

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Les syndromes myélodysplasiques en milieu hospitalier*

Présenté par :

Melle BENAHMED Sanae

Melle BOUBRIS Bouchra

*Soutenu le Mercredi 11 Juin 2014*

**Le Jury**

**Président :** Pr N. MESLI

Professeur en hématologie

**Membres :** Dr H. BEZZOU  
Dr F. ADDA  
Dr F. ZEDJAOUI

Maitre-assistante en hématologie  
Maitre-assistante en hémobiologie  
Assistante en hémobiologie

**Encadreur :** Pr N. MERAD BOUDIA

Maitre de conférences classe A  
en hémobiologie

## *Remerciements*

*En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la patience, le courage et la force d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous exprimons à Madame le Professeur MERAD BOUDIA N toute notre reconnaissance pour avoir permis la mise en œuvre de ce mémoire et accepté de diriger et de suivre ce travail ainsi que pour son soutien, sa disponibilité, son expérience et ses conseils tout au long de ce travail. Nous la remercions pour le temps conséquent qu'elle nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout cela.*

*Nous remercions Madame le Professeur TAOULI ALLAL K, pour nous avoir accueilli dans le laboratoire d'hémobiologie au sein de son équipe.*

*Nous exprimons au Professeur MESLI N toute notre gratitude pour avoir accepté de présider ce jury et qui sans hésiter a soutenu ce projet en nous donnant le privilège d'accéder aux dossiers médicaux des patients. Nous lui exprimons notre sincère gratitude.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Dr BEZZOU H, Dr ADDA F et Dr ZEDJAOUI F pour avoir accepté de faire partie de notre honorable jury.*

*Nous remercions l'ensemble des résidents en hémobiologie pharmaciens et médecins qui nous ont tous, directement ou indirectement aidé dans ce parcours. Nous remercions plus particulièrement pour leur aide précieuse et leur amitié : Dr KAHOUADJI M, Dr KADRI N, Dr RAMDAOUI M, Dr ABI AYAD S, Dr BOUKANKOUL W, Dr CHIRANI F et Dr KRARMA M.*

*Nos remerciements les plus profonds s'adressent au service d'épidémiologie, spécialement à Dr. SNOUSAOUI, ainsi qu'à l'ensemble des techniciens du laboratoire d'hémobiologie.*

*Nous adressons de grands remerciements à tous nos collègues du département de pharmacie de la faculté de médecine*

*Nous remercions nos parents et amis qui nous ont permis, par leur soutien, de mener à bien ce travail.*

*Nos remerciements s'étendent à tous nos enseignants durant nos longues années d'études.*

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## *Dédicaces*

***Aux bijoux de ma vie mes parents,***

*je souhaite que vous trouvez à travers ce mémoire le faible témoignage de vos efforts, sacrifices et prières. Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

***Maman,***

*tu m'as donné la vie et tu m'as transmis sa valeur, l'amour du travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin, je te dédie ce travail pour ton amour, ta patience, ta présence et tes encouragements.*

*Aucun mot et aucune parole ne seront suffisamment exprimés mon immense gratitude pour tous les efforts consentis.*

*Que Dieu t'accorde santé et longue vie, pour que je puisse continuer à t'honorer. Merci Maman*

***Papa,***

*j'ai toujours bénéficié de ta protection, ton affection et ta générosité ! Tu m'as toujours soutenu. Si aujourd'hui j'arrive à ce stade, c'est grâce à ton aide inestimable.*

*Que ce modeste travail, qui n'est que le couronnement de tes sacrifices, soit un témoignage de toute mon estime et de ma reconnaissance.*

***A tous les membres de ma famille, mes frères HAFID et ABDELGHANI, mes tantes, oncles, cousins et cousines qui m'ont soutenu et ont cru en moi.***

***A ma grand-mère BOUALI SALIHA, merci pour tes prières.***

***A mes grands parents, pour leur présence, affection et tendresse.***

*A l'âme de la personne qui a été arraché à la vie, et entre les mains desquelles j'aurai souhaité voir ma thèse : mon grand père ABDELRAHIM. Que dieu t'accorde sa miséricorde.*

*A ma belle famille, vous représentez pour moi le symbole de bonté par excellence.*

*A une personne qui m'est très chère, qui était là pour moi aux moments difficiles. Pour sa gentillesse, son soutien et ses encouragements. Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour Belhadj M.*

*A ma très chère amie et collègue BOUBRIS BOUCHRA, avec qui j'ai passé de très bons moments cette année.*

*A tous mes amis, en particulier ARRAR MERIEM pour tous les bons souvenirs.*

*A tous mes amis de la promotion 2008.*

*A toutes les personnes qui m'ont aimé et respecté tout au long de ma vie.*

***Benahmed Sanae.***

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à ma mère et mon père pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué; avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard et pour le sens du devoir qu'ils m'ont enseigné depuis mon enfance.*

*A ma précieuse sœur Sara.*

*A mes deux chers frères Achraf et Younes.*

*A mon fiancé Nassim.*

*A mes belles sœurs Wafaa et Amel.*

*A tous les membres de ma famille grands et petits.*

*A mes cousins et mes cousines.*

*A Benhamed sanae, une copine avec qui j'ai passé des moments agréables cette année.*

*A tous mes collègues de la promotion 2008.*

*A tous mes amis avec lesquels j'ai partagé des moments de joie et de bonheur.*

*Que toute personne m'ayant aidé de près ou de loin, trouve ici l'expression de ma reconnaissance.*

**Boubris Bouchra**

# Liste des abréviations

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AML 1** : Acute myeloid leukemia 1

**AR** : Anémie réfractaire

**AREB** : Anémie réfractaire avec excès de blastes

**ARS** : Anémie réfractaire sidéroblastique

**ARSI** : Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique

**ASE** : Agents stimulants l'érythropoïèse

**BOM** : Biopsie ostéo-médullaire

**CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**CD** : Clusters de différenciation

**CFU-E** : Colony forming unit érythrocyte

**CFU-G** : Colony forming unit granulocyte

**CFU-GEMM** : Colony forming unit granulocyte erythrocyte monocyte mégacaryocyte

**CFU-L** : Colony forming unit lymphocyte

**CFU-M** : Colony forming unit monocyte

**CFU-MK** : Colony forming unit mégacaryocyte

**CG** : Concentré globulaire

**CHU** : Centre hospitalo-universitaire

**CRDM** : Cytémie réfractaire avec dysplasie multilignée

**CRDU** : Cytémie réfractaire avec dysplasie unilignée

**CRP** : C-réactive protéine

**CSH** : Cellule souche hématopoïétique

**Del** : Délétion

**EB** : Erythroblaste

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétraacétique

**EPO** : Erythropoïétine

**EVI 1** : Ecotropic viral integration site-1

**FAB** : French American British

**FCH** : Facteur de croissance hématopoïétique

**FISH** : Fluorescent in-situ hybridation

**FLT 3** : Fms-like tyrosine kinase 3

**FNS** : Formule numération sanguine

**FSP** : Frottis de sang périphérique

**G-CSF** : Granulocyte colony-stimulating factor

**GM-CSF** : Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

**GR**: Globule rouge

**HAX** : HS1-associated *protein X-1*

**Hb** : Hémoglobine

**HIV** : Human immunodeficiency virus

**HLA** : Human leukocyte antigen

**Ht** : Hématocrite

**IC** : Intervalle de confiance

**ICD** : International classification of diseases

**Idic** : Chromosome isodicentrique

**IL** : Interleukine

**INFs** : Interférons

**ING** : Interneuronal gamma

**Inv** : Inversion

**IPSS** : International prognostic scoring system

**LAM** : Leucémie aigue myéloïde

**LDH** : Lactate déshydrogénase

**LIF** : Leukemia inhibitory factor

**LMMC** : Leucémie myélomonocytaire chronique

**M-CSF** : Colony-stimulating factor

**MLL** : Mixed-lineage, leukemia

**MO** : Moelle osseuse

**NF** : Neurofibromine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PAL** : Phosphatase alcaline leucocytaire

**PN** : Polynucléaires

**PNN** : Polynucléaire neutrophile

**SMD** : Syndrome(s) myélodysplasique(s)

**t** : Translocation

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**TGF** : Transforming growth factor

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**TPO** : Thrombopoïétine

**TSH** : Thyroïd stimulating hormone

**VCAM** : Vascular cell: adhesion molecule1

**VGM** : Volume globulaire moyen

**VLA** : Very late antigen-4

**VS** : Vitesse de sédimentation

# Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Structure interne de la moelle osseuse .....	9
<b>Figure 2:</b> Principaux facteurs de croissance hématopoïétiques.....	11
<b>Figure 3:</b> Richesse médullaire augmentée sur un myélogramme .....	17
<b>Figure 4:</b> Signes de dysérythropoïèse.....	18
<b>Figure 5:</b> Signes dysgranulopoïèse .....	19
<b>Figure 6:</b> Signes de dysmégacaryopoïèse.....	19
<b>Figure 7:</b> Dysgranulopoïèse et cellules blastiques.....	20
<b>Figure 8:</b> Sidéroblastes en couronnes .....	21
<b>Figure 9 :</b> Les anomalies génétiques des SMD .....	23
<b>Figure 10 :</b> Répartition de la population selon le sexe.....	49
<b>Figure 11 :</b> Répartition selon l'âge.....	50
<b>Figure 12 :</b> Répartition en fonction du sexe et de l'âge.....	51
<b>Figure 13 :</b> Répartition selon le service d'hospitalisation. ....	52
<b>Figure 14 :</b> Evolution de l'incidence annuelle.....	53
<b>Figure 15 :</b> Variation du taux d'incidence en fonction de l'âge .....	53
<b>Figure 16 :</b> Variation du taux d'incidence en fonction de l'âge et du sexe .....	54
<b>Figure 17 :</b> Manifestations cliniques.....	55
<b>Figure 18 :</b> Maladies associées.....	56
<b>Figure 19:</b> Résultats de l'hémogramme.....	57
<b>Figure 20 :</b> Répartition selon le nombre de cytopénies.....	57
<b>Figure 21 :</b> Répartition selon l'intensité de l'anémie.....	58
<b>Figure 22 :</b> Répartition selon les indices hématimétriques de l'anémie.....	59

<b>Figure 23:</b> Résultats de la richesse médullaire.....	59
<b>Figure 24 :</b> Evaluation de la lignée érythroblastique.....	60
<b>Figure 25 :</b> Répartition selon le type de dysmyélopoïèse.....	60
<b>Figure 26 :</b> Répartition selon le nombre de lignées dysplasiques.....	61
<b>Figure 27 :</b> Répartition selon le taux de blastes.....	62
<b>Figure28 :</b> Résultats de la coloration de Perls.....	62
<b>Figure 29 :</b> Classification FAB.....	63
<b>Figure 30 :</b> Classification OMS.....	64
<b>Figure 31:</b> Score de Bournemouth modifié.....	65

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Agents thérapeutiques impliqués dans la survenue de SMD secondaires.....	4
<b>Tableau II:</b> Principales anomalies chromosomiques impliquées dans les SMD primaires.....	22
<b>Tableau III:</b> Caractéristiques cytologiques des différentes classes de SMD de la classification FAB.....	26
<b>Tableau IV:</b> Classification OMS.....	27
<b>Tableau V:</b> Score de Bournemouth.....	29
<b>Tableau VI:</b> Score de Bournemouth modifié.....	30
<b>Tableau VII :</b> Paramètres du score IPSS.....	31
<b>Tableau VIII :</b> Groupes à risque selon IPSS.....	31
<b>Tableau IX :</b> Valeur normales d'une FNS.....	38
<b>Tableau X :</b> Valeurs normales de la formule leucocytaire. ....	40
<b>Tableau XI :</b> Variations et répartition des différentes catégories cellulaire de la moelle osseuse.....	42
<b>Tableau XII :</b> Comparaison du taux d'incidence de SMD dans des études épidémiologiques variées.....	70
<b>Tableau XIII :</b> Comparaison du score de Bournemouth avec 3 séries de la littérature.....	74

# Table des matières

Remerciements .....	ii
Dédicaces.....	v
Liste des abréviations.....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des tableaux.....	xi
Table des matières.....	xvi
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE.....	2
I. Définition.....	2
II. Historique.....	2
III. Epidémiologie.....	3
IV. Rappel physiologique .....	5
V. Physiopathologie.....	12
1. Principales anomalies.....	12
2. Conséquences.....	13
VI. Diagnostic positif.....	14
1. Circonstances de découverte.....	14
2. Diagnostic biologique.....	15
2.1. Hémogramme .....	15
2.2. Taux de réticulocytes .....	16
2.3. Myélogramme .....	16
2.4. Coloration de perls .....	20
2.5. Biopsie oséo-médullaire .....	21
2.6. Cytogénétique et biologie moléculaire .....	22
2.6.1. Caryotype .....	22
2.6.2. FISH.....	23
2.7. Culture des progéniteurs .....	23
2.8. Autres examens biologiques .....	24
VII. Classifications .....	25
1. Classification FAB.....	25
2. Classification OMS.....	26

