérythropoièse. Frottis sanguin (A,×40 ; B,×63).[76]**

Noter l'anisocytose et la poikilocytose (2A, 2B). L'anisochromie, allant jusqu'à une double population avec coexistence d'hématies vide et pleine (\*), est mieux visible a L'objectif x40 (2A). Noter les punctuations basophiles (\*) (2B).



**Figure 24 : Dysgranulopoièse, frottis sanguin (A à I, × 63). [76]**

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



**Figure 25 : Dysmégacaryopoïèse : anomalie des plaquettes. Frottis de sang (A à D×63) [76].**

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

### **3.1-3 Frottis médullaire (myélogramme) :**

L'examen du frottis de moelle est indispensable en cas de suspicion de syndrome myélodysplasique puisqu'il permet de poser le diagnostic et de plus, de classer la pathologie. Il existe parfois une dissociation entre les données de l'hémogramme et celles du myélogramme, les lignées quantitativement atteintes dans le sang n'étant pas toujours les plus atteintes qualitativement dans la moelle.

Les frottis médullaires sont le plus souvent riches. Dans les rares cas de frottis pauvres, une biopsie ostéo-médullaire s'avérera indispensable pour diagnostiquer les formes de syndromes myélodysplasiques hypoplasiques ou associée une myélofibrose [77].

La classique coloration de May–Grunwald–Giemsa doit être complétée par une coloration plus spécifique de Perls, nécessaire pour la mise en évidence d'éventuels sidéroblastes en couronne.

**SELON LA CLASSIFICATION OMS [77], UNE LIGNEE EST CONSIDEREE COMME DYSPLASIQUE SI AU MOINS 10 % DE SES ELEMENTS PRESENTENT UNE OU DES ANOMALIE(S) QUALITATIVE(S).**

**a) Signes de dysérythropoièse**

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

o ***Anomalies nucléaires :***

Les érythroblastes présentent parfois une grande taille voire un gigantisme ainsi qu'un asynchronisme de maturation nucléo–cytoplasmique. Cette anomalie est caractérisée par une dissociation entre la maturation normale du cytoplasme de l'érythroblaste qui prend les différentes colorations classiquement décrites et la persistance d'un noyau d'aspect plus ou moins immature. Cet asynchronisme est surtout visible dans les stades avancés de maturation, polychromatophile et acidophile. La présence d'un noyau dystrophique, aux contours irréguliers, et d'une bi–nucléarité peut être observée, une multi–nucléarité étant plus rare.

Un corps de Jolly, résidu nucléaire se présentant sous la forme d'une inclusion rouge violacée, est parfois retrouvé et reflète la dysérythropoièse.

Ces signes de dysérythropoièse, s'ils attirent l'attention, sont pour la plupart d'entre eux relativement peu spécifiques. (Figure4)

○ *Anomalies cytoplasmiques :*

L'observation d'érythroblastes au cytoplasme feuillète est très fréquente. Cette hétérogénéité de coloration du cytoplasme est mieux visible au stade d'érythroblaste polychromatophile et surtout acidophile. Des ponctuations basophiles, décrites précédemment, ainsi que des vacuoles sont parfois également observées. (Figure 3)

○ *Présence de sidéroblastes en couronne sur la coloration de Perls*

L'examen du frottis de moelle après coloration de Perls est un complément indispensable à l'analyse cytologique effectuée sur le frottis colore au MGG. Cette coloration spécifique permet de mettre en évidence le fer lié à l'hémosidérine sous forme de grains bleu/vert bien visibles au microscope. Les érythroblastes chargés de fer sont alors dénommés sidéroblastes. La définition des sidéroblastes en type 1, type 2 ou type 3 encore appelés sidéroblastes en couronne repose sur le nombre de grains contenus dans le cytoplasme [78].

Le Groupe international de travail sur la morphologie des syndromes myélodysplasiques (IWGM-MDS) a récemment revu la définition des sidéroblastes [62] :

Les sidéroblastes de type 1 contenant moins de 5 grains, les sidéroblastes de type 2 contenant 5 grains ou plus dispersés dans le cytoplasme et les sidéroblastes en couronne contenant 5 grains ou plus de répartition péri-nucléaire ou sur au moins un tiers de la circonférence du noyau [62]. Le décompte des sidéroblastes en couronne est important pour le diagnostic et la classification des syndromes myélodysplasiques. Un pourcentage supérieur à 15 % est considéré comme significatif, notamment pour définir une anémie sidéroblastique. En faveur d'un syndrome myélodysplasique, on notera un pourcentage généralement élevé de sidéroblastes en couronne, la présence d'anomalies qualitatives des autres lignées et a fortiori d'un excès de blastes.

**b) Signes de dysgranulopoïèse**

Comme pour le sang, les signes de dysgranulopoïèse sont les anomalies qualitatives ayant la plus grande valeur diagnostique. Ils comprennent des anomalies du cytoplasme et du noyau ainsi que la mise en évidence d'un éventuel excès de blastes.

○ **Anomalies cytoplasmiques :**

Une dégranulation ou une hypogranulation, parfois associée à la présence de corps de Dohle, peut être observée dans la moelle comme dans le sang et concerne les polynucléaires neutrophiles mais également les précurseurs myéloïdes tels les métamyélocytes et les myélocytes neutrophiles. Parmi les éléments de la lignée granuleuse, il est possible d'observer des promyélocytes renfermant de nombreuses granulations azurophiles parfois plus épaisses que normalement. (Figure 5)

Ces éléments immatures sont à distinguer des myéloblastes (voir description ci-après) en s'appuyant sur la présence d'un archoplasme (zone blanche juxta-nucléaire correspondant à l'appareil de Golgi) bien visible à ce stade et sur le nombre de granulations azurophiles [79].

○ **Anomalies nucléaires:**

Une hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles (figure 5), s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine, est également observée dans la moelle osseuse. Une hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles, caractérisée par un noyau comprenant plus de 6 lobes, est plus rare. Des polynucléaires neutrophiles au noyau dystrophique sont parfois retrouvés.

**c) Signes de dysmégacaryopoïèse**

Les signes de dysmégacaryopoïèse ne sont pas les anomalies les plus fréquemment observées sur le frottis de moelle mais ont certainement la plus grande valeur diagnostique. Ils comprennent des anomalies de lobulation ou de fragmentation du noyau ainsi que la mise en évidence de micromégacaryocytes.

○ ***Hypolobulation du noyau :***

Les mégacaryocytes au noyau hypolobe (figure 7) sont caractérisés par un noyau ayant perdu sa polylobulation habituelle. Il convient de distinguer l'Hypolobulation caractéristique d'une entité particulière, le syndrome 5q-, correspondant à un mégacaryocyte au noyau de petite taille totalement arrondi et au cytoplasme abondant rose, aisément identifiable. Par opposition, les hypolobulations moins prononcées rencontrées également dans d'autres syndromes myélodysplasiques sont dites « non 5q- ».

○ ***Bi- ou multi-nucléarité***

Une bi-nucléarité ou le plus souvent une multi-nucléarité conférant au mégacaryocyte un noyau l'aspect fragmenté peut également être observée. (Figure 8)

○ ***Micromégacaryocytes***

La présence de micromégacaryocytes (figure 9) est un signe de dysmégacaryopoïèse ayant une grande valeur diagnostique. Il s'agit de mégacaryocytes de petite taille, environ celle d'un lymphocyte, au noyau régulier, arrondi, à la chromatine très dense, au cytoplasme peu visible, mal délimité, présentant parfois des expansions, parfois entouré de plaquettes à proximité.

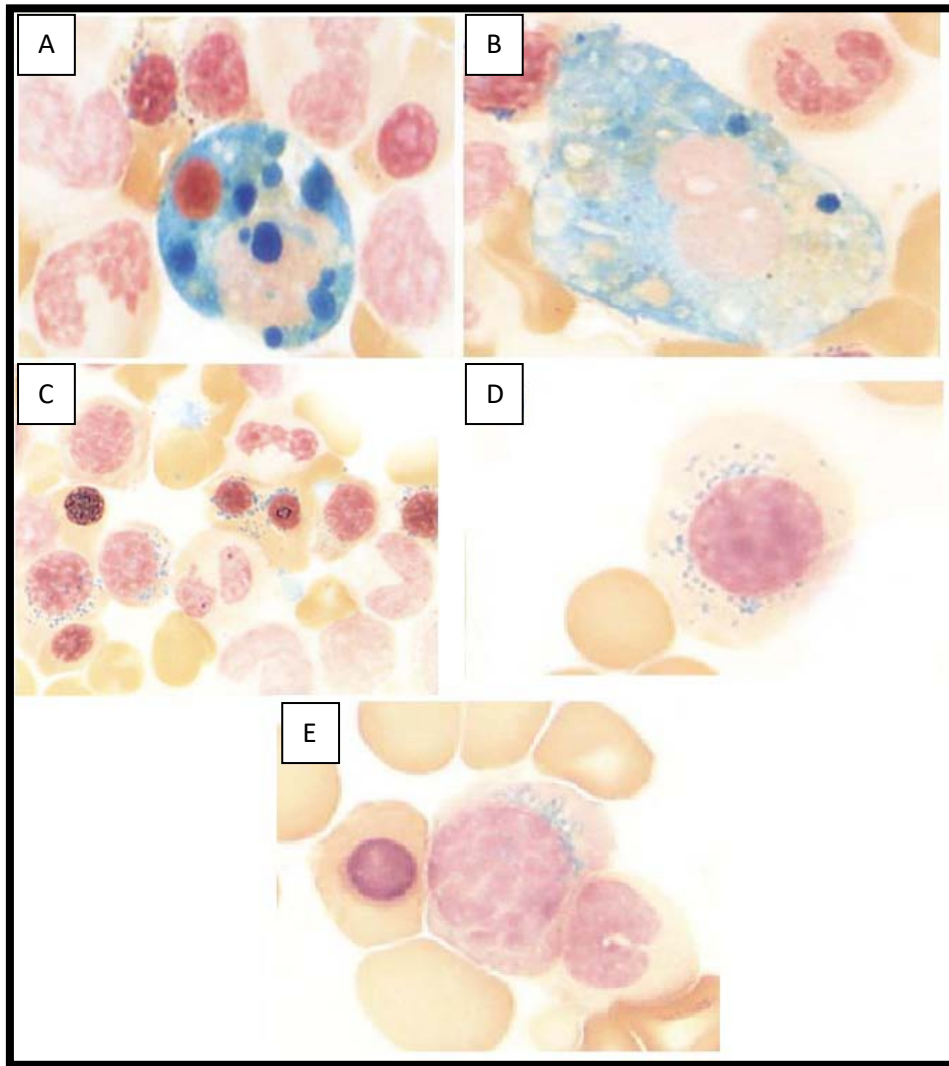
### **3.1-4 Blastés médullaires et sanguins :**

Le décompte des blastés est un élément majeur pour la classification des syndromes myélodysplasiques. Leur détection et leur identification requièrent des frottis de sang et de moelle de bonne qualité. Il est conseillé d'effectuer le décompte sur 200 éléments sur les frottis de sang et sur 500 éléments sur le myélogramme [77]. En cas d'hyperplasie de la lignée érythroblastique (> 50 % des éléments nucléés), un décompte des éléments nucléés sans les érythroblastes est nécessaire. Ces pré-requis sont indispensables pour limiter les imprécisions statistiques de ce décompte [80]. Jusqu'à présent, le pourcentage de blastés médullaires était prédominant pour la classification des syndromes myélodysplasiques, mais dans la dernière proposition de l'OMS 2008, la présence et le pourcentage de blastés circulants peuvent également faire changer de catégorie indépendamment du pourcentage des blastés médullaires [77].

Les blastés (figure 7) sont des cellules de présentation cytologique variée, de taille variable, au noyau régulier ou non, à la chromatine le plus souvent déliée à fine, renfermant fréquemment un ou plusieurs nucléoles, au cytoplasme d'abondance et de basophilie variables, renfermant parfois des granulations azurophiles. La présence d'un corps d'Auer est rare dans les syndromes myélodysplasiques et associée dans la classification à des catégories de mauvais pronostic.

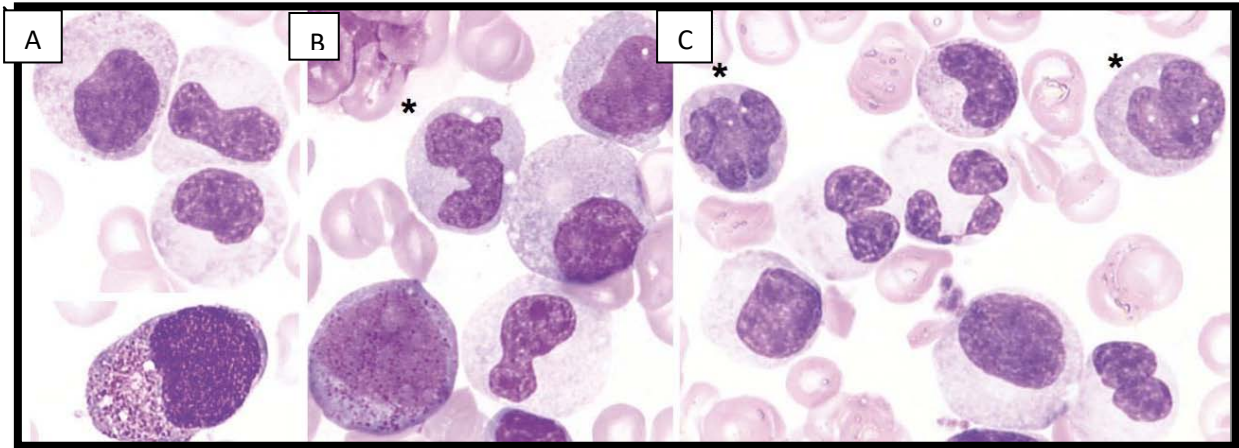
Schématiquement, on décrit des blastés sans granulations visibles dits de type I et des blastés dits de type II ou myéloblastes renfermant quelques granulations azurophiles. Le terme « blastés » dans les syndromes myélodysplasiques regroupe donc les blastés de type I et II, sur les frottis de sang ou de moelle. Dans un syndrome myélodysplasique, un excès de blastés médullaires est défini à partir de 5 % et jusqu'à 19 %.

Rappelons qu'un pourcentage de blastés  $\geq 20$  % dans la moelle ou le sang permet de porter un diagnostic de leucémie aigüe [77].



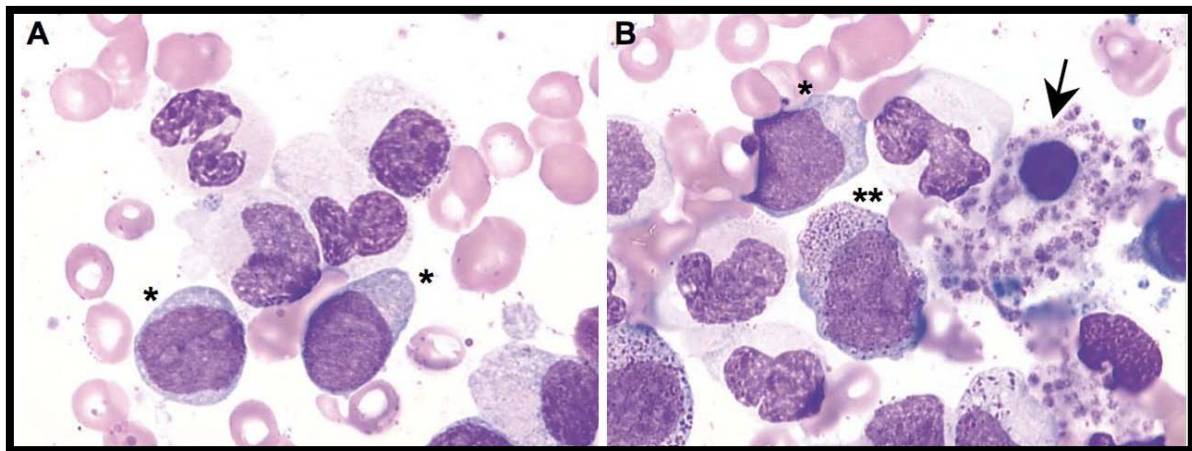
**Figure 26 : Dysérythropoïèse sur coloration de perls. Frottis de moelle osseuse (A, B,  $\times 40$  ; C à E,  $\times 60$ ). [76]**

Présence de fer dans les macrophages (A, B). Exemples de sidéroblastes 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 circonférence du noyau (E).



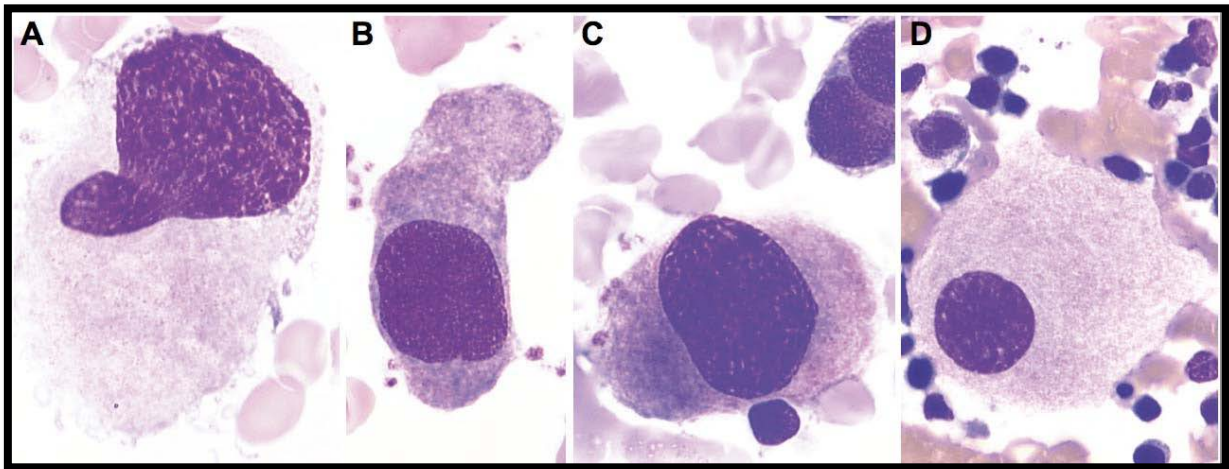
**Figure 27 : Dysgranulopoièse. Frottis de moelle osseuse (A à C, x63). [76]**

Noter l'hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles (C) et la dégranulation des précurseurs neutrophiles (A, B, C), a ne pas confondre avec des monocytes (\*). Noter les corps de Dohle (C)



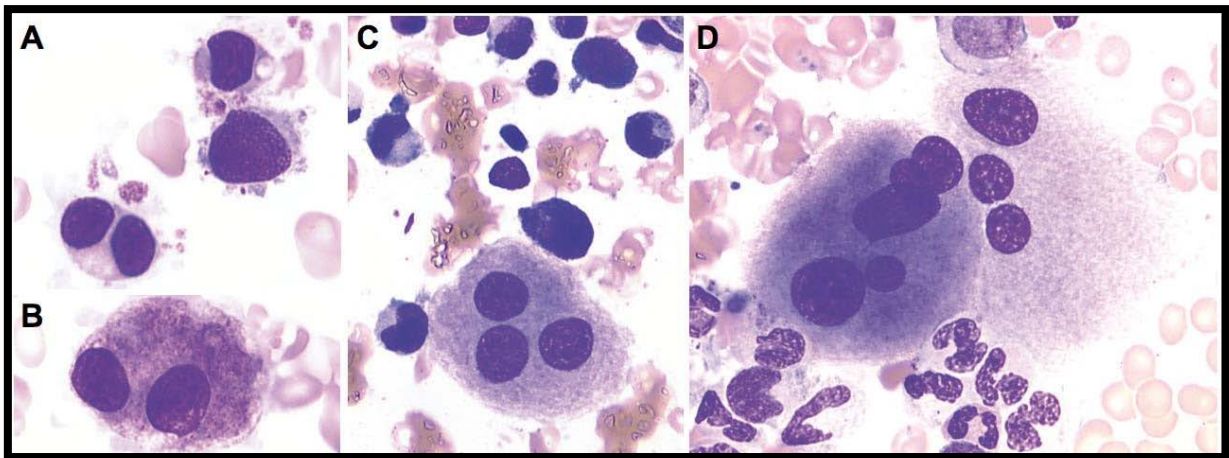
**Figure 28 : Blastés. Frottis médullaire (A et B, x63). [76]**

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).



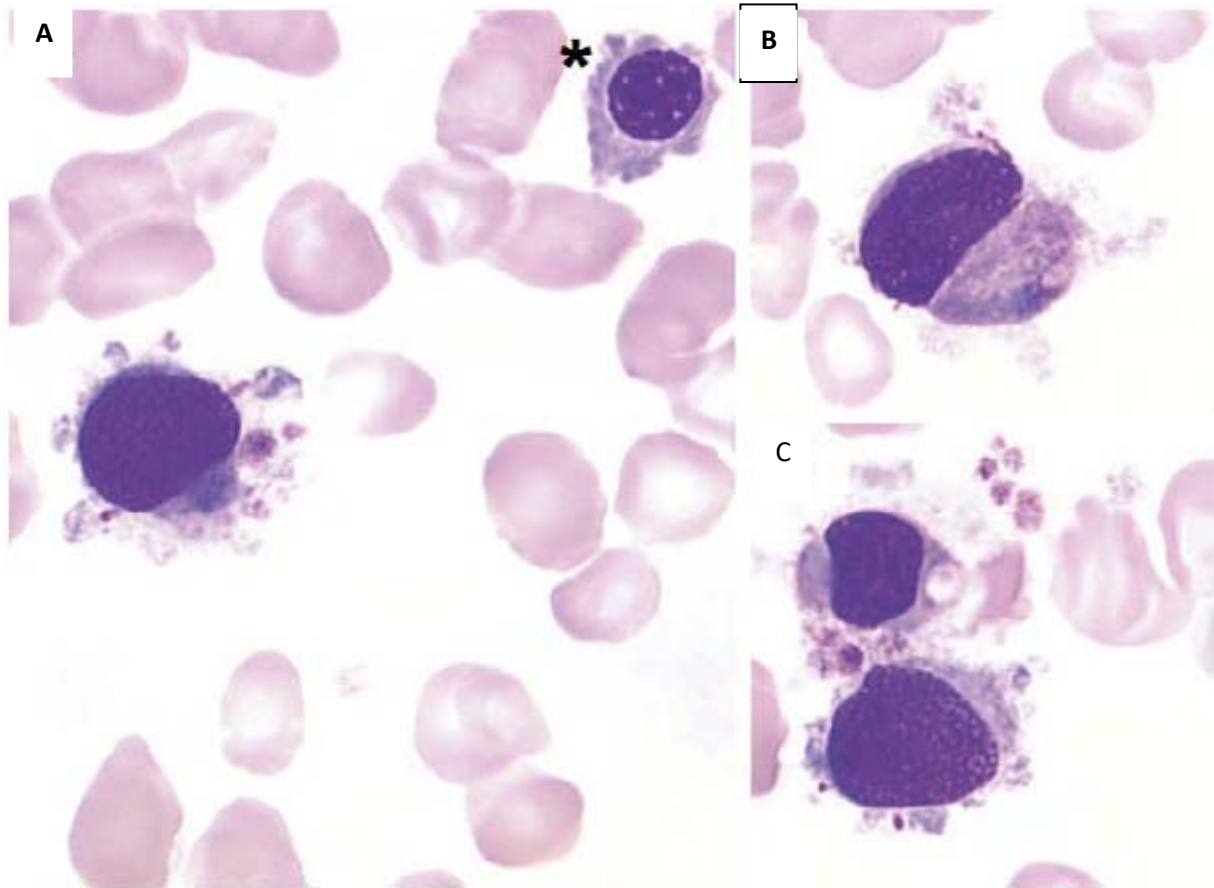
**Figure 29: Dysmégacaryopoïèse : mégacaryocyte hypolobés. Frottis de la moelle osseuse (A à C, × 63 ; D× 40). [76]**

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



**Figure 30 : dysmégacaryopoïèse : mégacaryocyte bi- et multi-nucléés. Frottis de moelle osseuse (A, B, × 63 ; C, D, × 40). [76]**

Exemples de binucléarité (A, B) et de noyaux fragmentes ou séparés (C, D).



**Figure 31: Dismégacaryopoièse: micromégacaryocyte. Frottis de moelle osseuse (A à C x63). [76]**

Exemples de micromégacaryocytes (A, B, C). Comparer la taille avec celle de l'érythroblaste (\*, A).

### 3.1-5 Biopsie ostéo-médullaire :

L'étude histologique de la moelle osseuse donne des informations qui complètent celles de la cytologie sur la richesse cellulaire et la répartition des différentes variétés de cellules. En particulier, elle permet d'étudier des modifications de l'architecture et de la distribution topographique des trois lignées [81,82, 83].

Des précurseurs myéloïdes (myéloblastes et promyélocytes) peuvent former des petits nids siégeant au centre des espaces médullaires et appelés « ALIP » (abnormal localisation of immature precursors). La présence de ces nids d'ALIP a été considérée comme un facteur de pronostic défavorable.

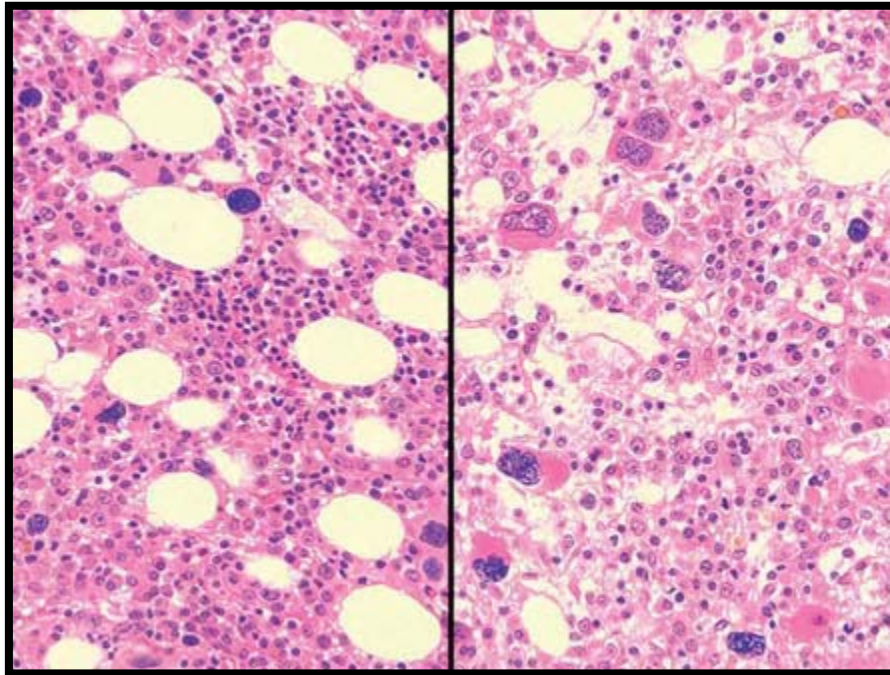
La BOM permet de bien apprécier certaines modifications morphologiques signant une myélodysplasie.

La **dysérythropoïèse** se traduit par l'augmentation de la taille des érythroblastes (aspect macroblastique) responsable d'une déviation vers la gauche de la moyenne de la taille des érythroblastes, ainsi que par des anomalies nucléaires (bi ou multinucléarité, fragmentation nucléaire ou caryorrhexis, noyaux lobules).

La **dysgranulopoïèse** se traduit par des anomalies nucléaires de type « pseudo -Pelger » (noyaux bilobés, en « lorgnon ») et une dégranulation. Ces altérations, moins bien visibles que sur les étalements cellulaires, peuvent aboutir à l'apparition de cellules dégranulées à ne pas interpréter comme des blastes. L'expression de CD34 est alors très utile à étudier.

La **dysmégacaryocytopoïèse** (figure 10) est mieux visible sur coupes histologiques et les différentes modifications morphologiques sont très utiles pour le diagnostic de SMD : présence de petits mégacaryocytes (micro mégacaryocytes) de taille voisine de celle d'un promyélocyte, montrant un noyau rond, clair, avec un nucléole bien visible, mégacaryocytes à noyau hypo lobe ou avec de multiples petits noyaux.

La BOM permet, par l'appréciation de la richesse cellulaire, le diagnostic de SMD de type hypoplasique. Essentiellement reconnue grâce à la BOM, cette variété représente environ 10 % des SMD. La BOM seule permet le diagnostic formel de fibrose médullaire [83, 84, 85] et donc celui de SMD avec fibrose. Une telle fibrose est observée dans environ 10 % des SMD.



**Figure 32 : SMD avec deux territoires montrant une hyperplasie mégacaryocytaire avec troubles de maturation. [82]**

### **3.1-6 Caryotype :**

Le caryotype est toujours un élément pronostique très important dans les SMD. Il doit être réalisé systématiquement, au même titre que la NFS et le myélogramme. Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans environ 50 % des SMD. Ce chiffre monte à 80% pour les myélodysplasies secondaires à une chimiothérapie ou à l'exposition à des agents leucémogènes.

les plus fréquentes des anomalies étant les anomalies du chromosome 5 (ou del(5q)), les anomalies du 7 (monosomie 7, del(7q)), la trisomie 8, la del(20q) et la perte du Y [86].