VIII. Evolution et pronostic .....	28
1. Évolution spontanée.....	28
2. Evolution sous traitement.....	28
3. Pronostic et système de score .....	29
IX. Traitement .....	32
1. But .....	32
2. Moyens thérapeutiques.....	32
2.1. Traitement symptomatique .....	32
2.2. Traitement spécifiques.....	33
2.3. Autres moyens thérapeutiques .....	33
3. Indications.....	34
PRESENTATION DE L'ETUDE.....	36
I. Protocole de l'étude .....	36
1. Objectifs .....	36
2. Patients et méthodes.....	36
2.1. Patients.....	36
2.2. Méthodes.....	37
2.2.1. Hémogramme.....	37
2.2.2. Taux de réticulocytes .....	40
2.2.3. Myélogramme .....	41
2.2.4. Coloration de perls.....	44
2.2.5. Biopsie ostéo-médullaire .....	45
2.2.6. Cytogénétique conventionnelle.....	46
2.2.7. Autres examens a visée diagnostic .....	47
2.2.8. Recueil des données et analyse statistique .....	48
II. RESULTATS.....	49
1. Résultats épidémiologiques .....	49
1.1. Fréquence globale de la maladie .....	49
1.2. Fréquence des SMD par rapport aux hémopathies malignes .....	49

1.3. Répartition selon le sexe .....	49
1.4. Répartition selon l'âge .....	50
1.5. Répartition selon l'âge et le sexe .....	51
1.6. Répartition selon les facteurs étiologiques.....	51
1.7. Répartition selon le service de recrutement .....	52
1.8. Incidence de la maladie .....	52
2. Résultats cliniques .....	55
3. Résultats biologiques : .....	57
3.1. Hémogramme .....	57
3.1.1. Caractéristiques de l'anémie .....	58
3.1.2. Selon l'intensité .....	58
3.1.3. Selon les indices hématimétriques .....	59
3.2. Myélogramme.....	59
3.2.1. Richesse médullaire.....	59
3.2.2. Lignée érythroblastique .....	60
3.2.3. Type de lignée dysplasique .....	60
3.2.4. Répartition selon le nombre de lignée dysplasique .....	61
3.2.5. Taux de blastes médullaires .....	62
3.3. Coloration de Perls.....	62
4. Classification.....	63
4.1. Classification FAB.....	63
4.2. Classification OMS .....	64
5. Score de Bournemouth .....	65
III. Discussion .....	67
1. Résultats épidémiologiques .....	67
2. Résultats cliniques .....	71
3. Résultats biologiques .....	72
4. Classification FAB.....	73
5. Classification OMS.....	74

6. Score de Bournemouth modifié .....	74
CONCLUSION_.....	75
ANNEXES .....	76
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	90

# INTRODUCTION

## Introduction

Les syndromes myélodysplasiques, anciennement appelés anémies réfractaires sont des affections du sujet âgé qui ne répondent pas au traitement. Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies de l'hématopoïèse, dues à une anomalie monoclonale de la cellule souche pluripotente qui conduit à une insuffisance qualitative de la production médullaire. Ceci aboutit à une hématopoïèse inefficace ou dyshématopoïèse.

Prédominant chez le sujet âgé, ces pathologies chroniques se caractérisent par leur progression constante vers la leucémie aigue myéloïde. [1,2]

Au cours de ces dernières décennies, l'incidence des SMD est en augmentation croissante. Par ailleurs, des cas de plus en plus jeunes ont été rapportés dans la littérature. Ces derniers sont associés dans 25% des cas à des anomalies constitutionnels polymalformatives connues pour favoriser une transformation maligne.

Très peu de travaux relatifs à ce groupe de pathologies ont été réalisés jusqu'à aujourd'hui dans notre pays ce qui explique que leur incidence ne soit pas très bien établie.

Pour toutes ces raisons, nous nous sommes intéressées à ce sujet dans le but d'avoir une idée plus claire quand à leur existence et leur profil clinique et para-clinique.

L'étude que nous avons menée au niveau du laboratoire d'hémobiologie du CHU de Tlemcen est une étude préliminaire à travers laquelle nous nous sommes fixées des objectifs précis. Il s'agit :

- D'établir l'incidence des SMD en milieu hospitalier.
- De mettre en évidence les particularités épidémiologiques, cliniques et biologiques de ces affections.

# REVUE DE LA LITTÉRATURE

### I. Définition:

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) désignent un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques, aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des trois lignées myéloïdes. Elles se traduisent par une hématopoïèse inefficace, classiquement révélée par des cytopénies et un risque augmenté de transformation en leucémie aiguë. Ces maladies touchent le sujet âgé, l'âge moyen de survenue est de 60 à 70 ans avec une légère prédominance masculine [3].

Leur diagnostic positif est facile. Il se base principalement sur l'analyse quantitative et qualitative du sang et de la moelle qui met en évidence des signes de dysplasie d'une ou de plusieurs lignées avec une richesse médullaire généralement normale ou hyperplasique [4].

Les SMD sont classiquement répartis en plusieurs entités morphologiques selon la classification de « FAB » (French-American-British), mais celle-ci a été remise en cause grâce aux progrès des explorations cytogénétiques, qui ont servi pour la classification OMS (Organisation mondiale de la santé). [5]

Sur le plan évolutif, de nombreux facteurs pronostiques ont été établis sous forme de score afin d'évaluer le pronostic et de guider la thérapeutique (score pronostique IPSS). [6]

### II. Historique:

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

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

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

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

-En 1975, Marcel Bessis, Jean Bernard et d'autres auteurs ont suggéré le terme de *dysplasie hématopoïétique*. Ce dernier fut raccourci plus tard à *myélodysplasie* pour l'ensemble des troubles qui avaient une moindre gravité que les LAM. [7]

### III. Epidémiologie:

Les SMD touchent principalement le sujet âgé avec un âge médian de 70 ans. L'incidence annuelle est de 3 cas pour 100 000 habitants voire 20 pour 100 000 habitants pour la tranche d'âge des plus de 70 ans [8].

Les SMD sont deux fois plus fréquents chez les hommes avec un sex-ratio de 1,8 [9].

Parmi les hémopathies myéloïdes, ces affections occupent la 3<sup>ème</sup> position après les leucémies aiguës et les syndromes myéloprolifératifs avec une incidence de 1,24/100 000 habitants/an [10]. En Algérie, le taux d'incidence semble plus faible qu'en Europe d'après l'étude coopérative et multicentrique réalisée sur une période de 11 ans (de janvier 1995 à décembre 2005). Celle-ci est de 0,07 /100 000 habitants/an [11].

Dans la grande majorité des cas de SMD, aucun facteur causal n'est retrouvé [12,13]. Un SMD est dit :

-Primaire, quand il survient en l'absence d'antécédents connus ou d'exposition évidente à des agents toxiques.

-Secondaire, quand il survient suite à des complications des chimiothérapies, en particulier les agents alkylants et/ou une exposition au benzène, à d'autres hydrocarbures aromatiques, à des herbicides, des pesticides ou à des radiations ionisantes. Les facteurs étiologiques en cause peuvent être :

#### 1- Les agents thérapeutiques:

Les SMD secondaires à un agent thérapeutique représentent 10 à 20 % des cas. Ils surviennent à la suite d'une chimiothérapie et/ou une radiothérapie pour un cancer antérieur. Les agents cytotoxiques impliqués sont représentés dans le tableau I.

#### 2- Les radiations ionisantes:

L'étude des SMD chez les survivants de Nagasaki au Japon, après explosion de la bombe atomique a montré un accroissement de leur taux de manière linéaire en fonction de la dose de radiations ionisantes reçues, et ceci jusqu'à 40 à 60 ans après l'exposition [14].

<i>Agents alkylants</i>	Melphalan, Cyclophosphamide, nitrosourés, Chlorambucil, Busulfan, Carboplatine, Cisplatine, Dacarbazine, Procarbazine, Carmustine, Mitomycine C, Thiotépa, Lomustine, <i>etc.</i>
<i>Agents inhibiteurs de topoisomérase II</i>	Etoposide, Doxorubicine, Daunorubicine, Mitoxantrone, Amsacrine, Dactinomycine.
<i>Immunosuppresseurs</i>	<i>Azathioprine.</i>
<i>Autres agents Chimiothérapeutiques</i>	Antimétabolites: Fludarabine, Thiopurines. Poisons du fuseau et taxanes: Vincristine, Vinblastine, Paclitaxel, Docetaxel .
<i>Radiations ionisantes</i>	Radiothérapie en champs larges incluant la moelle osseuse (abdomen, pelvis).

**Tableau I : Agents thérapeutiques impliqués dans la survenue de SMD secondaires [15].**

### **3-Le Benzène et ses dérivés:**

Le benzène et ses dérivés entraînent un risque accru bien démontré de SMD secondaires. L'effet de sa toxicité se manifeste par des numérations globulaires abaissées, même chez les personnes professionnellement exposées à de faibles niveaux de benzène [16]. Les anomalies hématologiques surviennent entre 8 et 10 ans après le début d'exposition [17].

### **4-Le tabagisme:**

C'est un facteur de risque de SMD et de leucémie secondaire. Il est d'ailleurs l'une des principales sources actuelles d'exposition au benzène [18].

### **5-De rares syndromes congénitaux sont associés à un risque augmenté de SMD dits primaires ou SMD idiopathiques car aucune cause n'est retrouvée [19].**

Nous citons parmi eux:

- **l'anémie de Fanconi:** Le gène le plus souvent incriminé est le gène FANCA situé sur le chromosome 16 en position 16q24.3. Cette anomalie aboutit à une incapacité à réparer les cassures d'ADN.

-**Le syndrome de Blackfan- Diamond et Shwachmann-Diamond:** Il s'agit de maladies génétiques rares à transmission autosomique dominante qui touchent respectivement le chromosome 19 et le chromosome 7.

- **Le syndrome de Kostmann:** ou neutropénie congénitale sévère est une maladie génétique caractérisée le plus souvent par une mutation homozygote du gène HAX1 situé sur le chromosome 1(1q21.3) et qui est impliqué dans la régulation de l'apoptose.

-**Le syndrome de Down:** trisomie 21 [20].

#### IV. Rappel physiologique:

L'hématopoïèse est définie comme un ensemble de mécanismes qui assurent la production et le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines, à savoir les hématies, les granulocytes, les monocytes, les plaquettes et les lymphocytes.

Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui adapte très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux agressions extérieures à l'organisme (infections, hémorragies, etc.) [21].

L'hématopoïèse regroupe:

- La myélopoïèse, permettant la production des cellules myéloïdes (hématies, PN, monocytes, plaquettes)
- La lymphopoïèse, permettant la production des lymphocytes.

Elle a lieu principalement dans la moelle osseuse, le thymus, et accessoirement dans les ganglions lymphatiques, la rate, le pharynx et le chorion des muqueuses digestives.

Elle passe par plusieurs stades:

**Le stade primitif mésodermique:** durant les 5 premières semaines de la gestation, apparaissant à partir du 16<sup>e</sup> jour dans le sac vitellin, puis du 22<sup>e</sup> jour dans le mésoblaste.

**Le stade hépatosplénique** s'étend du troisième au sixième mois fœtal. La part de l'hématopoïèse splénique reste réduite par rapport à celle du foie.

**Le stade médullaire** commence vers le quatrième mois de la vie fœtale et se poursuit tout le reste de la vie. L'hématopoïèse médullaire deviendra prépondérante à partir du sixième mois. À chacun de ces stades, l'hématopoïèse se développe secondairement à l'apparition préalable de cellules stromales et de cellules souches hématopoïétiques [22] (Annexe 1).

## Revue de la littérature

---

Le système hématopoïétique est un système cellulaire hiérarchisé composé de quatre compartiments cellulaires:

- Le compartiment des cellules souches hématopoïétiques (CSH).
- Le compartiment des progéniteurs.
- Le compartiment des cellules en cours de maturation terminale ou de précurseurs.
- Le compartiment des cellules matures.

**1. Compartiment des cellules souches:** Parmi les principales propriétés des cellules souches, nous pouvons citer :

- La totipotence.
- L'auto-renouvellement.
- La capacité d'engagement ou de différenciation cellulaire vers toutes les lignées hématopoïétiques.
- Le nombre minoritaire.
- L'impossibilité d'identification.
- La constitution d'un stock permanent de cellules disponibles en cas de nécessité.
- La capacité de différenciation vers toutes les lignées hématopoïétiques myéloïdes et lymphoïdes T et B, et de reconstituer l'hématopoïèse dans des expériences de greffe [23].

**2. Compartiment des progéniteurs:** Les cellules de ce compartiment ne sont pas reconnaissables morphologiquement. Il s'agit de cellules souches déterminées provenant du compartiment précédent avec perte du pouvoir d'auto renouvellement et acquisition de la capacité de différenciation irréversible vers ou plusieurs lignées cellulaires sanguines sous l'effet de facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH).