Contrairement aux LAM, il existe rarement des translocations équilibrées. Enfin, le caryotype est complexe ( $\geq 3$  anomalies) dans plus de 10 % des cas.

### **3.1-7 Autres examens :**

#### **❖ Cytométrie de flux :**

La cytométrie a une place primordiale dans d'autres hémopathies telles que la leucémie lymphoïde chronique ou la leucémie aiguë lymphoblastique, mais de plus en plus d'études en font un outil intéressant dans les SMD.

Tout d'abord son intérêt diagnostique, avec le « flow cytometry score » (FCM) présenté par M. Della Porta. Grâce à des données qualitatives et quantitatives, pourrait être un bon outil diagnostique permettant de diminuer les erreurs dues à l'étude de la morphologie. Le score FCM proposé utilise quatre paramètres : le pourcentage de blastes exprimant le CD34, le pourcentage de cellules exprimant le CD34 dans le compartiment des cellules B, le rapport d'expression du CD45 lymphocytes/blastes et le rapport Side Scatter (SSC) granulocytes/lymphocytes. [80]

De plus, la cytométrie semble de plus en plus avoir un intérêt pronostique. Le Flow Cytometric Scoring System (FCSS) [87] assez complexe et basé sur un panel d'anticorps (CD5, CD7, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD33, CD34, CD36, CD45, CD56, CD117, CD123, HLA-DR) permet d'identifier différentes populations cellulaires et leurs aberrations. Ce score a été validé sur 50 SMD de faible risque.

**Tableau XVI : Paramètres du score FCM [80].**

Paramètres du score FCM	Résultats (%)	Score en fonction du résultat ci-contre (points)
% de myéloblastes exprimant le CD34	< 2	1
% de cellules B exprimant le CD34	> 5	1
Rapport CD45lymphocytes/myéloblastes	>4 et <7,5	1
Rapport de SSC granulocytes/lymphocytes	> 6	1

❖ **L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) :**

La FISH est la technique la plus facile à mettre en œuvre dans les laboratoires de diagnostic, elle nécessite un microscope en fluorescence avec analyseur d'image et une plaque d'hybridation en plus de l'équipement habituel du laboratoire.

Les différentes stratégies de la FISH comprennent l'hybridation à l'aide d'un panel de sondes ciblant les principales anomalies. Les sondes de type alpha satellite permettent de dénombrer les chromosomes pour l'identification des monosomies et des trisomies. Les sondes spécifiques de gènes cibles combinées à un contrôle interne pour la détection d'une délétion ou de l'amplification d'un gène. Des couples de sondes spécifiques pour la détection de gènes de fusion et les sondes de fission placées de part et d'autre d'un gène pour identifier ses réarrangements avec des partenaires multiples (sondes break-apart). Des sondes de peinture chromosomique couplées par 2 ou en panel multi-couleurs (M-FISH) permettant la visualisation de tous les chromosomes entiers dans le but d'élucider les remaniements complexes sont utilisées.

Les panels de sondes les plus fréquemment employés dans l'étude des SMD sont les sondes alpha satellites des chromosomes 7 et 8 et de façon moins courante du chromosome 1, les sondes spécifiques pour la recherche des délétions ; la sonde EGR1 située en 5q31, une ou 2 sondes ciblant la délétion 7q couplées à une sonde alpha satellite permettant de différencier une délétion d'une monosomie totale, les sondes pour les délétions 20q, 13q, 12p et 17p. Des sondes spécifiques de gènes : EVI1 en 3q26, MLL en 11q23, AML1 ou RUNX1 en 21q21 pouvant être réarrangés.

L'avantage de la FISH est sa plus grande sensibilité par rapport à la cytogénétique puisqu'il est possible d'analyser une à plusieurs centaines de cellules en interphase (non proliférantes) par rapport à une vingtaine de métaphases pour la cytogénétique conventionnelle [88].

Cependant, la technique peut générer des faux positifs et des faux négatifs dans un petit nombre de cellules (seuil de détection) qui doit être connu pour chaque type de sondes ou de couple de sondes par des études préalables sur des cellules provenant d'échantillons de témoins sains ou pathologiques [89].

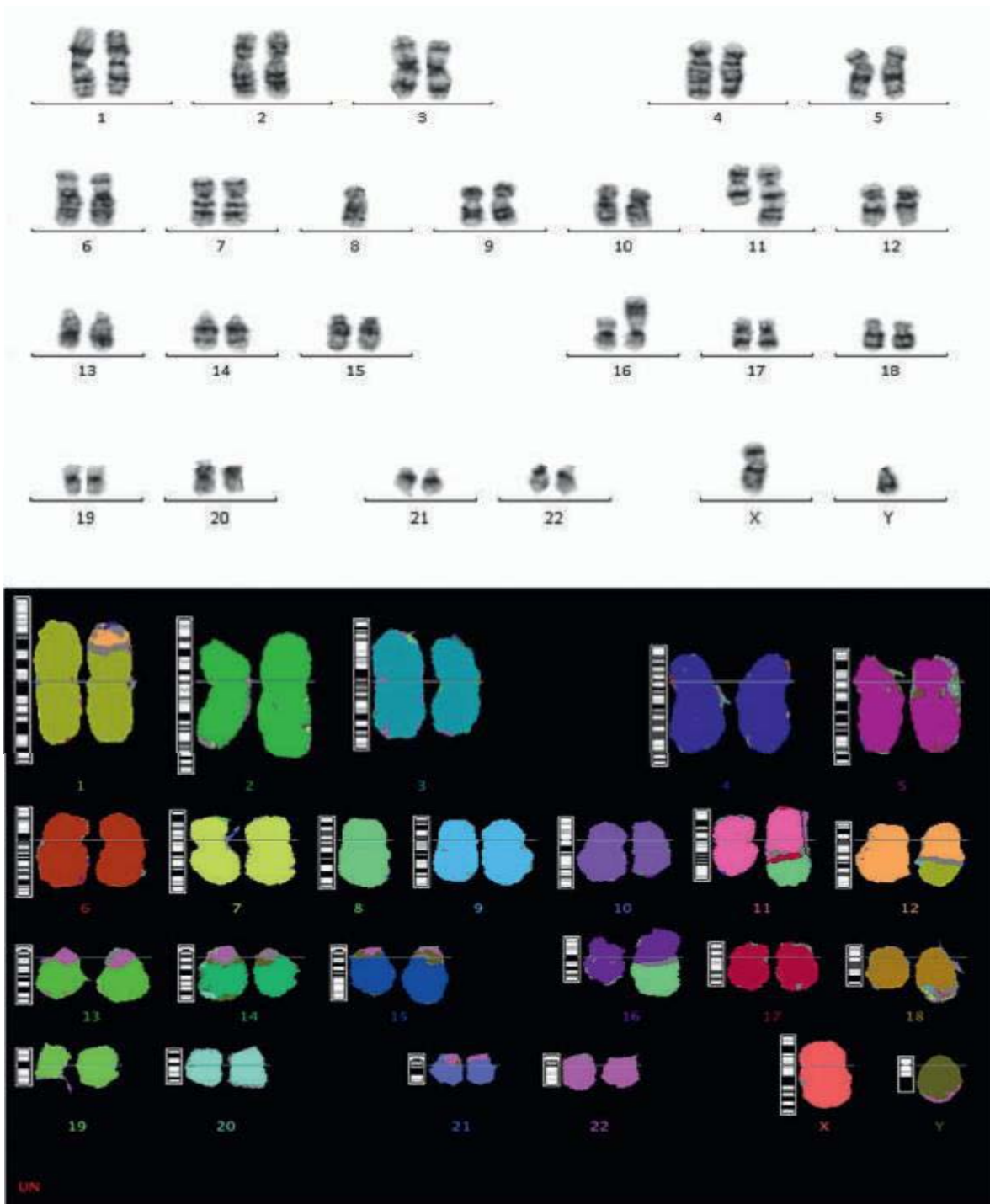


Figure 33: Découverte d'un caryotype complexe précisée par multicolor-FISH (mFISH): 45,XY, t(1;12) (p31;q13), -8, der(11)t(8;11)(q13;q23), der(16)t(8;16) (q13;p13.?)1. [3]

- **Apport des nouvelles techniques d'analyse du génome, notamment pour l'analyse des mutations ponctuelles :**

Du fait de la grande rareté des translocations équilibrées dans les SMD (contrairement aux leucémies aiguës, où ces translocations ont fait découvrir depuis de nombreuses années des gènes d'intérêt), la reconnaissance des anomalies génétiques dans les SMD n'a été rendue possible que par l'avènement de nouvelles méthodes d'analyse du génome (comme la single nucleotide polymorphism array [SNP- array], le séquençage haut débit, l'utilisation de méthodes d'ARN interférence, l'analyse du profil d'expression génique et des profils de méthylation génique).

Ces techniques sont principalement utilisées actuellement dans le cadre de la recherche, mais certaines d'entre elles pourront probablement dans un futur proche devenir des outils de routine à visée diagnostique ou pronostique. Ces techniques permettent une résolution beaucoup plus fine que la cytogénétique (20 Kb vs 1 Mb) [90].

**Ces méthodes ont schématiquement permis de mettre en évidence :**

- ❖ le rôle physiopathologique de l'haplo-insuffisance de certains gènes dans les SMD porteurs de délétions chromosomiques (particulièrement la del(5q), où une haplo-insuffisance pour les gènes codant RPS 14, miRNA 145 et 146 semble jouer un rôle fondamental).
- ❖ l'importance des mécanismes épigénétiques (principalement la méthylation génique) dans la progression des SMD.
- ❖ de nombreuses mutations géniques ponctuelles, souvent découvertes dans des régions où les méthodes de SNP-array ont mis en évidence des « disomies uniparentales ». De fac , on très intéressante, beaucoup de ces mutations concernant des gènes impliqués dans la régulation épigénétique du fonctionnement des gènes, faisant de ce fait le lien entre

mutations et hyperméthylation dans la physiopathologie des SMD. Par ailleurs, la majorité de ces mutations a une valeur pronostique défavorable, parfois indépendante des autres facteurs, et il est donc probable que l'analyse de plusieurs d'entre elles passera prochainement en routine.

- ❖ Le rôle physiopathologique de certains micro-RNA, impliqués soit du fait de leur haplo-insuffisance (notamment dans le syndrome 5q), soit par hyperexpression.

Les principales mutations actuellement reconnues sont résumées sur le tableau.

**Tableau XVII : Mutations retrouvées dans les SMD. [91,12]**

Gènes	Fréquence	Fonction probable	Valeur pronostique
TET2	20-25 %	Conversion 5MC en 5HMC	Favorable ?
EZH2	6%	Méthylation H3K27	Défavorable
ASXL1	14%	Cofacteur du récepteur RAR	Défavorable
DNMT3	8 %	Méthylation de l'ADN	Défavorable
IDH1 /IDH2	5-10 %	Nécessaire au cycle de Krebs pour générer de l' $\alpha$ -kétoglutarate	Défavorable
UTX	2-5 %	Méthylation H3K27	Non Définie
Nras/Kras	10%	Signal de transduction	Plutôt défavorable
TP53	15-20 %	Réparation ADN, apoptose, régulation du cycle cellulaire	Défavorable
RUNX-AML 1	9%	Facteur de transcription	Défavorable
JAK2	2-5 %	Tyrosine kinase, signal de transduction intracellulaire	Favorable
FLT3	2-5 %	Récepteur de facteur de croissance	Non définie
EVI1	2 %	Facteur de transcription	Non définie

#### **IV. CLASSIFICATIONS DES SMD :**

L'identification de groupes de syndromes myélodysplasiques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques communes a été l'objectif des classifications successives. Celles-ci reposent essentiellement sur le caractère primitif ou secondaire de ces syndromes, les cytologies sanguine et médullaire, la cytogénétique.

Nous aborderons les différentes classifications utilisées actuellement, en détaillant la plus récente, proposée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 2008. Qui a été révisé en 2016, nous exposerons successivement les syndromes myélodysplasiques de l'adulte, puis les formes frontières des syndromes myélodysplasiques avec les syndromes myéloprolifératifs [92].

##### **1. Classification Franco- Américano-britannique :**

La classification Franco-Américano-britannique (FAB) élaborée en 1982 s'appuyait sur des critères morphologiques, comme la présence de signes de dysplasie, de sidéroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et celui des monocytes circulants. [93]

Elle individualisait 5 sous-types de syndromes myélodysplasiques, différant par leurs médianes de survie et leurs taux de transformation en leucémie aiguë. Cependant, alors qu'elle est encore largement utilisée, l'intérêt de cette classification est limité par la diversité clinique et biologique qui persiste au sein de ses sous-types.

**TableauXVII : classification F.A.B. des SMD d'après Bennett. [94]**

	Blastes circulants	Blastes médullaires
Anémie réfractaire	< 1	< 5
Anémie réfractaire avec sidérolites en couronne	< 1	< 5
Anémie réfractaire avec excès de blastes	< 5	5-20
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation	> 5	21-29
Leucémie myelomonocytaire chronique (monocytes circulants > 1x10 <sup>9</sup> /L)	< 5	< 20

## **2. Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2001 (OMS 2001, World Health Organisation WHO 2001) :**

En 2001, l'OMS a proposé une nouvelle classification des pathologies hématologiques, introduisant de nouveaux paramètres, principalement l'analyse cytogénétique pour les syndromes myélodysplasiques [95]. Cette classification, évolution de la précédente, a permis une meilleure définition pronostique de chaque sous-type en précisant :

- le nombre de lignées touchées par la dysplasie myéloïde.
- le pourcentage de blastes médullaires et sanguins : les syndromes myélodysplasiques sont définis par un nombre de blastes inférieur à 20 % dans le sang et dans la moelle ; le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation est supprimé et un pourcentage de blastes sanguins ou médullaires supérieur à 20 % définit une leucémie aiguë ; le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes est divisé en deux types, 1 et 2, définis respectivement par 5 à 9 % et 10 à 19 % de blastes médullaires.

- la monocytose sanguine, inférieure à  $1 \times 10^9/L$  ; désormais la leucémie myélomonocytaire chronique est classée dans le nouveau groupe des syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs ;
- le rôle diagnostique de la cytogénétique, définissant un nouveau sous-type, le syndrome myélodysplasique 5q-.

### **3. Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS 2008) :**

La classification OMS 2008 permettent de définir plus précisément les sous-groupes créés en 2001.

Ainsi, les paramètres suivants interviennent maintenant dans la classification [94] :

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

Tableau XIX : Classification de l'OMS des SMD en 2008 [94]

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (RCUD) -Anémie réfractaire (RA) -Neutropénie réfractaire (RN) -Thrombopénie réfractaire (RT)	-Cytopénie isolée ou bicytopénie -Absence ou rares blastes (<1%)	-Dysplasie unilignée >10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques -< 5 %blastés** -<15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastés en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastés en couronne (RARS)	-Anémie -Pas de blastés	-Dysplasie érythroïde isolée ->15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastés en couronne -< 5 % blastés**
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	-Cytopénie(s) -Absence ou rares blastés (< 1%) -Pas de corps d'Auer*** -monocytes < 1.10 <sup>9</sup> /L	-Dysplasie > 10 % des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégacaryocytaire) -< 5 %blastés** Pas de corps d'Auer*** - + ou (-) 15 % de sidéroblastés en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastés-1 (AREB-1)	-Cytopénie(s) -< 5 %blastés -Pas de corps d'Auer*** - monocytes < 1.10 <sup>9</sup> /L	-Dysplasie uni ou multilignée -5-9 % blastés -Pas de corps d'Auer***
Anémie réfractaire avec excès de blastés-2 (AREB-2)	-Cytopénie(s) -5-19 % blastés -Corps d'Auer*** - monocytes < 1.10 <sup>9</sup> /L	-Dysplasie uni ou multilignée -10-19 % blastés -Corps d'Auer***
Syndrome myélodysplasique avec syndrome 5q-	-Anémie -Généralement plaquettes normales ou augmentées -Absence ou rares blastés (< 1 %)	-Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobé -< 5 % blastés** -Anomalie cytogénétique isolée del(5q) -Pas de corps d'Auer***
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	-Cytopénies -< 1 % blastés	-Dysplasie évidente dans moins de 10 % des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes -< 5 % blastés

\*Une bicytopenie peut parfois être observée. Les cas avec pancytopenie sont classés en syndrome myélodysplasique inclassable.

\*\* Si le pourcentage de blastes médullaires est  $<5\%$  mais que le pourcentage de blastes circulants est compris entre  $2\%$  et  $4\%$ , le diagnostic est celui d'anémie réfractaire avec excès de blaste de type 1. Si le pourcentage de blastes médullaires est  $<5\%$  mais que le pourcentage de blastes circulants est de  $1\%$ , le diagnostic est celui de syndrome myélodysplasique inclassable.

\*\*\* Les cas avec corps d'Auer, blastes circulants  $<5\%$  et blastes médullaires  $<10\%$  doivent être classés comme anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2.

#### **4. Révision de la classification des SMD 2008 :**

Le développement et l'introduction récents de nouveaux traitements incitent à élaborer des classifications de plus en plus performantes. Celles-ci doivent permettre d'identifier des groupes de patients homogènes dans leur évolution clinique, non seulement en terme de survie ou de transformation en leucémie aiguë myéloïde, mais aussi en terme de réponse au traitement et de qualité de vie.

L'édition 2016 de la classification des tumeurs hématologiques est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique qui sont apparues depuis 2008. [96]

##### **4.1 Classification des syndromes myélodysplasiques**

- **Met en avant 3 critères majeurs :**

1- Nombre de lignées dysplasiques : une, deux, ou les trois.

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

3- Pourcentage de blastes. [97]

- SMD sans Ring Sideroblasts (RS)

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

- 1 ou 2 cytopénies.
- 1 seule lignée myéloïde dysplasique.
- Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer).

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

- 1 à 3 cytopénies.
- 2 ou 3 lignées myéloïdes dysplasiques.
- Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer).

Remarques : – dans ces 2 catégories : des anomalies cytogénétiques sont présentes ou non.

– s'il existe des critères définissant un SMD avec del (5q) : classer en SMD avec délétion 5q isolée.

- SMD avec Ring Sideroblasts (RS)  $\geq$  15% (ou  $\geq$  5% si mutation SF3B1 présente)

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

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

Hormi les RS, mêmes critères de diagnostic que ceux des SMD sans RC.

- SMD avec délétion 5q isolée :
  - 1 ou 2 cytopénies.
  - 1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques.
  - Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer).
  - RS : absents ou présents, quel que soit le nombre.
  - Anomalies cytogénétiques : Del (5q) isolée, ou associée à 1 seule anomalie additionnelle, sauf monosomie 7 ou del (7q). [97]

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

#### **SMD – EB 1**

- 1 à 3 cytopénies.
- 0 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques.
- Blastos : 2 – 4% dans le sang ou 5 – 9% dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient (présentes ou absentes).

#### **SMD – EB 2**

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

- **SMD inclassables (Unclassifiable) (SMD – U) : 3 catégories**

#### **Avec 1 % de blastos dans le sang**

- 1 à 3 cytopénies.
- 1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques.
- RS : absents ou présents (nombre indifférent).
- Blastos : 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Anomalies cytogénétiques : quelles qu'elles soient (présentes ou absentes). [97]

### Avec dysplasie unilignée et pancytopénie

- 3 cytopénies.
- 1 seule lignée myéloïde dysplasique.
- RS : absents ou présents (nombre indifférent).
- Blastes < 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Anomalies cytogénétiques : qu'elles soient (présentes ou absentes).

### Du fait de la découverte d'une anomalie cytogénétique associée aux SMD

- 1 à 3 cytopénies.
- 0 lignée myéloïde dysplasique.
- RS : absents ou < 15 % [si  $\geq 15\%$  de RS = par définition il y a une dysérythropoïèse significative, donc classement en SMD-RS-SLD].
- Blastes < 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Anomalies cytogénétiques : au moins l'une de celles qui sont associées aux SMD.

[97]

### Remarques.

- Cytopénies : Hémoglobine <10 g/dL, N° PLT <100 G/L, Neutrophiles < 1.8 G/L, Monocytes < 1G/L.

Les cytopénies des SMD peuvent être plus modérées que les chiffres ci-dessus, mais au moins 1 cytopénie doit être en deçà de ces seuils pour évoquer un SMD (tenir compte de la variabilité ethnique, surtout si neutropénie modérée isolée). [Dans l'IPSS-R le caractère pronostique de la neutropénie vaut pour un seuil à 0.8 G/L

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

#### 4.2 Difficultés du diagnostic (OMS 2016).

- Identification de la myélodysplasie : seuil de 10% de cellules dysplasiques pour définir la dysplasie sur une lignée.

##### Prudence car :

Il existe une dysplasie > 10% chez 10-30% des sujets avec hémogramme normal ou ayant des pathologies non SMD la reproductibilité inter-observateur d'identification de la dysplasie est faible.

Donc : bilan exhaustif préalable avant de conclure à un SMD, surtout sur dysplasie modérée et sur 1 seule lignée.

- **% de blastes/myéloblastes**: Blastes sans différenciation et myéloblastes (même morphologie mais avec quelques fines granulations) sont équivalents. On inclut dans le décompte des « blastes » les monoblastes et les promonocytes, mais on exclut les proérythroblastes. La détermination précise est indispensable au classement des SMD. Si 1% blastes : doit avoir été vérifié dans 2 circonstances différentes.

- **% d'érythroblastes par rapport aux blastes**: la référence au % de blastes pour 100 cellules non érythroblastiques est totalement supprimé. La modification majeure est qu'une bonne partie des érythroleucémies (LAM6 FAB) se reclasse parmi les SMD - EB. [96]

**Tableau XX: Approche diagnostique des néoplasies myéloïdes quand le Nb d'érythroblastes dépasse 50% du total des cellules nucléées de la MO. [98]**

Erythroblastes	% des myéloblastes dans l'ensemble des cellules de la MO (ou du Sg)	Chimiothérapie préalable	Anomalie génétique récurrente OMS	Critères de LAM avec anomalies de myélodysplasie	OMS 2008	OMS 2016
>= 50%	NA	Oui	NA	NA	Néoplasie myéloïde post - ttt	Néoplasie myéloïde post - ttt
>= 50%	>= 20%	Non	Oui	NA	LAM avec anomalies CG récurrentes	LAM avec anomalies CG récurrentes
>= 50%	>= 20%	Non	Non	Non	LAM avec anomalies de myélodysplasie	LAM avec anomalies de myélodysplasie
>= 50%	>= 20%	Non	Non	NA	LAM - NOS (ancienne LAM6)	LAM - NOS (sans autre spécificité)
>= 50%	< 20% mais >= 20% des c. non érythroblastiques	Non	Non*	NA	LAM - NOS (ancienne LAM6)	SMD**
>= 50%	< 20% et < 20% des c. non érythroblastiques	Non	Non*	NA	SMD**	SMD**
> 80% de précurseurs érythroïdes immatures avec >= 30% proérythroblastes	< 20%	Non	Non*	NA	LAM - NOS (leucémie proérythroïde pure)	LAM - NOS (leucémie proérythroïde pure)

\* Les cas de AML t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1, AML avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 ou LA promyélocytaire avec PML-RARA, peuvent parfois se présenter avec < 20% de blastes mais sont toujours classés prioritairement selon l'anomalie cytogénétique

\*\* Classement basé sur le % de (myéloblastes parmi l'ensemble des cellules de la MO et/ou du sang, et des autres critères de dysplasie.

## **V. Classifications pronostiques et critères de réponses :**

### **1. Classifications pronostiques :**

L'hétérogénéité clinicobiologique des SMD se retrouve dans le pronostic de cette affection. En effet, la survie peut varier de quelques semaines à plusieurs années. Il est donc nécessaire d'évaluer le pronostic des patients avant la prise d'une décision thérapeutique.

Différentes classifications pronostiques se sont succédées pour évaluer la survie des patients et le risque de transformation en LAM.

En 1997, le score IPSS a été proposé en se fondant sur 3 variables ayant un impact sur la survie totale : les anomalies cytogénétiques, le pourcentage de blastes et le nombre de cytopénies. Il permet d'identifier 4 groupes pronostiques de patients. Et de stratifier le pronostic des patients selon 4 catégories. La mise en pratique est simple en raison du nombre de critères d'autant plus qu'ils font partie du bilan initial de routine chez un patient atteint de SMD. De plus, il prend en compte le nombre de cytopénies et non pas la profondeur des cytopénies ce qui a pour conséquence de sous-estimer le risque pour certains patients.

Enfin, le critère de pourcentage de blastes dans la moelle prend en compte une plage jusqu'à 30% alors qu'il s'agit à partir de 20%, selon les critères de l'OMS, d'une LAM. [2]

L'IPSS est l'outil le plus largement utilisé pour la stratification des risques et le guidage des thérapeutiques recommandées. Pour la prise de décisions cliniques, les patients avec un IPSS faible ou intermédiaire 1 (INT-1) sont généralement classés comme à faible risque (FR), tandis que ceux avec les catégories intermédiaire 2 (INT-2) et plus sont classés comme à haut risque (HR).

**Tableau XXI: Le score IPSS (The International Prognostic Scoring System) [2]:**

Variabes	0 point	0.5 point	1 point	1.5 point	2 points
<b>Blastes médullaires</b>	<5%	5-10%	-	11-20%	21-30%
<b>caryotype</b>	Bon pronostic	Intermédiaire	Mauvais pronostic	-	-
<b>Cytopénies</b>	0-1 lignée atteinte	2-3 lignées atteintes	-	-	-
<b>Groupe pronostique</b>	<b>Bon</b>	<b>Intermédiaire 1</b>	<b>Intermédiaire 2</b>		<b>Mauvais</b>
<b>Score</b>	0	0,5-1	1,5-2		≥ 2,5
<b>Médiane de survie(années)</b>	5,7	3,5	1,2		0,4

Caryotype : **bon** : normal, del(5q), del(20q), -Y ; **intermédiaire** : autres anomalies ; **mauvais pronostic** : caryotype complexe ( ≥ 3 anomalies) et anomalies du 7.

Cytopénies : hémoglobine (Hb) < 10 g/dL, polynucléaires neutrophiles (PNN) <1800/mm<sup>3</sup>, plaquettes <100000/mm<sup>3</sup>.

L'IPSS a été révisé en 2012 : l'IPSS-R [59]. Il permet de séparer les patients en 5 groupes pronostiques. Ce nouveau score est plus discriminant, puisque 25 % des patients qui étaient classés en faible risque par l'IPSS ont un pronostic plus péjoratif, L'avancée la plus significative dans l'IPSS-R est l'inclusion de nombreuses anomalies cytogénétiques stratifiées en 5 groupes contrairement à l'IPSS qui ne comprend que 3 groupes de risques (classification de Schanz et al.) [60]. En pratique il est utilisable même après l'induction d'un traitement.

Cependant, il s'avère Le score prend en compte les cytopénies de manière indépendante mais aussi la profondeur de celle-ci. Ces éléments permettent de définir le risque chez les

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

patients selon 5 groupes. Schanz et al. Montrent que la cytogénétique joue un rôle pronostique sur la survie aussi important, voire davantage, que la blastose médullaire. Au total, le score IPSS-R permet une meilleure stratification du risque sans qu'il ne requière de données supplémentaires par rapport à l'IPSS.

**Tableau XXII : Score pronostique IPSS révisé (IPSS-R) des SMD [60 ; 2]**

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Groupe pronostique Cytogénétique</b>	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
<b>Blastes médullaires(%)</b>	$2 \geq$	-	$> 2 - < 5$		5-10	$> 10$	-
<b>Hémoglobine (g/dL)</b>	$\geq 10$	-	$\geq 8 - < 10$	$< 8$	-	-	-
<b>Plaquettes ( <math>\times 10^9/L</math>)</b>	$\geq 100$	$\geq 50 - < 100$	$< 50$	-	-	-	-
<b>Neutrophiles (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	$\geq 0,8$	$< 0,8$	-	-	-	-	-

Groupe de risque IPSS R	Très bas	Bas	Intermédiaire	Haut	Très haut
<b>Score</b>	$\leq 1,5$	$> 1,5 - 3$	$> 3 - 4,5$	$> 4,5 - 6$	$> 6$
<b>Médiane de survie (années)</b>	8,8	5,3	3	1,6	0,8
<b>Temps médian pour 25% de transformation en LAM (années)</b>	NA	10,8	3,2	1,4	0,73

Groupe pronostique cytogénétique selon le MDS Cytogenic Scoring System ;

**Tableau XXIII : Score cytogénétique des SMD [86]**

Groupe pronostique	Anomalies cytogénétiques	Médiane de survie (mois)	Médiane de transformation en LAM (mois)
Très bon	-Y, del(11q)	60,8	NA
Bon	Caryotype normal, del(5q), del(12p), del(20q), Doubles anomalies incluant del(5q)	48,6	NA
Intermédiaire	del(7q), +8, i(17q), +19 Autre anomalie isolée dans un clone indépendant Toute autre anomalie double	26,0	78,0
Mauvais	-7, inv(3)/ t(3q)/ del(3q) Doubles anomalies incluant -7/ del(7q) Caryotype complexe avec 3 anomalies	15,8	21,0
Très mauvais	Caryotype complexe avec > 3 anomalies	5,9	8,2

NA : non atteint.

Certains facteurs ne sont cependant pas pris en compte dans ces scores. La présence de myélofibrose modérée à sévère est un facteur de mauvais pronostic, avec une insuffisance médullaire plus importante et une transformation en LAM plus fréquente [99].