On en distingue les progéniteurs:

- Primitifs : proches des CSH, à grande capacité proliférative et répondant sous l'influence des combinaisons de FCH, (progéniteurs myéloïde commun: CFU-GEMM, progéniteur, lymphoïde commun: CFU-L).

- Matures ou tardifs : proche du compartiment de maturation et déterminés vers 2 lignées (CFU-GM, CFU-E/MK), ou une seule lignée (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-MK) à capacité proliférative plus réduite et qui répondent à un seul FCH [21].

**3. Compartiment des précurseurs:** Les précurseurs sont des cellules différenciées, reconnaissables morphologiquement et incapables d'auto renouvellement (Annexe 2).

Les modifications morphologiques communes et générales liées à la maturation sont:

- La diminution de la taille cellulaire et la disparition de la basophilie du cytoplasme.
- La diminution du rapport nucléo-cytoplasmique, condensation de la chromatine et disparition des nucléoles

La maturation de chaque lignée induit également des modifications spécifiques:

- La polylobulation du noyau avec apparition des granulations cytoplasmiques pour la lignée granuleuse.
- La perte du noyau (EB acidophile → réticulocyte) avec synthèse d'hémoglobine pour la lignée érythroïde.
- L'apparition de marqueurs membranaires spécifiques.

Divers stades cytologiques sont observés dans chaque lignée avec une division cellulaire à chaque stade.

Pour les précurseurs érythroïdes, il s'agit des :

- Proérythroblastes
- Erythroblastes basophiles
- Erythroblastes polychromatophiles
- Erythroblastes acidophiles.

Pour les précurseurs granuleux, il s'agit des :

- Myéloblastes
- Promyélocytes
- Myélocytes
- Métamyélocyte.

Pour le précurseur du monocyte, il s'agit du promonocyte.

Pour les précurseurs mégacaryocytaires, il s'agit des :

- Mégacaryoblastes
- Mégacaryocytes basophiles
- Mégacaryocytes granuleux.

Pour les précurseurs lymphoïdes, ils sont représentés par

- Le lymphocyte pré-B
- Le lymphocyte pré-T [23,24].

- 3. Compartiment des cellules matures:** Il est composé d'éléments matures du sang à savoir: globules rouges; granulocytes; monocytes; plaquettes qui passent dans la circulation sanguine à travers la barrière endothéliale soit de façon définitive ou provisoirement avant d'aller aux tissus [23,24].

La régulation de l'hématopoïèse est réalisée grâce à des facteurs endogènes et exogènes qui jouent un rôle important. Il s'agit du microenvironnement médullaire, des facteurs de croissance et de leurs récepteurs spécifiques, des vitamines et d'oligoéléments.

### **Le microenvironnement médullaire:**

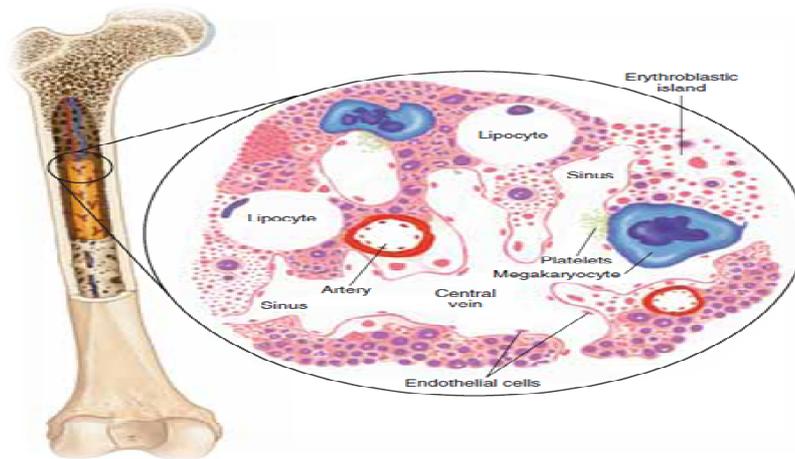
Le microenvironnement médullaire participe à l'organisation générale de la moelle. Il donne aux CSH les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes pour assurer l'hématopoïèse. Il comporte:

#### **-Les cellules stromales:**

Ce sont des cellules réticulaires fibroblastiques, des adipocytes, des cellules endothéliales et des ostéoblastes. Il s'y associe des molécules de la matrice extracellulaire et des cytokines ancrées sur les membranes cellulaires, qui sont une source de facteurs de croissance et peuvent entrer en contact avec les CSH [25].

Les molécules d'adhésion VCAM-1 sur les cellules stromales, et les récepteurs homologues VLA-4 et bien d'autres molécules jouent un rôle dans l'adhérence des cellules hématopoïétiques, myéloïdes et lymphoïdes, au réseau de cellules stromales médullaires [26,27].

**-La matrice extra cellulaire :** Elle est composée de diverses protéines fibreuses, glycoprotéines et protéoglycannes qui sont produites par les cellules stromales (divers types de collagènes, la fibronectine, la laminine, la thrombospondine, ...).



**Figure 1: Structure interne de la moelle osseuse [28].**

**Les facteurs de croissance hématopoïétiques:** les FCH sont un ensemble de molécules sécrétées par des cellules très diverses (cellules du cortex rénal dans le cas de l'érythropoïétine, lymphocytes, monocytes- macrophages, fibroblastes, cellules endothéliales...etc.). Ils sont impliqués soit dans l'homéostasie, soit en réponse à des conditions pathologiques en agissant au niveau de la différenciation, de la prolifération et de la maturation des progéniteurs hématopoïétiques ainsi que dans la survie des cellules sanguines matures.[29] Ils sont classés en:

➤ Facteurs de régulation positive qui peuvent être :

-Non spécifiques agissant sur 2 ou plusieurs lignées cellulaires, tel que GM-CSF, IL-3.

-Spécifiques agissant sur une seule lignée tel que EPO, G-CSF, M-CSF, IL-5, TPO, IL-4.

-Synergiques ayant une action synergique avec d'autres FCH: FLT-3 ligand, IL-6, IL-9, LIF (leukemia inhibitory factor). [21]

➤ Facteurs de régulation négative comprenant TGF- $\beta$ , chimiokines, IFNs, TNF- $\alpha$ .

**Les facteurs exogènes:** ce sont les vitamines et les oligo-éléments. Ils sont indispensables à l'hématopoïèse:

-Certains agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires, comme la vitamine B12 et les folates (vitamine B9) qui sont nécessaires à la synthèse d'ADN et donc à la division cellulaire.

-D'autres sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées comme le fer qui est indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine.

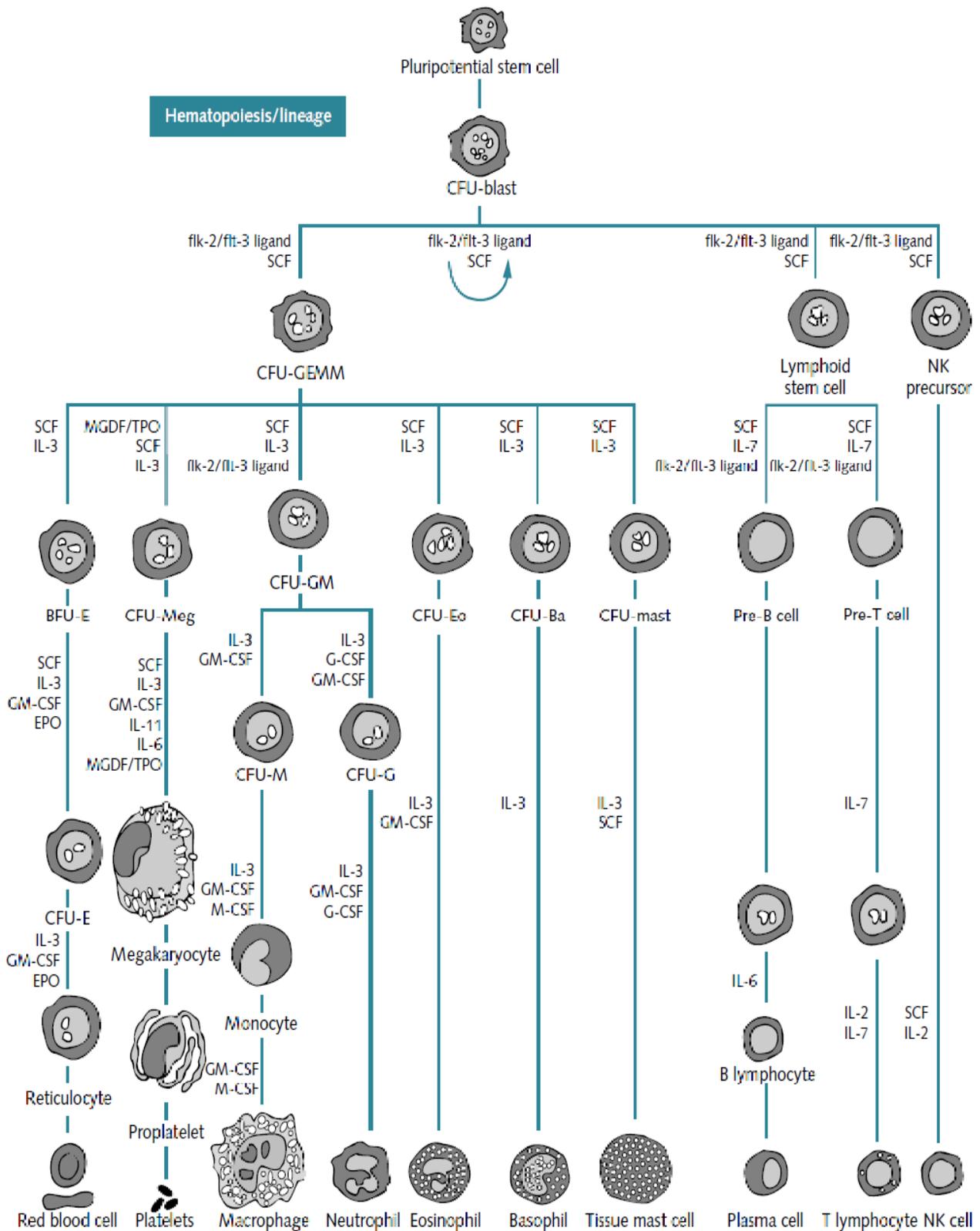


Figure 2: Principaux facteurs de croissance hématopoïétiques [30]

## **V. Physiopathologie:**

-Plusieurs étapes marquent l'évolution d'un syndrome myélodysplasique [14]. Le processus est initié par la survenue d'un événement mutationnel au niveau des CSH ou des progéniteurs myéloïdes.

-Dans les phases précoces de la maladie, il existe une prolifération des progéniteurs et des précurseurs de la moelle associée à un avortement intramédullaire par apoptose excessive, ce qui expliquerait le paradoxe hypercellularité médullaire/cytopénie périphérique.

- Enfin, dans une phase tardive, il existe une décroissance de l'apoptose des progéniteurs associée à une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs [14].

### **1. Principales anomalies:**

Dans les SMD primaires, il s'agit des :

**-Anomalies chromosomiques :** les principales anomalies chromosomiques sont:

-Les délétions chromosomiques partielles (5q-,7q-,11q-,13q-,17p-,20q-), les monosomies 5, 7 et Y et la trisomie 8 sont les plus fréquentes.

-Les translocations: t(5;12), t(3,21), t(11,16) sont plus rares. [31]

**-Autres anomalies génétiques :** les anomalies génétiques les plus fréquentes sont :

-L'activation des oncogènes Ras (N-ras) et NF-1 (neurofibromatose de type 1) impliqués dans la transduction du signal donc dans la stimulation de la prolifération cellulaire.

-L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs: mutation ponctuelle de TP53, hyperméthylation de P15, mutation du gène TET-2. [32]

-Les mutations des gènes anti-apoptotiques Bcl<sub>2</sub> et Bcl-xl dans les SMD précoces, et des gènes pro-apoptotiques Bad, Bak et Bcl-xs dans les SMD tardifs. [33]

-Les mutations des gènes des facteurs de transcription EVI 1, MLL. [32]

### **-Anomalies du microenvironnement:**

Les cellules stromales sécrèteraient des quantités augmentées de cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse (IL-1, TNF-  $\alpha$ , TGF-b et ING-g) impliquant l'inhibition de la prolifération [34].

Dans les SMD secondaires:

Dans ce groupe, les anomalies les plus fréquentes sont:

-Ceux induits par les agents alkylants: pertes ou délétions des chromosomes 5 et 7 induisant des mutations au niveau des facteurs de transcription AML1 (RUNX 1), TP53, RAS (NRAS, KRAS) et la méthylation du gène P15.

-Ceux induits par les inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide): translocations réciproques équilibrées impliquant les bandes 11q23 (MLL), 21q22 (AML1 ou RUNX1) [35].

### **2-Conséquences:**

Les conséquences de tels désordres sont :

**-Une hématopoïèse anormale (dyshématopoïèse):** donnant naissance à des cellules avec un trouble de la maturation.

**- Une apoptose excessive des précurseurs médullaires:** suite à une activation des récepteurs de mort (augmentation d'expression des FAS-L, augmentation du TNF- $\alpha$ ), les précurseurs myéloïdes produits subissent une mort précoce par avortement intramédullaire et engendrent donc des cytopénies périphériques.

**-Une inhibition de l'hématopoïèse normale:** c'est le résultat de la diminution de la réponse aux facteurs de régulation (facteurs de croissance et hormones régulatrices) et de la diminution de la transduction du signal.

**-Un blocage de la maturation :** à des stades plus tardifs de l'évolution, il existe un blocage progressif de la maturation avec augmentation du pourcentage des blastes et aggravation des cytopénies suite à une activation d'oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

### VI. Diagnostic positif:

#### 1. Circonstances de découverte :

Dans la majorité des cas, un SMD est découvert fortuitement à l'occasion d'un hémogramme systématique, indiqué :

- Devant des symptômes non spécifiques liés à l'anémie.
- Pour une autre raison : lors d'un bilan préopératoire par exemple.

Lorsqu'il existe des symptômes révélateurs spécifiques : il s'agit des signes d'insuffisance médullaire. Ils regroupent :

**-Les signes fonctionnels d'anémie** : asthénie, pâleur, tachycardie, souffle systolique fonctionnel...

**-Les manifestations infectieuses** : infections à répétition, infections dues aux bactéries à Gram négatif, infections à levures dans les neutropénies profondes...

**-Un syndrome hémorragique**: purpura cutané pétéchial ou ecchymotique, l'hémorragie muqueuse de type intrabuccale est un signe de gravité.

L'examen clinique ne retrouve pas d'organomégalie sauf en cas de leucémie myelomonocytaire chronique (LMMC) où une splénomégalie est retrouvée [9].

A l'interrogatoire on doit rechercher [36]:

- L'ancienneté des cytopénies, afin d'apprécier l'évolutivité du SMD.
- Le retentissement clinique de l'anémie, en tenant compte de l'âge du patient et des comorbidités fréquentes.
- Les antécédents infectieux et leur sévérité.
- Les antécédents et signes hémorragiques et leur importance.
- Les agents étiologiques : radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs, exposition professionnelle, notamment au benzène ou à ses dérivés.
- Les syndromes dysimmunitaires associés, particulièrement fréquents dans les SMD : arthropathie, vascularite, polychondrite, voire colite inflammatoire, etc.

- La notion de prise médicamenteuse.

### **2-Diagnostic biologique:**

#### **2.1. Hémogramme:**

C'est un examen évocateur. Il permet l'exploration quantitative et qualitative des 3 lignées sanguines.

Il montre soit l'atteinte isolée d'une seule lignée sinon deux ou trois lignées. Il peut s'agir d'une :

- Anémie isolée. Elle est le plus souvent normocytaire normochrome ou macrocytaire normochrome [35].
- Bicytopénie faite d'anémie /leucopénie ou d'anémie/ thrombopénie.
- Pancytopénie. Celle-ci, peut être un signal d'avertissement d'une atteinte de la moelle osseuse [37].
- Une monocytose dépassant 1 G/L, qui définit la LMMC.
- Une hyperplaquettose est observée lors d'un syndrome 5q<sup>-</sup> ou lors d'anomalies du chromosome 3(q21q26).

#### **❖ Le FSP:**

Il permet l'étude qualitative des différentes lignées sanguines et permet aussi d'établir l'équilibre leucocytaire.

#### **➤ La lignée érythrocytaire:**

Les anomalies érythrocytaires les plus fréquemment rencontrées sont : macrocytose, anisopoïkilocytose, anisochromie avec une double population d'hématies normochromes et hypochromes, ponctuations basophiles, corps de Jolly, parfois des EB circulants.

En cas de myélofibrose associée, situation particulièrement fréquente au cours des leucémies secondaires, on relève des anomalies morphologiques des GR qui prennent un aspect en poire ou en larme appelés dacryocytes.

### ➤ **La lignée leucocytaire:**

- Anomalies de segmentation du noyau du type pseudo-Pelger (PNN hypo-segmentés).
- Anomalies des granulations du cytoplasme : PNN dégranulés.
- Précurseurs myéloïdes immatures.
- Monocytes anormaux.
- Présence possible de quelques blastes dont la morphologie évoque celle du myéloblaste. Il est important de préciser leur nombre car il intervient dans la classification des SMD.
- Une monocytose est le signe majeur d'une LMMC.

### ➤ **La lignée plaquettaire:** On distingue :

- Des anomalies de taille : Plaquettes géantes, microplaquettes circulantes.
- Des anomalies du contenu : Plaquettes dégranulées.
- Des micromégacaryocytes circulants peuvent se voir exceptionnellement.

## **2.2. Taux de réticulocytes:**

Le taux de réticulocytes sanguin permet d'établir le mécanisme en cause d'une anémie. Dans les SMD, il est inférieur à 120G/L. Ce qui est en faveur d'une atteinte centrale médullaire. Dans certaines formes débutantes d'ARS, il est augmenté suite à une augmentation de leur durée de vie.

## **2.3. Myélogramme:**

C'est l'examen essentiel du diagnostic.

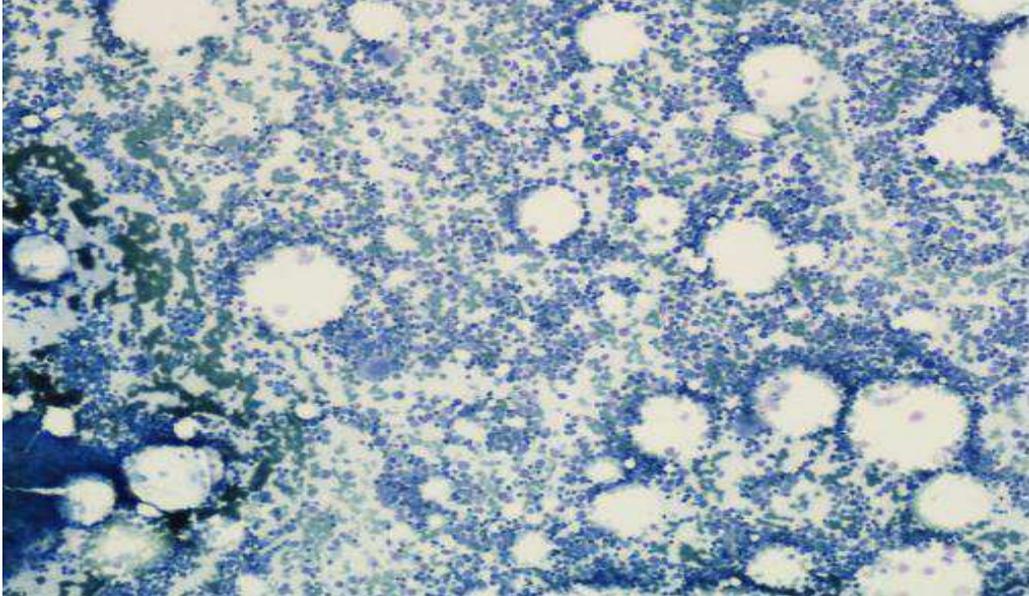
Il permet de poser le diagnostic et nécessaire pour la classification des SMD notamment par:

- La mesure de signes de dysplasie qui peuvent intéresser une lignée ou plus.
- Le degré de la prolifération des blastes.

Trois constatations cytologiques sont essentielles au diagnostic :

### ➤ **Une moelle de cellularité augmentée, normale ou rarement diminuée :**

La richesse médullaire contrastant avec les cytopénies périphériques est le témoin d'une hématopoïèse inefficace (Figure 3).



**Figure 3: Richesse médullaire augmentée sur un myélogramme**

➤ *Des anomalies qualitatives touchant une ou plusieurs lignées :*

Ces signes de dysmyélopoïèse doivent être présents dans au moins 10 % des cellules d'une lignée pour avoir une significativité. Il s'agit de :

- **La dysérythropoïèse** est la dysplasie la plus fréquente mais peu spécifique. Deux types d'anomalies peuvent se voir:

\* Des anomalies générales :

-Ponts inter-erythroblaste.

-Erythroblastes dystrophiques

\* Des anomalies nucléaires:

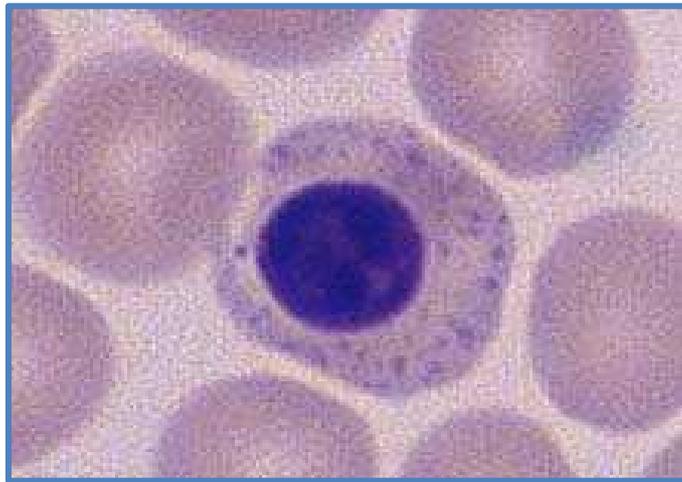
- caryorrhexis (fragmentation nucléaire).

- Corps de Jolly.

- Anomalies des mitoses.

\* Des anomalies cytoplasmiques: (figure 4)

- Aspect feuilleté du cytoplasme (anisochromie).
- Asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique.
- Ponctuations basophiles.



**Figure 4: Signe de dysérythropoïèse.**

-Ponctuations basophiles-

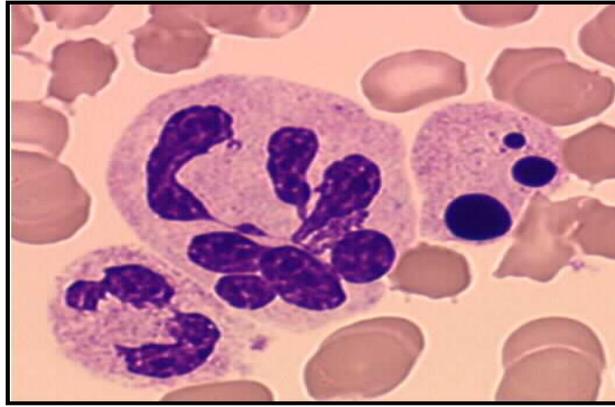
▪ **La dysgranulopoïèse:** Elle regroupe:

\* Des anomalies nucléaires:

- Hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles de type Pseudo-Pelger.
- PNN hypersegmentés .

\* Des anomalies cytoplasmiques:

- Hypogranulation de fin de lignée ou de la lignée dans son ensemble.
- Asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique avec persistance de la basophilie du cytoplasme des précurseurs matures.
- Corps de Döhle qui correspondent à des inclusions situées à la périphérie constituées des restes du ribosome libre et du réticulum cytoplasmique rugueux.
- Présence de vacuoles cytoplasmiques et parfois présence de corps d'Auer (Figure5).



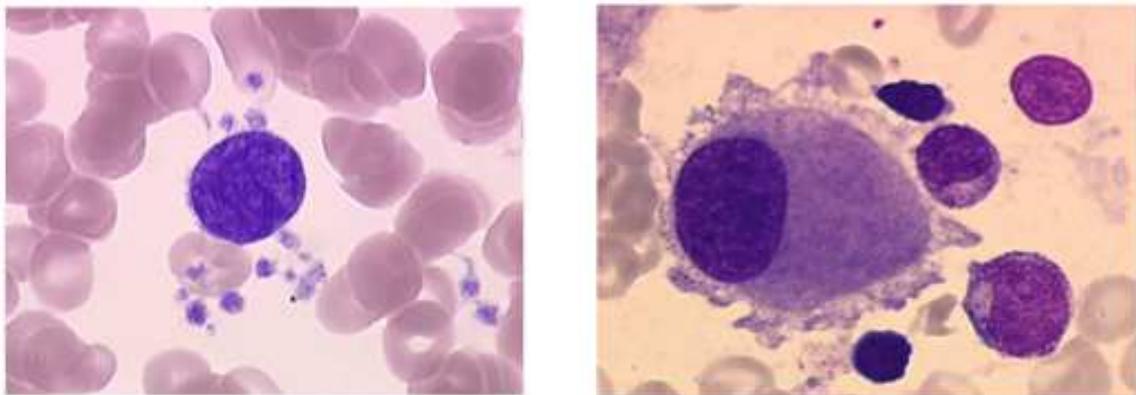
**Figure 5: Signes de dysgranulopoïèse**

-Dégranulation, hyposegmentation et hypersegmentation des PNN-

▪ **La dysmégacaryopoïèse:**

Elle est souvent la plus informative pour un diagnostic de SMD. On recherchera :

- Des micro-mégacaryocytes au noyau petit et non lobé avec une chromatine condensée et un cytoplasme réduit peu plaquetto-gène.
- Des mégacaryocytes à noyaux multiples et séparés.
- Des mégacaryocytes petits, au noyau arrondi non lobé et excentré observé dans les syndromes 5q<sup>-</sup>. (Figure 6).