De même, la dépendance transfusionnelle est associée à une survie plus courte [100]. Un âge avancé est aussi un facteur de mauvais pronostic du fait de comorbidités associées et de l'impossibilité de pouvoir proposer des traitements intensifs chez ces patients. Le performance

status, l'état nutritionnel et les comorbidités devront bien entendu être évalués avant tout traitement.

L'importance de la biologie moléculaire dans l'évaluation du pronostic est croissante. Presque toutes les mutations ont un pronostic défavorable, notamment TP53, EZH2, ETV6, RUNX1, SRSF2 et ASXL1 [101]. Leur recherche est importante notamment chez le sujet jeune car elles peuvent aggraver le pronostic évalué par l'IPSS ou l'IPSS-R. Actuellement, en dehors peut-être du syndrome 5q-, où une mutation de TP53 est associée à une résistance au lénalidomide [102], peu de décisions thérapeutiques sont cependant prises à partir des données moléculaires.

Le score WPSS est basé sur la classification de l'OMS, sur des anomalies cytogénétiques ainsi que sur la présence d'une anémie sévère [103]. Ces éléments permettent de stratifier le risque des patients atteints de SMD selon 5 groupes. C'est un score facile d'utilisation en routine et qui ne nécessite pas d'examens spécialisés en dehors du bilan initial. Ce score est validé pour être utilisé à tout moment de la pathologie même après mise en place d'un traitement.

**Tableau XXIV: WHO-based Prognostic Scoring System (WPSS)**

**[103, 7]:**

	<b>0 point</b>	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
Diagnostic OMS	AR, AR-SC, 5q-	CRDM, CRDM-RS	AREB-1	AREB-2
caryotype	favorable	intermédiaire	défavorable	-
Hémoglobine diminuée (H<9g/dl, F<8g/dl)	oui	Non	-	-

Groupes de risque	points
Très bas (0)	0 point
Bas (1)	1 point
Intermédiaire (2)	2 points
Elevé (3-4)	3-4 points
Très élevé (5-6)	5-6 points

Il existe également d'autres classifications pronostiques qui ne sont pas ou très peu utilisées en pratique clinique. Il s'agit du score LR-PSS qui a été défini pour restructurer le risque des patients classés comme étant bas ou intermédiaire-1 avec l'IPSS. Ou bien encore du score MDA-CSS qui prend en compte, contrairement au score IPSS, les patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique et les patients préalablement traités.

## **2. Critères de réponses :**

L'International Working Group (IWG) a proposé En 2000, les premiers critères standardisés afin d'évaluer la réponse aux traitements proposés. Ces critères prennent en compte la progression de la maladie, l'amélioration hématologique, la réponse cytogénétique et enfin la qualité de vie du patient. Ces propositions ont été validées prospectivement au cours d'études et d'essais cliniques. Cependant, plusieurs limites ont fait surface à l'usage ce qui a conduit à la révision des critères en 2006. [104]

**Tableau XXV : Critères de réponse thérapeutiques dans les SMD (IWG 2006, comparé à IWG 2000)**

[5].

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

\* Seules les transfusions pour une hémoglobine à moins de 9 g/dL sont prises en compte.

## **VI. Traitement :**

### **1. Traitement des SMD de faible risque :**

Le problème majeur des SMD de faible grade est généralement celui du traitement des cytopénies puisque le risque de transformation en leucémie aiguë est relativement faible [52].

L'anémie est la cytopénie la plus fréquente et généralement la plus symptomatique, elle est présente dans plus de 80 % des cas, et elle altère la qualité de vie des patients [105]. Son traitement symptomatique est la transfusion (au-dessous de 8g/dl) au long cours de concentrés érythrocytaires phénotypés. Avec risques de : surcharge en fer nécessitant un traitement chélateur [106] ; infections lié aux transfusions et accidents d'hémolyse maintenant devenus très faible mais pas nul.

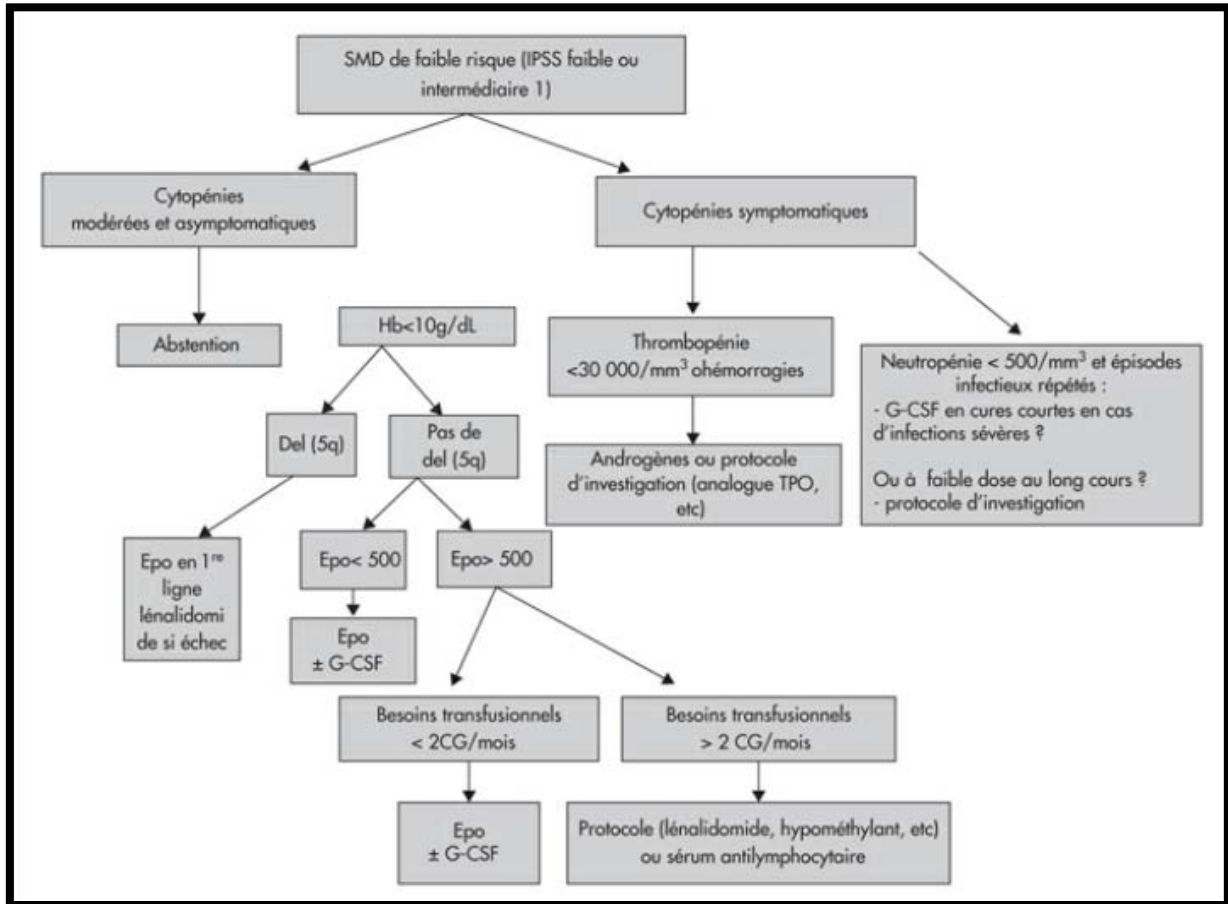
Pour limiter le nombre de transfusions, on utilise les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), ils sont largement utilisés en clinique, malgré qu'ils ne soient pas approuvés par la FDA pour leur utilisation dans l'anémie associée au SMD, on cas d'échec de ces derniers ou on cas du syndrome 5q- on peut utiliser lénalidomide. [107,108]

La thrombopénie est présente chez 10% des patients au moment du diagnostic. Les transfusions des plaquettes en cas de thrombopénie profonde avec manifestations hémorragiques reste fondamental dans le traitement de la plupart des SMD [74]

L'utilisation des androgènes, permet d'obtenir une réponse plaquettaire. et l'efficacité des agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (TPO) est en cours d'étude. [109]

Le traitement immédiat des infections par antibiotiques à large spectre reste fondamental dans traitement de la neutropénie et l'intérêt du G-CSF dans la neutropénie des SMD reste non démontré. [4]

Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou int1) [5] :



## 2. traitement des SMD de haut risque :

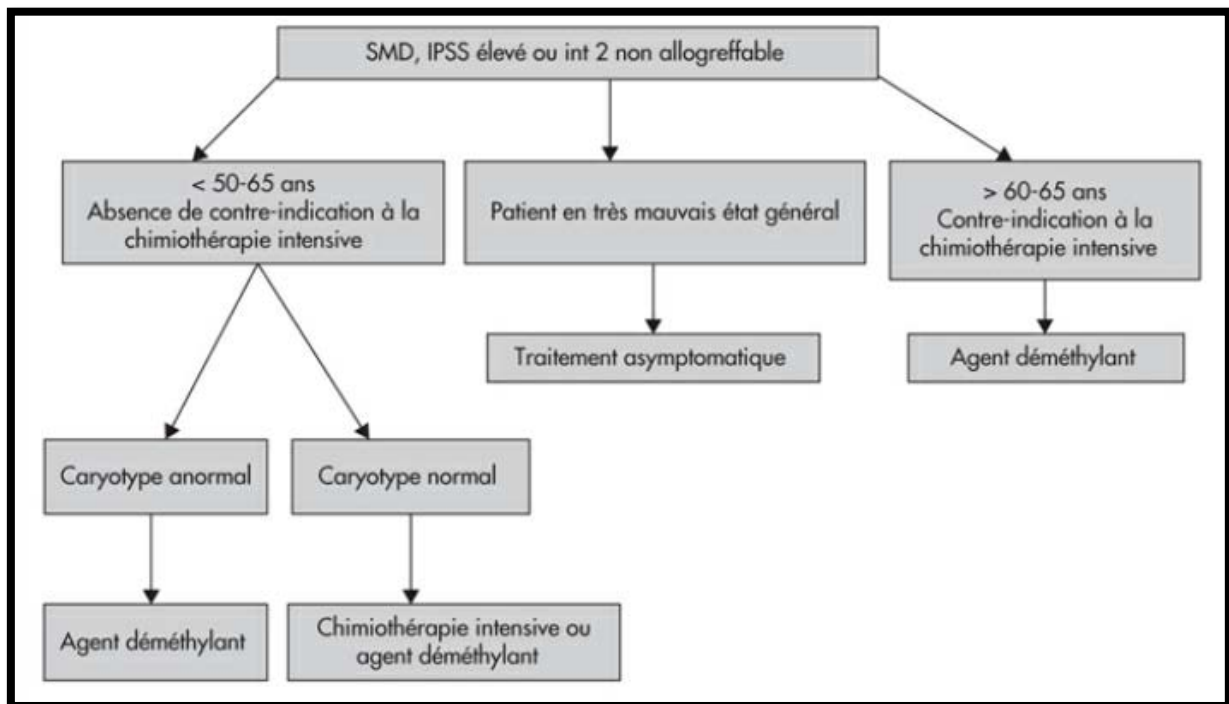
Les patients atteints de SMD de haut risque ont des résultats médiocres et leur survie est considérablement limitée. Si non traités par des traitements agissant sur la maladie ou par allogreffe, ces patients ont une survie moyenne de moins d'un an. Le but de la thérapie dans cette catégorie de patients est de modifier l'histoire naturelle de la maladie en prolongeant la survie des patients qui peuvent tolérer les agents hypométhylants (AHM) [110] ou des thérapies plus intensives. Les 3 traitements couramment utilisés sont :

Les AHM (l'azacitidine ou décitabine) qui retardent la progression leucémique, améliorent la qualité de vie des patients, et dans le cas de l'azacitidine, prolongent la survie. [111, 112, 4] ;

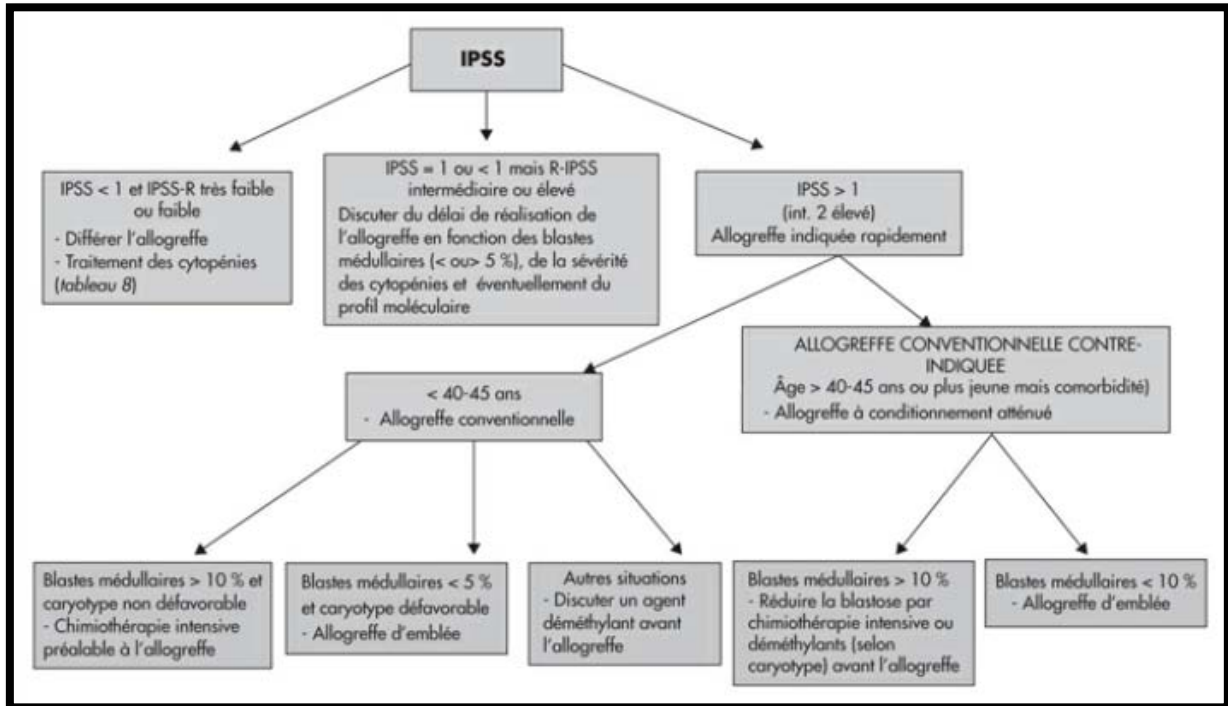
La chimiothérapie intensive combinant généralement anthracyclines et aracytine, est utilisée chez les sujets de moins de 60-65 ans, qui on une forme avec blastose médullaire élevée (> 10 %), à caryotype normal (ou au moins non défavorable), et surtout si l'on veut réduire rapidement une blastose avant allogreffe. [2, 4]

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, reste la meilleure option thérapeutique, permettant d'induire des réponses à long terme et parfois d'obtenir la guérison dans 25 à 75 % des cas. [113] Elle prend en compte des Facteurs lié à la maladie [114,115], au patient [116], et à l'origine du greffon [117, 118]

Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe. [5]



Allogreffe de CSH dans les SMD Patient ayant un donneur HLA identique. [5]





*CONCLUSION*



Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace menant à des cytopénies et une dysplasie médullaire, avec éventuellement une blastose médullaire et par une probabilité marquée de transformation en leucémie myéloblastique aiguë (LMA).