**Figure 6: Signes de dysmégacaryopoïèse.**

- A gauche : Micromégacaryocyte, A droite : MGK à Noyau unilobé (syndrome 5q- )

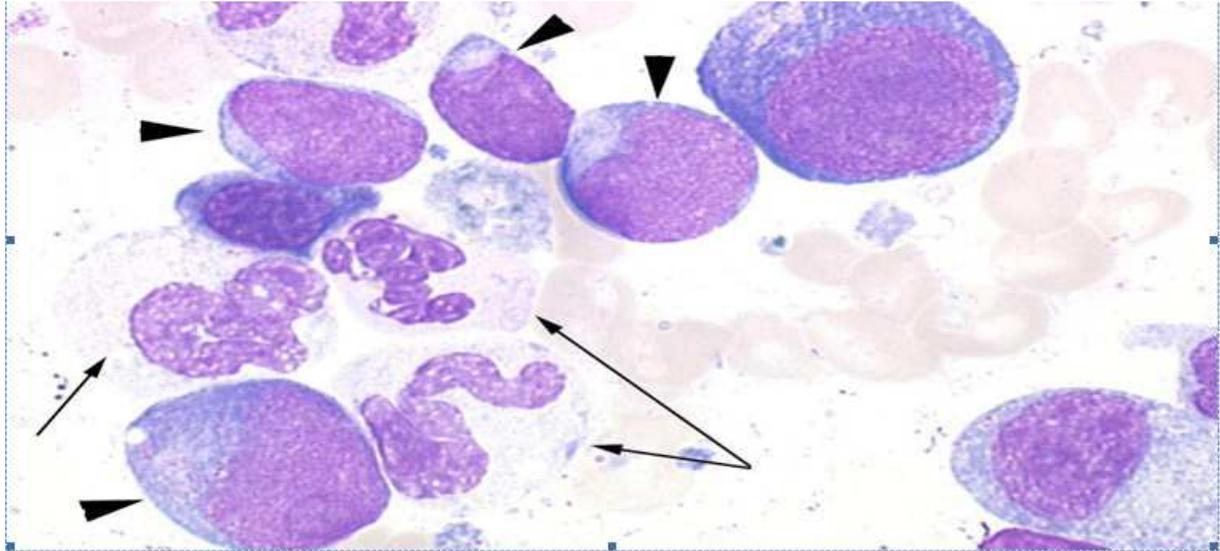
➤ ***Un pourcentage de blastes médullaires variable***

Elément fondamental dans la classification des SMD. Le pourcentage de blastes médullaires déterminera :

- Les SMD sans excès de blastes : moins de 5 % de blastes médullaires.
- Les SMD avec excès de blastes de type I : blastes entre 5 à 10 %.
- Les SMD avec excès de blastes de type II : blastes entre 10 à 19 %.

- L'excès de blastes supérieur à 20 % signe par définition la phase de transformation secondaire en leucémie aiguë.

Les cellules blastiques des SMD sont typiquement des petits myéloblastes peu granuleux, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, de forme ronde (blaste type B1 de la classification FAB) (Figure 7).



**Figure 7: Dysgranulopoïèse et cellules blastiques.**

-Granulocytes pauvres en granulations (flèches), et cellules blastiques (têtes de flèches)-

#### **2.4. Coloration de Perls ou réaction cytochimique au bleu de Prusse : (figure 8)**

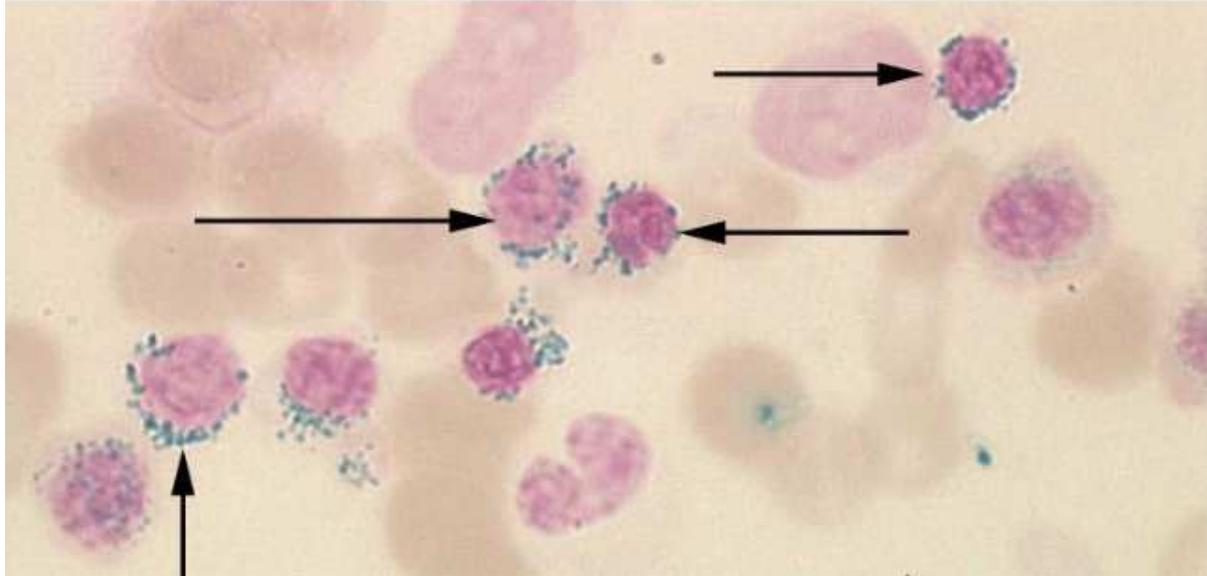
Elle complète le myélogramme. Elle permet de mettre en évidence les sidéroblastes.

Les **sidéroblastes** sont des EB renfermant des grains de fer, correspondant à des dépôts de fer intra-mitochondrial. On en distingue plusieurs types :

- **Les sidéroblastes de type I ou II** : ou sidéroblastes physiologiques, ils comportent 1 à 5 petits grains de fer. Une moelle normale comprend 10 à 30 % de sidéroblastes de type I et II.

- **Les sidéroblastes en couronne** : ou sidéroblastes pathologiques sont définis par la visualisation de plus de 5 grains de fer disposés autour du noyau ou sur le tiers de sa circonférence. Leur présence témoigne d'une dysérythropoïèse quelle qu'en soit la cause [38].

Quand le pourcentage des sidéroblastes en couronne est supérieur à 15 %, on parle d'anémie sidéroblastique.



**Figure 8: Sidéroblastes en couronnes.**

### 2 .5. Biopsie ostéo-médullaire:

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic mais apporte des informations complémentaires surtout quand le myélogramme n'est pas concluant avec présence de signes en faveur d'un SMD.

Elle met en évidence une fibrose. Cette dernière est associée à un moins bon pronostic [39].

Elle permet aussi:

- De mieux apprécier la cellularité et notamment la richesse en mégacaryocytes et leur caractère dysmorphique.
- Elle montre une localisation anormale des précurseurs immatures (ALIP) « abnormal localisation immature proliferation » [40].
- Une petite augmentation des plasmocytes et des lymphocytes peut être observé.

Parfois les blastes sont difficiles à mettre en évidence particulièrement s'il y'a fibrose de la moelle osseuse. Dans ce cas, une analyse immunohistochimique à la recherche des cellules CD34+ peut être utile. Un taux élevé de cellules souches CD34+ distingue un SMD des aplasies médullaires [41].

**2.6. Cytogénétique et biologie moléculaire:**

**2.6.1. Le caryotype:**

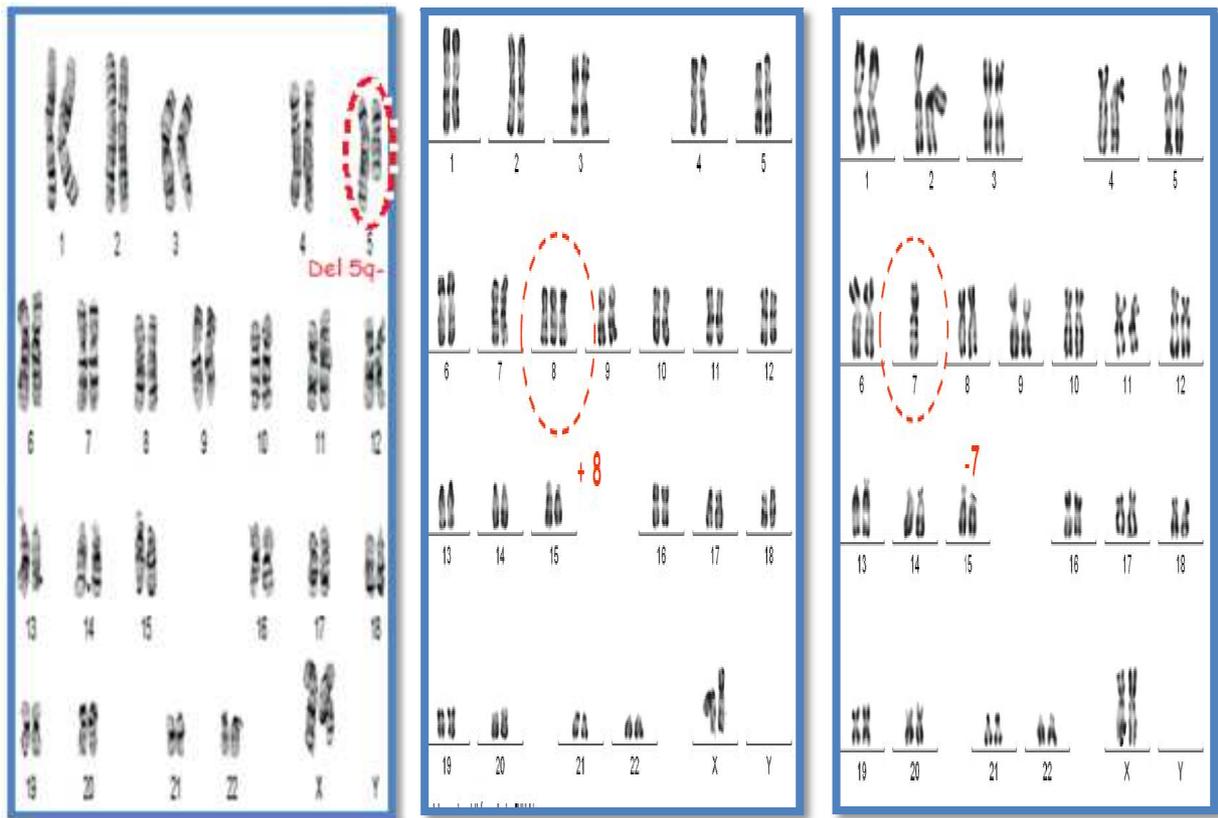
Il est indispensable car il joue un rôle majeur dans le pronostic et l'évolution de la maladie.

Les anomalies cytogénétiques sont observées chez 50 à 60% des patients. Les plus caractéristiques et les plus fréquentes sont:

- Les délétions complètes: Monosomie 7, est retrouvé typiquement chez le sujet jeune avec des complications infectieuses [5].
- Les délétions partielles: 5q-, 20q-.
- Le gain chromosomique: Trisomie 8
- Les translocations sont rares [42,43].

Anomalies	Fréquence (%)
-5 or del(5q)	10-15
-7 or del(7q)	10
i(17q) or t(17p)	2-3
del(12p) or t(12p)	1-2
del(11q)	1-2
-13 or del(13q)	1-2
del(9q)	1
idic(X) (q13)	1
inv(3) (q21q26.2)	1
t (6;9) (p23;q34)	1
t (3;21) (q26.2;q22.1)	<1
t (1;3) (p36.3;q21.2)	<1
t (11;16) (q23;p13.3)	<1
t (2;11) (p21;q23)	<1

**Tableau II: Principales anomalies chromosomiques impliquées dans les SMD primaires [43, 44,45].**



**Figure 9 : Les anomalies génétiques des SMD.**

A gauche : syndrome 5q-, Au milieu : Trisomie8, A droite : Monosomie7

### **2.6.2. FISH (hybridation *in situ* en fluorescence) :**

Cet examen est effectué à l'aide d'une sonde spécifique de chromosomes principalement pour les chromosomes 5, 7 et 8. Elle est recommandée en cas :

- D'échec du caryotype (nombre de mitoses insuffisant) [46].
- Pancytopénie à caryotype normal chez un sujet jeune afin d'éliminer une monosomie 7 qui représente un facteur de mauvais pronostic indépendant.

Elle peut détecter des anomalies chez plus de 15% des patients ayant un SMD avec un caryotype normal [47,48].

### **2.7. Cultures des progéniteurs:**

Elles sont utilisées dans les laboratoires hautement spécialisés et sont indiquées devant un tableau de cytopénie avec peu d'anomalies cytologiques médullaires.

Elles permettent une étude fonctionnelle du tissu hématopoïétique. En effet, des anomalies de cultures de progéniteurs granuleux et érythroïdes peuvent être présentes alors que les lignées rouges ou granuleuses sont normales quantitativement et qualitativement.

Elles nécessitent des milieux spéciaux enrichis en facteurs de croissance et la formation de colonies est constatée après deux semaines de culture.

### 2.8. Autres examens biologiques:

Ce sont des examens à visée de diagnostic différentiel servant à éliminer une cause supplémentaire d'anémie.

Parmi ces explorations, nous citons :

- **Les tests explorant la fonction hépatique:** LDH et Bilirubine libre normal ou élevé.
- **Les tests explorant la fonction rénale:** Acide urique et créatinémie normal ou élevé secondaire à un hyper-catabolisme médullaire.
- **Bilan thyroïdien:** TSH normale.
- **Bilan martial:** Fer sérique normal ou élevé et ferritine élevée (Surcharge par destruction prématurée et défaut d'utilisation du fer).
- **Dosage des folates et de la vitamine B12 :** afin d'éliminer une carence en l'un de ces deux vitamines en cas de mégaloblastose isolée.
- **Bilan inflammatoire:** VS et CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire.
- **Sérologie:** HIV, hépatite B et hépatite C.

Une fois le diagnostic de SMD posé, d'autres examens sont pratiqués à visée pronostique et thérapeutique comme [49]:

– Le dosage sérique de l'EPO dans les SMD de faible risque ou de risque intermédiaire 1, car il s'agit d'un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par EPO recombinante.

– La ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel chez les patients de risque faible ou intermédiaire 1, pour évaluer et suivre l'hémosidérose transfusionnelle.

– Le phénotypage érythrocytaire est indispensable chez tous les patients en raison de la possibilité de transfusions sanguines multiples.

– Le typage HLA des patients de moins de 65 ans ainsi que de leur famille doit être systématique en cas où une allogreffe est envisagée à un moment ou à un autre de l'évolution des SMD.

Dans le cas où le diagnostic de SMD n'est pas confirmé avec certitude, quand le caryotype est normal ou quand la dysplasie médullaire portant sur les cellules d'une lignée est inférieure à 10 % ou alors en cas de cytopénies à la limite supérieure des seuils et en dehors de toute autre

cause de cytopénie; on définit les ICUS (*Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance*) ou en dehors de toute autre cause de dysplasie, les IDUS (*Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance*) [50]. Ces catégories « pré-malignes » doivent être surveillées car elles risquent d'évoluer vers un SMD.

**VII. Classifications :**

La multiplicité des syndromes myélodysplasiques observés a conduit à la création de deux classifications essentielles. Ces dernières permettent de distinguer les paramètres pronostiques et d'identifier les démarches thérapeutiques envisageables.

**1. Classification FAB en 1982 (Franco-Américano-Britannique):**

Elle est basée sur les critères cytologiques suivants: signes de dysplasie, taux des sidéroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et les monocytes circulants. Elle permet de distinguer 5 classes de SMD :

- Anémie réfractaire (sans excès de blastes) (AR).
- Anémie réfractaire sidéroblastique (ARS).
- Anémie réfractaire avec excès de blastes(AREB).
- AREB en transformation (AREB-t).
- Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

Les principales caractéristiques cytologiques sont résumées dans le tableau III :

Principales anomalies	AR	ARS	AREB	AREB-t	LMMC
Anémie	++	++	+	+	+
Neutropénie	+ / _	_	+	+	_
Thrombopénie	+/_	_	+	+	+
Monocytose	_	_	+/_	+/_	>1×10 <sup>9</sup> /l
Blastes sanguins	<5%	<5%	<5%	% indifférent	<5%
Sidéroblastes en couronne	<15%	>15%	% indifférent	% indifférent	% indifférent
Dysérythropoïèse	++	++	+	+	+
Dysgranulopoïèse	+ / _	_	++	++	++
Dysmégacaryopoïèse	+ / _	_	++	++	++
Blastes médullaires	<5%	<5%	5 à 20 %	20 à 30%	<20%
				Ou corps d'Auer	

**Tableau III: Caractéristiques cytologiques des différentes classes de SMD de la classification FAB [5].**

### **2. Classification OMS (2008) :**

La classification diagnostique actuellement utilisée est la 4ème édition de la classification des tumeurs hématopoïétique de l'OMS révisée en 2008 [51] (Tableau IV).

Cette classification distingue les patients selon:

- Une cytopénie sur une lignée, deux lignées ou pancytopenie.
- Une dysplasie médullaire unilignée ou multilignée.
- Un pourcentage de blastes médullaires: inférieur à 5 %, entre 5 et 10 %, entre 10 et 19 %.
- La présence de sidéroblastes en couronne supérieur à 15 %.
- La présence de la délétion del(5q-) isolée au caryotype définissant une forme clinique particulière, le syndrome 5q-.
- Une catégorie de SMD inclassables où la dysplasie est non significative (moins de 10 % des cellules d'une lignée) mais où l'on trouve au caryotype une anomalie cytogénétique récurrente présomptive du diagnostic de SMD.

<b>Pathologie</b>	<b>Sang</b>	<b>Moelle</b>
<b>Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU):</b> – Anémie réfractaire – Neutropénie réfractaire – Thrombopénie réfractaire	– Cytopénie isolée ou bicytopénie – Absence ou rares blastes (< 1 %)	– Dysplasie unilignée > 10 % des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques – < 5 % blastes – < 15 % sidéroblastes
<b>Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)</b>	– Anémie isolée – Pas de blastes	– Dysplasie érythroïde isolée – > 15 % de sidéroblastes en couronne – < 5 % blastes
<b>Cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRDM)</b>	– Cytopénies – Absence ou rares blastes < 1 % – Absence de corps d’Auer – Monocytose < 1 G/L	– Dysplasie > 10 % dans au moins deux lignées myéloïdes – < 5 % blastes – Absence de corps d’Auer – +/- sidéroblastes en couronne
<b>Anémie réfractaire avec excès de blastes de type I (AREB I)</b>	– Cytopénies – < 5% blastes – Absence de corps d’Auer – Monocytose < 1 G/L	– Dysplasie uni ou multilignée – 5 à 9 % de blastes – pas corps d’Auer
<b>Anémie réfractaire avec excès de blastes de type II (AREB II)</b>	– Cytopénies – 5 à 19 % blastes – +/- corps d’Auer – Monocytose < 1 G/L	– Dysplasie uni ou multilignée – 10 à 19 % de blastes – +/- corps d’Auer
<b>Syndromes myélodysplasiques inclassables</b>	– Cytopénies – < 1 % blastes	– Pas de dysplasie évidente, < 10 % des cellules d’une lignée sont dysplasiques, avec anomalie cytogénétique évocatrice de SMD – < 5 % blastes
<b>Syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q- isolée</b>	– Anémie – Taux de plaquettes normal ou augmenté – Absence ou rares blastes < 1%	– Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté, avec noyau hypolobé – < 5 % blastes – Anomalie cytogénétique isolée del(5q) – Pas de corps d’Auer

Tableau IV: Classification OMS [52].

### VIII. Evolution et pronostic:

**1. Évolution spontanée:** Elle se fait vers :

**1.1. L'aggravation de l'insuffisance médullaire:** en particulier du syndrome anémique.

Elle expose rapidement le malade aux complications suivantes:

- Infectieuses secondaires à la neutropénie.

- Hémorragiques secondaires à la thrombopénie.

-L'aplasie est surtout nette dans les AREB.

**1.2. Le risque leucémique:** Il est en fonction de la classe de SMD.

- Il est rare dans les anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques, fréquent dans les AREB (surtout AREB-2).

- Les anomalies cytogénétiques dites défavorables sont hautement prédictives de la transformation aigue comme l'anomalie du chromosome 7 ou un caryotype complexe.

**1.3. Le décès par causes associées:** l'âge souvent avancé des patients fait que le décès peut survenir de causes associées.

**2. Evolution sous traitement:** Elle peut se faire soit vers :

**2.1. La guérison:** Le seul cas où l'on peut espérer une guérison complète, c'est lorsque les patients sont traités par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .Celle-ci est envisagée en fonction de l'âge du patient et de l'existence d'un donneur apparenté.

Environ la moitié des patients peuvent être définitivement guéris par ce traitement, néanmoins des complications graves peuvent survenir même chez les patients plus jeunes telles que la réaction du greffon contre l'hôte, l'altération du foie ou des poumons. [53]

**2.2. L'amélioration hématologique:** on peut observer une augmentation du taux de réticulocytes, une stabilité de la maladie grâce aux agents hypométhylants et une possibilité de régression d'un syndrome de haut risque à un syndrome de faible risque [51].Selon une analyse groupée de 3 études de phase II, 85% des réponses au traitement VIDAZA se manifestent par une amélioration hématologique au bout de trois mois de traitement [54].

**2.3. La rémission cytogénétique :** Elle est de 45 % chez les patients qui présentent le syndrome 5q- répondant au traitement immunomodulateur par lénalidomide [55].

De manière générale, les SMD traités évoluent de la même façon que celle citée précédemment dans l'évolution spontanée. Les traitements ne font que retarder cette évolution et améliorer la qualité de vie des patients.

### 3. Pronostic et système de score :

Bien qu'apportant certaines indications pronostiques, la séparation en classes des SMD mérite d'être complétée par d'autres paramètres hématologiques tels que le frottis de sang périphérique, des paramètres épidémiologiques (âge) et le caryotype. Pour cela, les systèmes de score ont été proposés. Ils prennent en compte le degré des cytopénies (score de Bournemouth, tableau V) [41] ou le degré de cytopénie associé à la génétique (score IPSS, tableau VI et VII).

#### 3.1. Le score de Bournemouth (1985) :

Il ne prend en compte que les données de l'héмограмme et celles du myélogramme (tableau V).

Variables	Score
Hémoglobine (g /dl) <10	1
Neutrophiles ( $\times 10^9$ /dl) <2,5	1
Plaquettes ( $\times 10^9$ /dl) < 100	1
Blastes médullaires (%) > 5	1
<b>Groupes pronostiques (points de score)</b>	<b>Moyenne de survie (mois)</b>
Groupe A : Score (0-1)	62
Groupe B : Score (2-3)	22
Groupe C : Score (4)	8

**Tableau V: Score de Bournemouth [56].**

#### 3.2. Le score de Bournemouth modifié (établi en 1988) :

En 1988, le score de Bournemouth fut modifié en un score qui donne de meilleures prédictions. Ce dernier attribut 1 point à :

- Un taux d'hémoglobine inférieur à 10g /dl.
- Des granulocytes neutrophiles inférieurs à 2,5 G /l ou supérieur à 16 G /l.
- Des plaquettes inférieures à 100 G/l.
- Des blastes médullaires supérieurs à 5%.

L'évolution clinique des patients qui ont un taux bas de monocytes et granulocytes neutrophiles est similaire à celle d'une AR ne nécessitant pas de traitement. Tandis que les patients qui ont un taux élevé de monocytes et de granulocytes neutrophiles avec un score de Bournemouth élevé, l'évolution clinique ressemble à celle d'une AREB [57].

Variable	Score
Hémoglobine (g /dl) <10	1
Neutrophiles ( $\times 10^9$ /dl) <2,5 ou > 16	1
Plaquettes ( $\times 10^9$ /dl) < 100	1
Blastes médullaires (%) > 5	1
<b>Groupes pronostiques (points de score)</b>	<b>Moyenne de survie (mois)</b>
Groupe A (0-1)	62
Groupe B (2-3)	22
Groupe C (4)	8

**Tableau VI: Score de Bournemouth modifié [57].**

### 3.3. Le score IPSS (établi en 1997) :

Le score IPSS (*International Prognostic Scoring System*) est déterminé pour prédire la survie globale et le risque de transformation en LAM. Ce score est basé sur trois variables : le nombre de cytopénies, le pourcentage de blastes médullaires et le groupe de risque cytogénétique (tableau VII). Ce score permet de reconnaître quatre groupes pronostiques: risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2, élevé (Tableau VIII).

La cytogénétique des SMD est la variable indépendante qui a la plus grande valeur pronostique. Greenberg *et al* [57] ont ainsi établi en 1997 trois groupes de risque cytogénétique :

- Groupe à risque favorable : Dans le cadre d'un caryotype normal, d'une del(5q-) isolée, d'une del(20q-) isolée ou encore de la perte du chromosome Y.
- Groupe à risque défavorable : Dans le cas où le caryotype est complexe (plus de trois anomalies retrouvées) et les anomalies du chromosome 7.
- Groupe à risque intermédiaire : Autres anomalies génétiques retrouvées.