L'avènement des techniques de biologie moléculaire, associées à la cytogénétique, a permis depuis une dizaine d'année de mettre en évidence de nouvelles mutations impactant le pronostic ou bien le choix thérapeutique.

Le traitement symptomatique, principalement les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections, reste fondamental dans la plupart des SMD.

Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est, à ce jour, potentiellement curative dans les SMD.

Notre étude a été limitée par divers problèmes, et le principal problème était le nombre limité des malades inclus par problèmes d'accès aux dossiers.

La non disponibilité du caryotype médullaire chez la moitié des cas a rendu difficile la classification et la prise en charge adéquate des patients.

Nos recommandations principales :

Palier au problème d'archivage des dossiers par la mise en place d'un registre(en cours).

Des études prospectives pour mieux apprécier les particularités de la maladie chez nos patients mettre à niveau notre système de couverture médicale afin d'améliorer le pronostic de nos malades.

Un abaque de lecture cytologique marocaine est en cours de réalisation, ce qui constituera une référence de lecture cytologique pour différentes pathologies hématologiques dont les SMD.



---

*RESUMES*



---

## Résumé

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches multipotentes ou bien myéloïdes. La maladie se caractérise par une hématopoïèse inefficace responsable des cytopénies périphériques et contrastant avec une moelle riche. L'évolution naturelle de cette maladie est la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Elle constitue en cela un véritable état pré-leucémique.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les dossiers de malades ayant fait un bilan hématologique au laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech entre juillet 2012 et juillet 2016 soit une durée de 4 ans. Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant une myélodysplasie documentée.

L'âge moyen des patients est de 63,63 ans avec des extrêmes de 19 ans et de 89 ans; le sex-ratio était de 1,3 (17 hommes et 13 femmes). Les principales manifestations cliniques de nos malades sont le syndrome anémique retrouvé dans 90% des cas, le syndrome hémorragique dans 16,66% des cas, et le syndrome infectieux dans 33,33% des cas.

Biologiquement, la NFS était anormale chez tous les patients, dont 96,66% avaient une anémie, 76,66% une thrombopénie et 36,66% une neutropénie, alors que les blastes étaient retrouvés chez 20% de nos malades.

Le myélogramme était réalisé chez tous les malades et avait permis de poser le diagnostic de SMD dans 90% des cas.

Dans les cas où la ponction sternale était blanche, le diagnostic a été posé sur un deuxième myélogramme réalisé suite à une ponction aspiration lors d'une biopsie ostéo-médullaire.

L'étude cytogénétique était réalisée chez 56% des malades.

Selon la classification de l'OMS de 2008 des SMD, dans notre série les cas sont repartis comme suivant :

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM) représentent 26.66% des cas.

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU) représentent 20% des cas.

L'anémie réfractaire avec excès de blastes représente 33.33% des cas : dans 16.66% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1) et dans 16.66% des cas c'est une anémie réfractaire avec excès de blastes type 2 (AREB 2).

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) représente 10% des cas.

Le syndrome myélodysplasique 5q représente 6.66% des cas.

Le syndrome myélodysplasique inclassable représente 3.33% des cas.

Le support transfusionnel était à la base du traitement chez la plupart des patients, 20% des patients sont mis sous érythropoïétine et 13.33% sous chélateurs de fer. 16.66% des patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie à base d'aracytine. Et les agents hypométylants étaient prescrits chez 16.66% des cas.

La prise en charge des SMD est sensiblement optimisée par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques, dont l'indication est basée sur le calcul du score IPSS. Notre étude montre que la prise en charge doit encore s'améliorer par la sélection des patients atteints de SMD de haut risque, potentiellement candidats à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### **Summary:**

MDS are clonal diseases of the myeloid or multipotent stem cells. The disease is characterized by ineffective hematopoiesis and peripheral cytopenias responsible for contrasting with a rich marrow. The natural history of this disease is acute myeloid leukemia (AML). It constitutes in this a true pre-leukemic state.

This is a retrospective study on the files of patients having done a haematological assessment in the laboratory of the military hospital Avicenne Marrakech between July 2012 and July 2016 representing a 4 years period. Were included in our study all patients with documented myelodysplasia.

The average age of patients was 63.63 years with extremes of 19 and 89

Years; the sex ratio was 1.3 (17 men and 13 women). The main clinical manifestations of our patients are anemic syndrome found in 90% of cases, hemorrhagic syndrome in 16.66% of cases and infectious syndrome in 33.33% of cases.

Biologically, the NFS was abnormal in all patients, 96.66% had anemia, 76.66% had thrombocytopenia, and 36.66% had neutropenia, while the blasts were found in 20% of our patients. The bone marrow aspiration was performed in all patients and allowed the diagnosis of MDS in 90% of cases. In cases where the sterna puncture was white, the diagnosis was made by puncture during bone marrow biopsy.

Cytogenetic study was performed in 56% of patients.

According to the WHO classification 2008 MDS, our series cases are distributed as follows:

Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (MDRC) represent 26.66% of the cases.

Refractory cytopenias with unilined dysplasia (CRDU) represent 20% of the cases.

Refractory anemia with excess blasts represents 33.33% of cases: in 16.66% of cases, it is refractory anemia with excess type 1 blast (RAEB 1) and in 16.66% of cases it is refractory anemia with an excess of Blasts type 2 (RAEB 2).

Chronic myelomonocytic leukemia represents 10% of the cases.

Myelodysplastic syndrome 5q represents 6.66% of the cases.

Unclassifiable myelodysplastic syndrome accounts for 3.33% of the cases.

The blood transfusion was the mainstay of treatment for most patients, 20% of patients had received erythropoietin and 13.33 under iron chelators. 16.66% of patients had received chemotherapy. Hypomethylating agents were prescribed in 16.66% of cases.

The management of MDS is significantly optimized by the use of new therapies, including the indication is based on the calculation of the IPSS score.

Our study shows that the management has to improve the selection of patients with MDS high risk potential candidates for allogeneic hematopoietic stem cells.

## ملخص

متلازمة خلل التنسج النقوي هي الاضطرابات نسيلي من الخلايا الجذعية متعددة القدرات أو الدم نخاعي. يتميز هذا المرض عن طريق الدم غير فعالة مسؤولة عن قلة الكريات الطرفية والمتناقضة مع نخاع الغنية. التطور الطبيعي لهذا المرض هو سرطان الدم نخاعي الحاد.

هذه دراسة استيعادية لسجلات المرضى الذين لديهم تقييم دموي في مختبر المستشفى عسكري ابن سينا مراكش بين يوليو 2012 ويوليو وهي مدة 4 سنوات. وقد أدرج في دراستنا جميع المرضى الذين يعانون من خلل التنسج نخاعي الموثقين.

متوسط عمر المرضى هو 63.63 عاما مع النقيضين بين 19 و 89 عاما. وكانت نسبة الجنس 1.3 (17 رجلا و 13 امرأة). المظاهر السريرية الرئيسية لمرضنا هي متلازمة فقر الدم وجدت في 90% من الحالات، ومتلازمة النزفية في 16.66% من الحالات ومتلازمة المعدية في 33.33% من الحالات.

كان بيولوجيا، تعداد الدم غير طبيعي في جميع المرضى، كان هناك 96.6% من فقر الدم، 76.66% من نقص الصفيحات و 36.66% فقر الدم، نقص الصفيحات و نقص العدلات، في حين تم العثور على الانفجارات في 20% من المرضى. تم إجراء تصوير نخاع عند جميع المرضى وسمحت بتشخيص متلازمة خلل التنسج النقوي في 90% من الحالات. و في الحالات التي كان فيها ثقب القصية الأبيض، تم التشخيص عن طريق خزعة نخاع العظم عند 3 مرضى.

وقد أجريت الدراسة الوراثية الخلوية لدى 56% من المرضى.

وفقا لتصنيف منظمة الصحة العالمية 2008، التوزيع هو 26.66% من قلة الكريات الحرونة مصحوبة بخلل التنسج الشامل لكل السلالات، 20% من قلة الكريات الحرونة مصحوبة بخلل التنسج الشامل لسلالة واحدة، 33.33% من فقر الدم حرون بافراط الارومات . مع من فقر الدم حرون بافراط الارومات نوع 1 في 16.66% من الحالات و فقر الدم حرون بافراط الارومات نوع 2 في 16.66% من الحالات. سرطان الدم المزمن وحيدى نقوي يمثل 10% من الحالات. متلازمة خلل التنسج النقوي مصحوبة بخبن الذراع القصير في الصبغي الخامس تمثل 6.66% و متلازمة خلل التنسج النقوي غير مصنفة تمثل 3.33%.

نقل الدم طريقة علاجية استعملت عند اغلبية المرضى، 20% من المرضى استعملو ثروبويتين و 13.33% خالب الحديد. تلقى 16.66% من المرضى علاج كيميائي و 16.66% علاج بازاسيتيدين (وكلاء نزع الميثيل).

الدعم الطبي لمتلازمة خلل التنسج النقوي تحسن مع ظهور طرق علاجية جديدة، في دراستنا استنتجنا انه مزالنا نحتاج الى بدل المزيد من المجهودات، من اجل تشخيص الحالات عالية المخاطر واجراء عملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم خيفي لديها.



## *ANNEXES*



LES SYNDROMES MELODYSPLASIQUES  
FICHE D'EXPLOITATION

N d'ordre :

1 / NOM:                      PRENOM :

2 / SEXE:    F            M

3 / AGE:

4 / PROFESSION:

5 / ORIGINE :

II/ ANTECEDANTS :

1 / MEDICAUX :

-Chimiothérapie antérieure :    OUI    NON

-Irradiation :                            OUI    NON

Si OUI

Seule :                                      OUI    NON

Associée à la chimiothérapie :    OUI    NON

2/ EXPOSITION AUX TOXIQUES :

Insecticides :                            OUI    NON

Benzène :                                    OUI    NON

Dérivés de pétroles :                    OUI    NON

3/ MALADIE AUTO IMMUNES :    OUI    NON

Si OUI TYPE :

4/AUTRE ANTECEDANTS :

III MOTIF D'HOSPITALISATION :

IV/ CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

1 / SIGNES GENERAUX :

- Fièvre :                                    OUI    NON

- Asthénie :                                OUI    NON

- A E G :                                    OUI    NON

- A M G :                                    OUI    NON

2/ SYNDROME ANEMIQUE :            OUI    NON

3/ SYNDROME HEMORRAGIQUE :    OUI    NON

4/ SYNDROME INFECTIEUX :        OUI    NON

5/ AUTRES:

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

-ADP :                    OUI    NON  
-SMG :                   OUI    NON  
-Autres signes :        OUI    NON

V/HISTOIRE DE LA MALADIE :

1 /DATE DE DEBUT DES SYMPTOMES :

2/DATE DE CONSULTATION :

3/DATE DE DIAGNOSTIC :

4/RETARD DIAGNOSTIQUE :

VI/ BIOLOGIE :

1 /HEMOGRAMME :

A/ NFS:

Hb=                    VGM =                    CCMH=  
GB=                    PNN=                    Lymphocytes=  
Monocyte=                    PLAQ=  
Taux des réticulocytes=

Cytopénie:

Hémoglobine (Hg) < 10 g/dl

Polynucléaires neutrophiles (PNN) <1800/mm<sup>3</sup>

Plaquettes <100000/mm<sup>3</sup>

B/FROTTIS SANGUIN :

Anomalies GR :                    OUI    NON

Anomalies PNN :                    OUI    NON

Anomalies des Plaquettes :                    OUI    NON

Alarmes blastes :        %

Types cytologiques :

2/ MYELOGRAMME:

Richesse médullaire :

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

Lignée mégacaryocytaire :

Répartition cellulaire	Pourcentage (%)	Valeurs normales
Lignée erythroblastique		
Proérythroblastes		
Erythroblastes basophiles		
Erythroblastes polychromatophiles		
Erythroblastes acidophiles		
Lignée granulocytaire		
myéloblastes		
promyélocytes		
myélocytes		
Métamyélocytes		
Granulocytes neutrophiles		
Granulocytes éosinophiles		
Granulocytes basophiles		
monocytes		
Lignée lymphoïde		
lymphocytes		
plasmocytes		
Lymphoblastes		
Cellules anormales ( non hématopoïétiques, Métastatiques )		

Compte rendu du myélogramme :

3/BIOPSIE DE MOELLE OSSEUSE

Pratiquée :           Oui    Non

Cellularité : hypocellulaire normocellulaire hypercellulaire

Fibrose médullaire : Absente Fibrose réticulinique Fibrose collagèneuse

Compte rendu du BOM :



**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

**CARYOTYPE :**

- Bon : normal, del (5q), del (20q), -Y
- Mauvais pronostic : caryotype complexe (  $\geq 3$  anomalies) et anomalies du7
- Intermédiaire : autres anomalies

Groupe pronostique	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire 2	Mauvais
Score	0	0,5-1	1,5-2	$\geq 2,5$

**B / LE SCORE PRONOSTIC IPSS révisé (IPSS-R) :**

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
<b>Groupe pronostique Cytogénétique</b>	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
<b>Blastes médullaires(%)</b>	$2 \geq$	-	$> 2 - < 5$		5-10	$> 10$	-
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	$\geq 10$	-	$\geq 8 - < 10$	$< 8$	-	-	-
<b>Plaquettes ( <math>\times 10^9/L</math>)</b>	$\geq 100$	$\geq 50 - < 100$	$< 50$	-	-	-	-
<b>Neutrophiles (<math>\times 10^9/L</math>)</b>	$\geq 0,8$	$< 0,8$	-	-	-	-	-

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

**CARYOTYPE :**

- Très bon : -Y, del (11q).
- Bon : Caryotype normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doubles anomalies incluant del (5q).
- Intermédiaire : Del (7q), +8, i(17q), +19 Autre anomalie isolée dans un clone indépendant toute autre anomalie double.
- Mauvais : -7, inv. (3)/ t (3q)/ del (3q) Doubles anomalies incluant -7/del (7q) Caryotype complexe avec 3 anomalies caryotype complexe ( $\geq 3$  anomalies) et anomalies du 7.
- Très mauvais : Caryotype complexe avec  $> 3$  anomalies.

Groupe de risque IPSS-R	Très bas	Bas	Intermédiaire	Haut	Très haut
Score	$\leq 1,5$	$> 1,5$ -3	$> 3-4,5$	$> 4,5-6$	$> 6$

**X /TRAITEMENT**

**A/ TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :**

**1 / Transfusion :**

- CG : OUI  NON
- CP : OUI  NON
- Fréquence des transfusions : /mois
- 2/ L'érythropoïétine : OUI  NON
- 3/Chélateur de fer : OUI  NON
- 4/ Antibiothérapie : OUI  NON

**B/TRAITEMENT SPECIFIQUE :**

**1 / Chimiothérapie :** OUI  NON

- Si OUI, type:

2/ Greffe des cellules souches hématopoïétiques : OUI  NON

**C/ COMPLICATION DU TRAITEMENT :** OUI  NON

SI OUI TYPE:

Hémochromatose : OUI  NON

Accidents transfusionnels : OUI  NON

**D/REPONSE AU TRAITEMENT :** OUI  NON

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

Critères de réponse thérapeutiques dans les SMD IWG 2006 :

Type de Réponse	Evaluation IWG 2006	
Rémission complète	Blastes médullaires < 5 % Morphologie des blastes N Signes de DMP à préciser PNN > 1 G/L, PLQ > 100 G/L	
Rémission complète avec cytopénies persistantes	Blastes médullaires > 5 % mais diminution > 50 % PNN > 1 G/L, PLQ > 20 G/L	
Rémission partielle	Blastes médullaires > 5 % mais diminution > 50 % PNN > 1 G/L, PLQ > 100 G/L	
Rémission médullaire	Blastes médullaires < 5 % et plus de 50 % de diminution ± Réponse périphérique	
Réponse érythroïde	Augmentation Hb > 1,5 g/ dl Diminution des besoins transfusionnels* d'au moins 4 CGR sur 8 semaines	
Réponse granuleuse	PNN > 0,5 G/L et taux PNN × 2	
Réponse plaquettaire	+30 G/L de PLQ si PLQ avant traitement > 20 G/L PLQ > 20 G/L et taux PLQ × 2/avant traitement si PLQ < 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 blastes > % de blastes prétraitement et/ou perte de réponse périphérique	
Echec du traitement	Décès ou progression	

**Les syndromes myélodysplasiques : Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech  
A propos de 30 cas et revue de la littérature.**

---

\* Seules les transfusions pour une hémoglobine a` moins de 9 g/dl sont prises en compte.

XI/ SUIVI :

1 / TOUJOURS SUIVI : OUI  NON

-Rythme consultations : par mois

-Bilan de surveillance :

NFS : Hg : VGM : CCMH :

GB : PNN : PLQ :

2/ PERDU DE VUE : OUI  NON

3/ DECES : OUI  NON

Si oui la cause de décès:



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **ODILE BEYNE-RAUZY, GUY LAURENT, DANIEL ADOUE.**  
*Syndromes myélodysplasiques de l'adulte, Service de médecine interne, CHU Toulouse Purpan, Presse Med. 2007; 36: 481-91.*
2. **MATTHIEU DUCHMANN, PIERRE FENAUX, THOMAS CLUZEAU.**  
*Prise en charge des myélodysplasies Bull Cancer (2015).*
3. **HEIKO KRAUSE, MARKUS G. MANZ, BERNHARD GERBER.**  
*Syndrome myélodysplasique: physiopathologie, diagnostic et traitement Forum Med Suisse 2013;13(27-28):548-557.*
4. **PIERRE FENAUX, LIONEL ADES.**  
*Traitement des syndromes myélodysplasiques. Revue francophone des laboratoires – juin 2009.*
5. **FENAUX P, FONTENAY L.A.M, RAYNAUD S, ECLACHE V, ROSE C, GUERCI-BRESLER A, GYAN E, ROBIN M, PREBET T, ITZYKSON R, CLUZEAU T, NATARAJAN-AME S, STAMATOULLAS A, WATTEL E, PARK S, BEYNE RAUZY O, SOLARY E, BORDESSOULE D, ISNARD F, QUESNEL B, YAKOUB AGHA I, TOMA A, THEPOT S, BRAUN T, GARDIN C, CHEZE S, DELAUNAY J, DIMICOLI S, KOSMIDER O, RENNEVILLE A, PREUDHOMME C, CHERMAT F, VEY N, DREYFUS F.**  
*Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic, classifications, traitement. Hématologie 2015 ; 21 : 28-45.*
6. **GREENBERG P, COX C, LEBEAU M.M, FENAUX P, MOREL P, SANZ G ET AL.** *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997; 89: 2079-88.*
7. **MICHAELA FONTENAY, OLIVIER KOSMIDER, EMILIE FRISAN, SANDRINE ETOU, CATHERINE LACOMBE.**  
*Physiopathologie des syndromes myélodysplasique. Revue francophone des laboratoires – juin 2009 – N°413 // 13.*
8. **FERRI K.F, KROEMER G.**  
*Organelle-specific initiation of cell death pathways. Nat Cell Biol. 2001;3(11): E255-63.*
9. **BRECKENRIDGE D.G, STOJANOVIC M, MARCELLUS R.C, SHORE G.C.**  
*Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome c release to the cytosol. J Cell Biol 2003;160(7):1115-27.*

10. WHITE C, LI C, YANG J, PETRENKO NB, MADESH M, THOMPSON C.B, ET AL.  
*The endoplasmic reticulum gateway to apoptosis by Bcl-X(L) modulation of the InsP3R. Nat Cell Biol. 2005;7(10):1021-8.*
11. MORISHIMA N, NAJANISHI K, TSUCHIYA K, SHIBATA T, SEIWA 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.*
12. NGUYEN M, BRECKENRIDGE D.G, DUCRET A, SHORE G.C.  
*Caspase resistant BAP31 inhibits fas-mediated apoptotic membrane fragmentation and release of cytochrome c from mitochondria. Mol Cell Biol 2000;20(18):6731-40.*
13. SOCOLOVSKY M, MURRELL M, LIU Y, POP R, PORPIGLIA E, LEVCHENKO A.  
*Negative autoregulation by FAS mediates robust fetal erythropoiesis. PLoS Biol 2007;5(10):e252.*
14. ZERMATI Y, GARRIDO C, AMSELLEM S, FISHELSON S, BOUSCARY D, VALENSI F, ET AL.  
*Caspase activation is required for terminal erythroid differentiation. J Exp Med 2001;193(2):247-54.*
15. DE BOTTON S, SABRI S, DAUGAS E, ZERMATI Y, GUIDOTTI J.E, HERMINE O, ET AL.  
*Platelet formation is the consequence of caspase activation within megakaryocytes. Blood 2002;100(4):1310-7.*
16. SORDET O, REBE C, PLENCHETTE S, ZERMATI Y, HERMINE O, VAINCHENKER W, ET AL.  
*Specific involvement of caspases in the differentiation of monocytes into macrophages. Blood 2002;100(13):4446-53.*
17. RAZA A, GEZER S, MUNDLE S, GAO XZ, ALVI S, BOROK R, ET AL.  
*Apoptosis in bone marrow biopsy samples involving stromal and hematopoietic cells in 50 patients with myelodysplastic syndromes. Blood 1995;86(1):268-76.*
18. CLAESSENS Y.E, BOUSCARY D, DUPONT J.M, PICARD F, MELLE J, GISSELBRECHT S, ET AL.  
*In vitro proliferation and differentiation of erythroid progenitors from patients with myelodysplastic syndromes: evidence for Fas-dependent apoptosis Blood 2002; 99(5):1594-601.*

19. TEHRANCHI R, INVERNIZZI R, GRANDIEN A, ZHIVOTOVSKY B, FADEEL B, FORSBLOM AM, ET AL.  
*Aberrant mitochondrial iron distribution and maturation arrest characterize early erythroid precursors in low-risk myelodysplastic syndromes. Blood 2005;106(1):247-53.*
20. GYAN E, FRISAN E, BEYNE .RAUZY O, DESCHEMIN JC, PIERRE.EUGENE C, RANDRIAMAMPITA C, ET AL.  
*Spontaneous and Fas-induced apoptosis of low grade MDS erythroid precursors involves the endoplasmic reticulum. Leukemia 2008;22(10):1864-73.*
21. Y.-E. CLAESSENS, M. FONTENAY-ROUPIE.  
*Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. Pathol Biol 2002 ; 50 : 261-7*
22. STARCZYNOWSKI D.T, VERCAUTEREN S, TELENUS 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.*
23. 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.*
24. 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): 3365-73.*
25. 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.*
26. 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.*

27. 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.*
28. 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.*
29. BUONAMICI S, LI D, CHI Y, ZHAO R, WANG X, BRACE L, ET AL.  
*EV11 induces myelodysplastic syndrome in mice. J Clin Invest. 2004;114(5):713-9.*
30. WATANABE.OKOCHI N, KITaura J, ONO R, HARADA H, HARADA Y, KOMENO Y, ET AL.  
*AML1 mutations induced MDS and MDS/AML in a mouse BMT model. Blood 2008;111(8):4297-308*
31. V. GELSI-BOYER, N. VEY.  
*Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques. La Revue de médecine interne 27 (2006) 600-609.*
32. MICHAEL PFEILSTOCKER, HEIDRUN KARLIC, THOMAS NO SSLINGER, WOLFGANG SPERR, REINHARD STAUDER, OTTO KRIEGER, PETER VALENT.  
*Myelodysplastic syndromes, aging, and age: Correlations, common mechanisms, and clinical implications. Leukemia & Lymphoma, October 2007; 48(10): 1900 - 1909*
33. 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.*
34. VARDIMAN J.W, THIELE J, ARBER D.A, BRUNNING R.D, BOROWITZ M.J, PORWIT A, HARRIS N.L, LE BEAU MM, HELLSTROM-LINDBERG E, TEFFERI A, BLOOMFIELD, CD.  
*The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 114(5):937-951, 2009.*
35. LEONE G, FIANCHI L, PAGANO L ET AL.  
*Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms. Chem Biol Interact 184 : 39-45. 2010.*

36. 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.
37. 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.*
38. 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 by guest on September 11, 2016.*
39. FAIN O, BRAUN T, STIRNEMANN J, FENAUX P.  
*Systemic and autoimmune manifestations in myelodysplastic syndromes. Rev Med Interne 2011;32:552–9.*
40. 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.*
41. KWONG YL.  
*Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. J Rheumatol 2010;37:485–90.*
42. IRONS R .D, GROSS S. A, LE A ET AL  
*Itegrating WHO 2001–2008 criteria for the diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) : a case–case analysis of benzene exposure. Chem biol interact 184 : 30–38. 2010*
43. MA X, LIM U, PARK Y, MAYNE S.T, WANG R, HARTGE P, HOLLENBECK A.R, SCHATZKIN A.  
*Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large U.S. cohort. American Journal of Epidemiology. 2009; 169:1492–9.*
44. BJROK J, JOHANSSON B, BROBERG K ET AL  
*Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: a case–control study: 788–791. 2009.*

**45. MINARD LV, ET AL.**

*Transcriptional Regulation by Asf1: new mechanistic insights from studies of the dna damage response to replication stress. J Biol Chem 286(9):7082–92. 2011.*

**46. STROM S. S, GU Y, GRUSCHKUS S.K, PIERCE S. A ET ESTEY E. H,**

*Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case-control study, 2005, vol. 19, no. 11. 1912–8.*

**47. NAGATA T, KURIHARA Y, MATSUDA G, SAEKI J. I, YANADIDA Y ET AL.**

*Structure and interactions with RNA of the N-terminal UUAG-specific RNA-binding domain of hnRNP D0. J Mol Biol, 1999, vol 287(2):221–237.*

**48. BRECCIA M, FEDERICO V, LATAGLIATA R ET AL.**

*Evaluation of comorbidities at diagnosis predicts outcome in myelodysplastic syndrome patients. Leuk res 2011 ; 35 : 159–62.*

**49. Y. NEUZILLET,**

*L'évaluation des morbidités compétitives et des scores d'évaluation de la morbidité compétitive. 2009 Elsevier Masson SAS.*

**50. MA X, DOES M, RAZA A, MAYNE ST.**

*Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. Cancer 2007;109(8):1536–42.*

**51. ROLLISON DE, HOWLADER N, SMITH MT ET AL.**

*Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001–2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008;112(1):45–52.*

**52. GERMING U, STRUPP C, KUNDGEN A ET AL.**

*No increase in age specific incidence of myelodysplastic syndromes. Haematologica 2004; 89(8):905–10.*

**53. TROUSSARS X, MALET M, CHEZE S, COLLIGNON A.**

*Epidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP). Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie (RRHMBN). 2009 ; 17(2) : 124–131.*

**54. STROM SS, VELEZ-BRAVO V, ESTEY EH.**

*Epidemiology of myelodysplastic syndromes. Semin Hematol 2008; 45(1):8-13.*

**55. I. NAVARRO, M.A. RUIZ, A. CABELLO, R. COLLADO, R. FERRER, J. HUESO, J. MARTINEZ, A. MIGUEL, M.T. ORERO, P. P´EREZ, A. NOLASCO, F. CARBONELL :**

*Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients; Leukemia Research 30 (2006) 971-977.*

**56. MATSUDA A, GERMING U, JINNAI I ET AL.**

*Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. Blood 2005;106(8):2633-40.*

**57. NGUYEN PL.**

*The myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am. 2009; 23:675-691.*

**58. IZAKS GJ, WESTENDORP RG, KNOOK DL.**

*The definition of anemia in older persons. JAMA 1999;281:1714-7.*

**59. GREENBERG P, COX C, LEBEAU MM, FENAUX P, MOREL P, SANZ G, ET AL.**

*International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 1997;89:2079-88.*

**60. GREENBERG PL, TUECHLER H, SCHANZ J, SANZ G, GARCIA-MANERO G, SOLE F, ET AL.**

*Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) for myelodysplastic syndromes. Blood 2012;120(12):2454-65.*

**61. GURALNIK JM, EISENSTAEDT RS, FERRUCCI L, KLEIN HG, WOODMAN RC.**

*Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004; 104:2263-2268.*

**62. HAMIDOU MA, BOUMALASSA A, LARROCHE C, ELKOURRI D, BLETRY O, GROLLEAU JY.**

*Systemic medium-size vessel vasculitis associated with chronic myelomonocytic leukaemia. Semin Arthritis Rheum 2001;31:119-26.*