Variables pronostiques	Valeur du score				
	0	0,5	1	1,5	2
Blastes médullaires (%)	< 5	5-10	----	11-20	21-30
Caryotype	Normal	intermédiaire	Mauvais		
Cytopénies	0-1	2-3			

**Tableau VII : Paramètres du score IPSS [6].**

Caryotype : normal : del(5q-), del (20q-), -Y. Intermédiaire : autres anomalie. Mauvais : complexe, plus de 3 anomalies ou anomalie du chromosome 7.

Cytopénies : Neutrophiles < 1,8 G /l. Hémoglobine < 10 g/dl. Plaquettes < 100 G /l.

Groupes à risque	Score	Délai de transformation en LAM pour 50% des patients (années)	Médiane de survie (mois)
<b>Bas</b>	0	> 18	65
<b>Intermédiaire 1</b>	0,5-1	8	40
<b>Intermédiaire 2</b>	1,5-2	3	14
<b>Elevé</b>	≥ 2,5	0,5	5

**Tableau VIII : Groupes à risque selon IPSS [6].**

Ce score est le plus utilisé en pratique clinique. En général, les patients à risque faible et intermédiaire-1 sont regroupés dans le groupe à « bas risque ». Pour les patients à risque intermédiaire-2 et élevé, ils sont regroupés dans le groupe à « haut risque ».

-Il existe un IPSS-R<sub>révisé</sub>, établi récemment en 2012 avec plus de précision du point de vue génétique [58] (Annexe 3).

-Le WPSS, publié en 2007, est un autre score qui inclut en plus le nombre de transfusions pendant le traitement. [59]

### **IX. Traitement :**

#### **1- But :**

Le traitement médical actuel a pour principaux objectifs de :

- Ralentir la progression en leucémie aigue.
- Atténuer le plus longtemps possible les conséquences des cytopénies sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches.
- Limiter au maximum les effets indésirables du traitement.
- Améliorer la qualité de vie.

#### **2 - Moyens thérapeutiques:**

##### **2.1. Traitement symptomatique :**

**2.1.1. Transfusions érythrocytaires :** Elles sont à envisager de manière chronique. Le seuil d'hémoglobine (Hb) pour des transfusions érythrocytaires se situe à 8 g/dL. Cependant chez la population âgée, il convient de privilégier une qualité de vie optimale avec le maintien en ambulatoire le plus possible. Le seuil transfusionnel sera individualisé autant que possible. Il est nécessaire de maintenir un taux d'Hb > 8 g/dL dans toutes les circonstances qui augmentent la consommation d'oxygène comme les infections sévères, les complications pulmonaires, l'insuffisance cardiaque ou autres. Les culots globulaires doivent être phénotypés dans le système Rhésus et Kell afin d'éviter des complications de la transfusion sanguine [59].

##### **2.1.2. Traitement chélateur du fer :**

Il est donné en association en cas de transfusions répétées. Le Groupe Français des Myélodysplasies suggère chez les patients régulièrement transfusés, de suivre le taux de ferritine sérique tous les trois mois et de débiter un traitement chélateur en fer pour une ferritinémie supérieure à 1000-1500 ng/mL et chez les patients ayant reçu plus de 20 concentrés érythrocytaires. Le chélateur type est le deferoxamine (Desféral®) ou ses analogues (déférasirox) [46].

##### **2.1.3. Transfusions plaquettaires :**

Compte tenu de la nécessité d'envisager ce traitement au long terme avec les risques d'inefficacité rapide par allo-immunisation, il faut en réduire les indications en dehors d'un

geste opératoire, d'un syndrome hémorragique ou d'un taux de plaquettes en dessous de 10 G/L.

### **2.1.4. Traitement des infections :**

Il est identique à celui des infections survenant chez les patients neutropéniques post-chimiothérapie, ceux atteints de SMD présentent en plus un déficit fonctionnel des PNN qui accroît le risque infectieux. Il est recommandé chez les patients avec neutropénie de prendre à l'avance des antibiotiques à large spectre au moindre signe infectieux, à titre d'exemple l'association amoxicilline - acide clavulanique + ciprofloxacine.

### **2.2. Traitement spécifique :**

#### **2.2.1. Les agents hypométhylants :**

La 5-azacytidine (azacitidine. Vidaza<sup>o</sup>). et la 5-aza-2'déoxycytidine (décitabine, Dacogen<sup>o</sup>) sont des analogues de cytosine synthétisées dans les années 1960. Il s'agit d'agents cytotoxiques conventionnels utilisés à faible dose.

#### **2.2.2. La chimiothérapie intensive :**

L'association recommandée contient anthracyclines et cytarabine. Elle donne des rémissions complètes dans 40 à 60 % des cas, mais de très courte durée (10 à 12 mois), et avec une toxicité importante liée aux cytopénies prolongées qu'elle entraîne et qui impose une hospitalisation. Elle est préconisée chez les patients classés à haut risque car la transformation rapide de la maladie en leucémie aigüe est à craindre.

#### **2.2.3. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques :**

Seule l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à ce jour potentiellement curative. Cependant, l'âge souvent avancé des patients, les comorbidités associées et la recherche d'un donneur compatible apparenté ou non, rendent cette option peu souvent envisageable. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée chez tout patient avec un SMD de haut risque, et si l'âge et l'état général le permettent.

### **2.3. Autres moyens thérapeutiques :**

#### **2.3.1. Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) : Erythropoïétine et ses analogues :**

L'EPO est recommandée chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique de l'anémie, même s'ils ne sont pas transfusés. La réponse au traitement est observée dans les trois mois. En cas d'inefficacité après ce délai, le traitement doit être arrêté.

### 2.3.2. Les facteurs de croissance de la ligné granuleuse :

D'une façon générale, L'utilisation de G-CSF n'est pas recommandée. Le G-CSF pourrait être proposé pour des courtes durées, en cas d'épisodes infectieux graves chez des patients dont la neutropénie est très importante, sans excès de blastes.

### 2.3.3. Les androgènes et agonistes des récepteurs de la TPO :

- Androgènes comme le danazol (Danatrol®) donnent environ 30 % de réponses et vise à corriger la thrombopénie mais ils nécessitent une surveillance particulière de l'état hépatique et prostatique chez l'homme [36].

-Agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (romiplostim, Nplate®) montrent des corrections durables de la thrombopénie associées à un risque d'augmentation de la blastose. Ils sont prescrits uniquement dans le cadre des essais thérapeutiques.

### 2.3.4. Les immunosuppresseurs : Ils sont indiqués en cas d'échec des ASE et regroupent :

#### ❖ Le lenalidomide (Revlimid®)

Le bénéfice du lénalidomide a été démontré seulement pour le traitement de l'anémie des patients présentant un SMD de bas risque avec délétion isolée del(5q-). L'Agence Européenne des médicaments a refusé en janvier 2008 l'AMM du lénalidomide dans cette indication, en raison d'un doute quant à une majoration du risque de leucémie aiguë chez les patients porteurs d'un SMD avec del 5q traités par lénalidomide. Cela justifie que ce traitement soit instauré et suivi par un spécialiste, avec une surveillance régulière de l'hémogramme. [36]

#### ❖ Le Thalidomide :

Il permet de corriger dans certains cas l'anémie, mais il est peu utilisé car il comporte des effets secondaires multiples. A noter que ce médicament est formellement contre-indiqué en cas de grossesse.

### 3. Indications :

A ce jour, aucun traitement médicamenteux ne dispose d'une AMM dans le cadre des SMD. En dehors de l'allogreffe, il existe un consensus pour séparer les patients à « haut risque » qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé ou intermédiaire 2, et les patients à « faible risque », associant les patients à score faible ou intermédiaire 1. Le traitement symptomatique basé principalement sur les transfusions globulaires et le traitement rapide des infections en cas de neutropénie par une antibiothérapie à large spectre, est fondamental dans la plupart des SMD.

### **3.1. Groupe de haut risque (Annexe 4):**

Dans ce groupe, il y'a un risque assez important d'évolution vers la LAM. On propose alors des traitements visant à retarder cette évolution, principalement la chimiothérapie ou les agents hypométhylants. Chez les sujets âgés, les agents hypométhylants sont le traitement de référence, tandis que chez les sujets plus au moins jeunes, la place des hypométhylants par rapport à celle de la chimiothérapie intensive est en cours d'évaluation.

### **3.2. Groupe de bas risque (Annexe 5):**

Dans ce groupe, le traitement vise à corriger les cytopénies si elles sont symptomatiques.

L'anémie est traitée par l'EPO et analogues, le lenalidomide, le thalidomide et les agents hypométhylants.

Afin de corriger la neutropénie, des facteurs de croissance tels que G-CSF ou GM-CSF sont à prescrire d'une part. D'autre part, les ATB visent à prévenir les infections.

Enfin, les androgènes peuvent être utilisés pour corriger la thrombopénie.

Si les cytopénies sont modérés ou asymptomatiques, on propose généralement l'abstention thérapeutique.

# PRESENTATION DE L'ETUDE

## **I. Protocole de l'étude :**

### **1. Objectifs:**

Les objectifs de notre étude se résument en un objectif principal et un objectif secondaire.

#### **1.1. Objectif principale :**

-Il consiste à établir l'incidence des syndromes myélodysplasiques en milieu hospitalier.

#### **1.2. Objectif secondaire :**

-Etablir les paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques des SMD.

### **2. Patients et méthodes :**

#### **2.1. Patients :**

##### **2.1.1. Type, lieu et durée de l'étude :**

L'étude que nous avons menée est une étude prospective et rétrospective, réalisée dans le service d'hémiobiologie du CHU Tlemcen. La durée de la période rétrospective est 5 ans allant de Janvier 2009 jusqu'à Septembre 2013. Quant à l'étude prospective, elle est de six (06) mois allant du mois d'Octobre 2013 (01 /10/2013) à Mars 2014 (31/03/2013).

##### **2.1.2. Recrutement:**

Les patients recrutés sont des sujets porteurs d'un syndrome myélodysplasique, demeurant à la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes (Wilaya de Sidi Belabbès), venant pour une coloration de Perls.

#### **Critères d'inclusion :**

Notre étude a inclus :

-Les patients ayant consulté dans le service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen pour suspicion de SMD.

-Les patients hospitalisés au CHU et en dehors du service d'hématologie clinique et pour lesquels le myélogramme a révélé des dysplasies cellulaires évidentes.

-Les patients dont l'âge est supérieur à 20 ans.

-Les patients des deux sexes.

**Critères d'exclusion :** ont été exclus de l'étude :

-Les patients présentant un syndrome myélodysplasique ayant évolué en LAM.

## **2.2. Méthodes :**

### **2.2.1. Hémogramme :**

#### **a-Principe :**

C'est une technique automatisée qui permet la transformation du volume des particules en signal électrique.

Il repose donc sur la détection volumétrique des particules par variation d'impédance. Grâce à un logiciel informatique intégré dans l'automate, les résultats de la FNS sont fournis dans un délai de 2 à 3 minutes après aspiration de l'échantillon.

#### **b-Technique :**

- 25 µl de sang total est aspiré après homogénéisation.

- L'automate mesure le volume global des cellules ainsi que leur nombre.

- L'hémoglobine est mesurée par spectrophotométrie. La longueur d'onde de la source lumineuse est de 540 nm.

- L'Ht, la CCMH et la TGMH sont calculés selon les formules suivantes :

$Ht = VGM \times \text{nombre de GR.}$

$CCMH = Hb/Ht.$

$TGMH = Hb/ \text{nombre de GR.}$

#### **c- Interprétation :**

Les valeurs normales de la FNS sont répertoriées dans le tableau IX. Certaines constantes sont variables en fonction de l'âge et du sexe [60,61].

Paramètres	Homme	Femme	Enfant	Nouveau né
Hématies(T /l)	4,5 - 5,8	4 - 5,2	4,2 - 5,3	3,9 - 5,5
Hémoglobine (g/dl)	13 - 17	12,5 - 15,9	11,5 - 14,5	13,5 - 20
Hématocrite (%)	40 - 50	37 - 47	36 - 45	42 - 60
VGM (Fl)	82 - 97	80 - 97	82 - 98	98 - 118
TCMH (pg)	27- 32	27 - 32	27 - 32	31 - 37
CCMH (g /dl)	32 - 36	32 - 36	32 - 36	30 - 36
Leucocytes (G /l)	4 - 10	4 - 10	4 - 10	10 - 30
Plaquettes (G/l)	150 - 400	150 - 400	150 - 400	150 - 400

**Tableau XI: Valeur normales d'une FNS.**

VGM = Volume globulaire moyen ; CCMH = Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine; TCMH = Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

❖ **Frottis sanguin périphérique:**

**a-Principe :**

-Il consiste à réaliser un examen qualitatif et quantitatif des cellules sanguines et à établir la répartition des leucocytes par lecture microscopique.