**63. FRANCES C, EL RASSI R, LAPORTE JL, RYBOJAD M, PAPO T, PIETTE JC.**

*Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. Medicine 2001;80:173-9.*

64. FARAH C, BULAI LIVIDEANU C, JEGU J, PAUL C, VIRABEN R, LAMANT L, ET AL.  
*Prevalence and prognostic value of cutaneous manifestations in patients with myelodysplastic syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:1171-5.*
65. YAMAUCHI T, ISHIDA K, IWASHIMA Y, IKEGAYA S, KAWAI Y, WAKAHARA M, ET AL.  
*Successful treatment of pyoderma gangrenosum that developed in a patient with myelodysplastic syndrome. J Infect Chemother 2003;9:268-71.*
66. KIMURA S, KURODA J, AKAOGI T, HAYASHI H, KOBAYASHI Y, KONDO M.  
*Trisomy 8 involved in myelodysplastic syndromes as a risk factor for intestinal ulcers and thrombosis: Behcet's syndrome. Leuk Lymphoma 2001;42: 115-21.*
67. THACHIL JV, SALIM R, FIELD A, MOOTS R, BOLTON-MAGGS P.  
*Myelodysplastic syndrome with trisomy 8 associated with Behcet syndrome: an immunologic link to a karyotypic abnormality. Pediatr Blood Cancer 2006;50: 649-51.*
68. MORSCHHAUSER F, WATTEL E, PAGNIEZ D, LOVI V, ROSE C, BAUTERS F, ET AL.  
*Glomerular injury in chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Lymphoma 1995;18: 479-83.*
69. XUE Y, HAN Y, LI T, CHEN S, ZHANG J, PAN J, ET AL.  
*Pulmonary alveolar proteinosis as a terminal complication in a case of myelodysplastic syndrome with idic (20q-). Acta Haematol 2010;123:55-8.*
70. TRAPNELL BC, CAREY BC, UCHIDA K, SUZUKI T.  
*Pulmonary alveolar proteinosis, a primary immunodeficiency of impaired GM-CSF stimulation of macrophages. Curr Opin Immunol 2009;21:514-21.*
71. BERTHIER S, MAGY N, GIL H, SCHNEIDER MB, VUITTON DA, DUPOND JL.  
*Myélodysplasies et maladies systémiques : une association non fortuite. Rev Med Interne 2001;22:428-32.*
72. NOVARETTI MC, SOPELETE CR, VELLOSO ER, ROSA MF, DORLHIAC-LLACER PE, CHAMONE DA.  
*Immuno-hematological findings in myelodysplastic syndrome. Acta Haematol 2001;105:1-6.*
73. LIN JT, WANG WS, YEN CC, CHIOU TJ, LIU JH, HSIAO LT, ET AL.  
*Myelodysplastic syndrome complicated by auto-immune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. Ann Hematol 2002;81:723-6.*

74. L. ADES, M. FONTENAY, S. RAYNAUD, V. ECLACHE, C. ROSE, C. GARDIN, A. GUERCI-BRESLER, B. VARET, J. CAHN, E. GYAN, L. BARDIAUX, G. SOCIE, E. RAFFOUX, O. BEYNE-RAUZY, ET P. FENAUX, *Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): Diagnostic, Classifications, Traitement. Groupe Francophone des Myélodysplasies, juillet-2008.*
75. O. BEYNE-RAUZY.  
*Les syndromes myélodysplasiques, La Revue de médecine interne 335 (2012).*
76. ORIANNE WAGNER-BALLON A, MICHELE IMBERTA.  
*Dysmyélopoïèse et syndromes myélodysplasiques : description - démarche diagnostique. Revue francophone des laboratoires - juin 2009.*
77. MARIA CLAUDIA NOGUEIRA ZERBINI, FERNANDO AUGUSTO SOARES, ELVIRA DEOLINDA RODRIGUES PEREIRA VELLOSO, MARIA DE LOURDES. F. CHAUFILLE, ROBERTO PINTO PAES.  
*World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 - major changes from the 3rd edition, 2001.*
78. JEJUNA SK, IMBERT M, JOUAULT H, ET AL.  
*Haematological features of patients with primary myelodysplastic syndromes at initial presentation: a study of 118 cases. J Clin Pathol 1983;36: 1129-35.*
79. MUFTI GJ, BENNETT JM, GOASGUEN J, ET AL.  
*Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. Haematologica 2008;93:1712-17.*
80. A. PORWIT, A. RAJAB.  
*Flow cytometry immunophenotyping in integrated diagnostics of patients with newly diagnosed cytopenia: one tube 10-color 14-antibody screening panel and 3-tube extensive panel for detection of MDS-related features International Journal of Laboratory Hematology 2015.*
81. ORAZI A.  
*Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/ myeloproliferative diseases. Pathobiology 2007;74:97-114.*
82. JACQUES DIEBOLD, AGNES LE TOURNEAU, THIERRY JO MOLINA, BERNARD RIO, JOSEE AUDOUIN.  
*La biopsie médullaire dans les syndromes myélodysplasiques. Revue francophone des laboratoires - janvier 2011 - N°428 // 65*

**83. HORNY HP, SOTLAR K, VALENT P.**

*Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2007;31:1609-16.*

**84. BUESCHE G, TEOMAN H, WILCZAK W, ET AL.**

*Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2008;22:313-22.*

**85. SCHMITT-GRAEFF A, MATTERN D, KOHLER H, ET AL.**

*Myelodysplastic syndromes (MDS). Aspects of hematopathologic diagnosis. Pathologie 2000;21:1-15.*

**86. SCHANZ J, TÜCHLER H, SOLE F, ET AL.**

*New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012; 30:820-829.*

**87. VAN DE LOOSDRECHT AA, WESTERS TM, WESTRA AH, DRAGER AM, VAN DER VELDEN VH, OSSENKOPPELE GJ.**

*Identification of distinct prognostic subgroups in low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes by flow cytometry. Blood 2008;111:1067-77.*

**88. AMEL SEBAAA, VIRGINIE ECLACHE-SAUDREAU.**

*Apport de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour la détection des anomalies cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques revue francophone des laboratoires - juin 2011.*

**89. CHERRY AM, BROCKMAN SR, PATERNOSTER SF, HICKS GA, NEUBERG D, HIGGINS RR, ET AL.**

*Comparison of interphase FISH and metaphase cytogenetics to study myelodysplastic syndrome: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. Leuk Res 2003;27:1085-90.*

**90. ITZYKSON R, KOSMIDER O, CLUZEAU T, ET AL.**

*Impact of TET2 mutations on response rate to azacitidine in myelodysplastic syndromes and low blast count acute myeloid leukemias. Leukemia 2011.*

**91. T. CLUZEAU, P. FENAUX.**

*Nouveaux outils et traitements pour les syndromes myélodysplasiques, La Revue de médecine interne 34 (2013) 159-167.*

**92. VALERIE ANDRIEUA, BLANDINE BENET.**

*Classification des syndromes myélodysplasiques revue francophone des laboratoires – juin 2009*

**93. BENNETT JM, CATOVSKY D, DANIEL MT, ET AL.**

*Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51(2):189–99.*

**94. INES GHARIANI, NAJIA BRAHAM, MOHSEN HASSINE, MONDHER KORTAS.**

*La classification des syndromes myélodysplasiques. Annales de Biologie Clinique. 2013;71(2):139–144.*

**95. JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H, VARDIMAN J.W (eds).**

*World Health Organization – Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2001.*

**96. VARDIMAN J .W, THIELE J, ARBER D.A, BRUNNING R.D ET AL.**

*The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;114:937–951.*

**97. MARC DRUILHE, W.AGORA , SYLVAIN RENARD.**

*Classification OMS des Syndromes Myélodysplasiques et des Syndromes Myélodysplasiques / Myéloprolifératifs Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers.2016.*

**98. ARBER D.A, ORAZI A, HASSERJIAN R, ET AL.**

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

**99. DELLA PORTA M.G, MALCOVATI L.**

*Myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. Haematologica 2011;23(7):2009–12.*

**100. MALCOVATI L, DELLA PORTA M.G, PASCUTTO C, ET AL.**

*Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision-making. J Clin Oncol 2005;23(30):7594–603.*

101. BEJAR R, STEVENSON K, ABDEL-WAHAB O, ET AL.  
*Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2011; 364:2496-506.*
102. JÄDERSTEN M, SAFT L, SMITH A, ET AL.  
*TP53 mutations in low-risk myelodysplastic syndromes with del (5q) predict disease progression. J Clin Oncol 2011;29(15):1971-9.*
103. L. MALCOVATI, M. G. DELLA PORTA, C. STRUPP, I. AMBAGLIO, A. KUENDGEN, K. NACHTKAMP, E. TRAVAGLINO, R. INVERNIZZI, C. PASCUTTO, M. LAZZARINO, U. GERMING, ET M. CAZZOLA,  
*«Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)», Haematological, vol. 96, no 10, p. 1433-1440, oct. 2011.*
104. B. D. CHESON, P. L. GREENBERG, J. M. BENNETT, B. LOWENBERG, P. W. WIJERMANS, S. D. NIMER, A. PINTO, M. BERAN, T. M. DE WITTE, R. M. STONE, M. MITTELMAN, G. F. SANZ, S. D. GORE, C. A. SCHIFFER, ET H. KANTARJIAN,  
*Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia, Blood, vol. 108, no 2, p. 419-425, juill. 2006.*
105. ANAND I, MC MURRAYB J.J.V, WHITMORE J, ET AL.  
*Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. Circulation 2004;110:149-54.*
106. SHANDER A, CAPPELLINI M.D, GOODNOUGH L.T.  
*Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood, transfusions. Vox Sang 2009;97:185-97.*
107. SPIRITI M.A.A, LATAGLIATAR, NISCOLAP, ET AL.  
*Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. Ann Hematol 2005; 84:167-76.*
108. PARK S, GRABAR S, KELAIDI C, ET AL.  
*Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. Blood 2013; 111(2):574-83.*
109. KANTARJIAN H, FENAUX P, SEKERES M.A, ET AL.  
*Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol 2010; 28:437-44.*

**110. VIGNA E, RECCHIA A.G, MADEO A, ET AL.**

*Epigenetic regulation in myelodysplastic syndromes: implications for therapy. Expert Opin Investig Drugs 2011;20:465-93.*

**111. LUBBERT M, SUCIU S, BAILA L, ET AL.**

*Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group. J Clin Oncol 2011;29:1987-96.*

**112. FENAUX P, MUFTI G.J, HELLSTROM-LINDBERG E, 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.*

**113. GIRALT S.A, HOROWITZ M, WEISDORF D, CUTLER C.**

*Review of stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes in older patients in the context of the Decision Memo for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome emanating from the Centers for Medicare and Medicaid Services. J Clin Oncol 2011;29:566-72.*

**114. 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 higher-risk myelodysplastic syndromes treated with azacitidine. Blood 2012;117(2):403-11.*

**115. CAZZOLA M, DELLA PORTA M.G, MALCOVATI L.**

*The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood 2013;122(25):4021-34.*

**116. JORDAN GAUTHIER, GANDHI DAMAJ, IBRAHIM YAKOUB-AGHA.**

*Le traitement pré-greffe chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique de haut risque Bull Cancer 2015.*

**117. YAKOUB-AGHA I, MESNIL F, KUENTZ M, BOIRON JM, IFRAH N, MILPIED N, ET AL.**

*Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic- matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. J Clin Oncol 2006;24 (36):5695-702.*

**118. SORROR M.L.**

*How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. Blood 2013;121(15):2854-63.*

**119. BOUALI F, BERRAH A, SI AHMED-BOUALI D, ET AL.**

*Manifestations immunes associées aux syndromes myélodysplasiques. Etude prospective de 40 patients. La revue de médecine interne 2005 ; 26: 777-783. Hématologie. 2011; 17(1) : 168.*

**120. BEN HASSEN, BEN YOUSSEF Y, ZAIRI M, BEN FRADI W, KHALIF A.**

*Aspects cliniques et cytologiques des 44 cas syndromes myélodysplasiques de novo de l'adulte. Tunisie 2011.*

**121. BAIZA N, BELLAMINE K, GAMRAOUI K, ET AL.**

*Les syndromes myélodysplasiques : a propos de 45 cas. Hématologie. 2011 ; 17(1) : 168.*

**122. YAHYAOUY A, ZAHID H, LABRINI F, HADEF R, MESSAOUDI N.**

*The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes Retrospective Study in the Hematology Department of the Military Hospital of Rabat. International Journal of Medicine & Health Research. 2016 May 15. Edition 1.*

**123. LORAND METZE I, RIBEIRO E, LIMA C, ET AL.**

*Detection of hematopoietic maturation abnormalities by flow cytometry in myelodysplastic syndromes and its utility for the differential diagnosis with non-clonal disorders. Leukemia Research ; 2007 ; 31 : 147-155.*

**124. EHSAN A, AZIZ M.**

*Clinico-haematological characteristics in Pakistani patients of primary myelodysplastic syndrome according to World Health Organization classification. J Coll Physicians Surg Pak. 2010; 20(4):232-236.*

**125. BERNASCONI P, KLERSY C, BONI M, ET AL.**

*World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. British Journal of Haematology. 2007 ; 137 : 193-205.*

**126. MASSIMO B, MARC M, MAURO N, ET AL.**

*Clinical features of prognostic significance in myelodysplastic patients with normal karyotype at high risk of transformation. Leukemia Research. 2005. 29 : 33-39.*

127. RICHARD D. IRONS, SHERILYN A. GROSS, ANH LE, XIAO QIN WANG, YAN CHENA, JOHN RYDER, A. ROBERT SCHNATTER.

*Integrating WHO 2001–2008 criteria for the diagnosis of Myelodysplastic Syndrome (MDS): A case–case analysis of benzene exposure. Chemico–Biological Interactions 2009.*

128. C KELAIDI, A STAMATOULLAS, O BEYNE–RAUZY, E RAFFOUX, B QUESNEL, A GUERCI, F DREYFUS, S BRECHIGNAC, C BERTHOU, T PREBET, Y HICHERI, M HACINI, J DELAUNAY, MP GOURIN, JM CAMO, H ZERAZHI, AL TAKSIN, L LEGROS, B CHOUFI, P FENAUX.

*Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: results of a one–week cross–sectional study in 907 patients by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. Haematologica, December 2009.*

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

متلازمات خلل التنسج النقوي تجربة مختبر  
المستشفى العسكري بن سينا  
بصدد 30 حالة و مراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 13 / 07 / 2017  
من طرف

الآنسة: **ابتسام بويوزوران**

المزادة في 01 يناير 1989 ب تحناوت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

خلل التنسج النخاعي- فقر الدم- نقص الصفائح- نقص العدلات- تعداد الدم- تصوير النخاع-  
طفرة جينية

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

م. شكور

السيد:

أستاذ في علم أمراض الدم

م. ايت عمرو

السيد:

أستاذ مبرز في علم أمراض الدم

م. زياني

السيد:

أستاذ مبرز في الطب الباطني

ح. قاصف

السيد:

أستاذ مبرز في الطب الباطني

م.أ. التازي

السيد:

أستاذ مبرز في علم أمراض الدم