**b-Technique :**

La technique FSP se fait en plusieurs étapes :

**Etape de la confection du Frottis :**

-Déposer une gouttelette de sang à environ 1 cm de l'extrémité d'une lame dégraissée après homogénéisation du tube destiné à la réalisation de la FNS.

- Appliquer une autre lame inclinée à 45° en avant de la goutte de sang de façon à ce que le sang s'étale sous la lame par capillarité.

- Faire glisser la lame inclinée à 45° pour étaler uniformément la goutte.

- Sécher rapidement par agitation à l'air.

-Identifier la lame.

**Etape de la coloration du frottis :**

La coloration de May-Grunwald-Giemsa est l'une des colorations les plus utilisées pour différencier les éléments figurés du sang. Le May-Grunwald est utilisée pur et le Giemsa après dilution au 1 /10 avec l'eau distillé à raison de 1 volume de Giemsa pour 9 volume d'eau distillée.

La technique se fait comme suite :

- Tremper le frottis dans des bacs différents selon les étapes suivantes :

-May-Grunwald pur pendant 3 minutes pour fixer les cellules.

-Laver à l'eau distillée.

-Tremper dans le Giemsa dilué au 1/10 avec de l'eau distillée pendant 15 minutes.

-Laver à l'eau distillée.

-Laisser sécher à l'air libre.

-Attendre au moins 5 minutes avant de pouvoir lire le frottis.

**c-Interprétation :**

-Au faible grossissement (obj.x10) : permet de contrôler la qualité du frottis et d'apprécier globalement sa richesse.

-Au fort grossissement (obj.x100 à immersion) : L'étude microscopique consiste à observer la morphologie des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes, de détecter une éventuelle anomalie dans ces lignées et d'établir la formule leucocytaire. Des précurseurs immatures peuvent être également rencontrés déterminant la myélémie ou l'érythromyélie voir des blastes (annexe 6).

Enfin des parasites peuvent se voir à type de Plasmodium, agent du paludisme.

-Les valeurs normales d'une formule leucocytaire sont résumées dans le tableau X [60,61].

Paramètres	Adulte	Enfant	Nouveau-né
Polynucléaires Neutrophiles	1,5 - 7	1,5 – 8	6 – 26
Polynucléaires éosinophiles	0,1 – 0,4	0, 3 – 0,5	0,2 – 0,8
Polynucléaires basophiles	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Lymphocytes	1,5 - 4	1,5 – 7	2 – 11
Monocytes	0,2 – 1	0,2 - 1	0,4 – 1,2

**Tableau X : Valeurs normales de la formule leucocytaire.**

### 2.2.2. Taux de réticulocytes :

#### a-Principe :

Les réticulocytes sont des hématies jeunes. Ils contiennent des reste d'ARN sous forme de substance granulo-filamenteuse que l'on peut mettre en évidence par une coloration vitale au bleu de crésyl brillant. Après un à deux jours, les réticulocytes perdent leur réticulum endoplasmique et deviennent des hématies adultes.

La numération des réticulocytes permet d'apprécier l'activité érythropoïétique de la moelle et le caractère central ou périphérique de l'anémie. Le nombre de réticulocytes en valeur absolue est seul à avoir une signification.

#### b-Technique :

- Les conditions du prélèvement sont identiques à celles indiquées dans l'hémogramme.
- Mettre dans un tube à hémolyse 3 gouttes de solution de bleu de crésyl et 3 gouttes de sang (si l'hématocrite est bas, mettre 6 gouttes de sang délicatement).
- Mélanger en agitant le tube doucement.
- Boucher le tube avec du coton cardé et le faire incuber 15 à 20 minutes au bain-Marie à 37°C.
- Homogénéiser puis prélever une goutte du mélange et la déposer sur une lame propre pour faire un étalement.
- Faire sécher le frottis en agitant vivement la lame.

- Identifier la lame.
- Lire le frottis au microscope au fort grossissement.

### **c-Interprétation :**

La lecture se fait avec l'objectif à immersion ( $\times 100$ ) : La substance granulo-filamenteuse apparaît en bleu sombre. Il faut dénombrer en moyenne 500 hématies et noter en parallèle le nombre de réticulocytes.

Le pourcentage des réticulocytes est calculé selon la formule suivante :

500 hématies  $\longrightarrow$  n réticulocytes.

100 hématies  $\longrightarrow$  X réticulocytes.

$$X \text{ réticulocytes} = \frac{n \times 100}{500}$$

n : nombre de réticulocytes dénombrés pour 500 globules rouges.

On admet comme valeur normale un nombre de réticulocytes compris entre 20 et 80 G/l pour un taux d'Hb entre 12 et 16 g/dl. [62]

### **2.2.3. Myélogramme :**

#### **a-Principe :**

Le principe de la technique de myélogramme consiste en une étude quantitative et qualitative des cellules médullaires après ponction osseuse et étalement du suc et coloration.

#### **b-Technique :**

##### **Etape de prélèvement :**

- Le patient doit être en décubitus dorsal.
- La ponction est réalisée à l'aide d'un trocart de Mallarmé muni d'un mandrin (Annexe 7).
- Elle se fait chez l'adulte au niveau du manubrium sternal (annexe 8), chez l'enfant au niveau de l'épine iliaque antérosupérieure ou postérosupérieure.
- L'anesthésie locale est inutile car elle n'évite pas la douleur brève provoquée par l'aspiration. Néanmoins, Une analgésie cutanée peut être réalisée.

- Après une large désinfection cutanée, introduire le trocart.
- Traversez perpendiculairement les plans cutanés et la corticale osseuse.
- Retirer le mandrin du trocart et adapter une seringue étanche sèche de 20 ml pour aspirer la moelle osseuse. Cette aspiration doit être brève mais énergique. Elle provoque souvent chez le patient une sensation « d'arrachement ».

L'ensemble trocart-seringue est retiré dès qu'une goutte de suc médullaire apparaît dans la seringue.

- Placer un pansement stérile au niveau du point de ponction.

**Etape de la réalisation des Frottis :**

- Le suc médullaire coagule vite et les étalements doivent être réalisés rapidement sur des lames propres selon des modalités identiques à celles des frottis sanguins périphériques.
- Les lames sont alors séchées à l'air puis identifiées.
- Il est souhaitable de garder quelques lames non colorées pour exécuter des techniques complémentaires (Coloration de Perls).

**Etape de Coloration :**

- Les frottis de moelle sont habituellement colorés par le May-Grünwald-Giemsa. La technique est identique à celle du frottis de sang périphérique.

**c-Interprétation :**

- **Au faible grossissement** : Apprécier la richesse cellulaire.

Elle est évaluée en croix:

- + Moelle pauvre ou désertique.
- ++ Moelle de richesse moyenne.
- +++ Richesse normale.
- ++++ Moelle très riche.

- Apprécier la présence des mégacaryocytes et leur abondance car ils ne seront pas comptés.

- **Au fort grossissement** : faire une lecture quantitative et qualitative des différentes cellules médullaires, précurseurs des cellules sanguines (annexe 9).

-Le tableau XI montre les variations et les pourcentages moyens des différentes cellules médullaires selon Wintrobe [62].

	VARIATION %	MOYENNE%
<b>Myéloblastes .....</b>	<b>0,3-5</b>	<b>2</b>
<b>Promyélocytes .....</b>	<b>1-8</b>	<b>5</b>
<b>Myélocytes</b>		
<b>Neutrophiles.....</b>	<b>5-19</b>	<b>12</b>
<b>Eosinophiles.....</b>	<b>0,5-3</b>	<b>1,5</b>
<b>Basophiles.....</b>	<b>0-0,5</b>	<b>0,3</b>
<b>Métamyélocytes .....</b>	<b>13-32</b>	<b>22</b>
<b>Polynucléaires</b>		
<b>Neutrophiles.....</b>	<b>7-30</b>	<b>20</b>
<b>Eosinophiles.....</b>	<b>0,5-4</b>	<b>2</b>
<b>Basophiles.....</b>	<b>0-0,7</b>	<b>0,2</b>
<b>Proérythroblastes.....</b>	<b>1-1,8</b>	<b>4</b>
<b>Erythroblastes</b>		
<b>Basophiles</b>		
<b>Polychromatophiles</b>	<b>7-32</b>	<b>18</b>
<b>Acidophiles</b>		
<b>Lymphocytes.....</b>	<b>3-17</b>	<b>10</b>
<b>Plasmocytes.....</b>	<b>0-2</b>	<b>0,4</b>
<b>Monocytes.....</b>	<b>0,5-5</b>	<b>2</b>
<b>Cellules réticulaires.....</b>	<b>0,1-2</b>	<b>0,2</b>
<b>Mégacaryocytes.....</b>	<b>0,03-3</b>	<b>4</b>

**Tableau XI: Variations et répartition des différentes catégories cellulaire de la moelle osseuse [62].**

#### 2.2.4. Coloration de Perls :

C'est une méthode cytochimique réalisée sur des frottis de moelle à l'aide de la coloration au bleu de Prusse. Elle met en évidence la répartition du fer médullaire dans les érythroblastes et les macrophages.

##### a-Principe :

En milieu acide, le fer inorganique forme avec le ferrocyanure de potassium un complexe fortement coloré en bleu vert (bleu de Prusse).

L'hémosidérine est ainsi colorée dans les érythrocytes (sidérocytes) et les érythroblastes (sidéroblastes).

##### b-Technique :

- Fixer les lames du myélogramme en le plongeant dans le méthanol absolu pendant 10 min.
- Laisser sécher à l'air libre pendant 20 min.
- Immerger le myélogramme dans la solution fille de ferrocyanure de potassium préparée extemporanément pendant 30 min. Cette étape a lieu dans l'obscurité.
- Rincer à l'eau de robinet.
- Contre colorer avec l'hématoxyline de Harris filtrée pendant 6-10 min.
- Rincer à l'eau de robinet.
- Laisser sécher à l'air libre.

##### c-Interprétation :

Selon Mollin et Dacie [62], les sidéroblastes sont classés en 3 types :

- Sidéroblastes de type I : 1 à 2 grains dans le cytoplasme des érythroblastes.
- Sidéroblastes de type II : 2 à 5 grains éparpillés dans le cytoplasme.
- Sidéroblastes de type III : plusieurs grains disposés en couronne au tour du noyau.

Les sidéroblastes de type I et II sont des sidéroblastes physiologiques tandis que les sidéroblastes de type III sont pathologiques.

- Apprécier aussi la présence ou l'absence du fer dans les macrophages ou à l'état libre.

### **2.2.5. Biopsie ostéo-médullaire :**

#### **a-Principe :**

Il consiste en une étude histologique du tissu osseux et hématopoïétique après prélèvement d'un fragment de moelle osseuse.

#### **b-Technique :**

##### **Prélèvement :**

- Le patient est mis en décubitus ventral.
- Le prélèvement se déroule toujours dans des conditions d'asepsie stricte et sous anesthésie locale.
- L'instrument utilisé est un trocart à usage unique.
- Le siège de la ponction est le plus souvent la crête iliaque postérieure, au niveau de l'épine iliaque postérosupérieure.
- Après désinfection cutanée et anesthésie locale, une petite ouverture cutanée au bistouri est souvent nécessaire. Le trocart est introduit selon le même trajet que lors de l'anesthésie sur 2 à 3 cm de profondeur.
- Avant de retirer le trocart, la biopsie est détachée par un mouvement circulaire lent puis l'instrument est ressorti progressivement selon un mouvement spiroïdal.
- Le cylindre biopsique est ensuite poussé délicatement hors du trocart. Sa longueur et sa couleur sont appréciées avant de le plonger dans un conservateur liquide en vue de l'étude histologique.
- La zone ponctionnée est désinfectée et recouverte d'un pansement stérile, compressif et occlusif [63].

#### **c-Interprétation :**

- La lecture se fait par un anatomopathologiste.
- La biopsie est surtout utile dans le cas de moelle pauvre et/ou de fibrose médullaire.

### 2.2.6. Cytogénétique conventionnelle :

#### a- Principe :

L'observation et la classification des chromosomes sont effectuées au cours de la métaphase, étape du cycle cellulaire où les chromosomes sont bien individualisés et peuvent être visualisés au microscope. Il est donc nécessaire d'obtenir des cellules en division pour en faire l'analyse.

#### b-Technique:

L'étude du caryotype est réalisée de la manière suivante :

**-Prélèvement :** Le caryotype est fait à partir d'un prélèvement sanguin périphérique recueilli sur tube hépariné, d'un prélèvement de moelle osseuse ou ganglionnaire. Il est immédiatement mis dans un tube stérile contenant un milieu de culture.

**-Mise en culture :** Le milieu de culture contient des antibiotiques et de la phytohémagglutinine qui stimule la prolifération cellulaire.

Plusieurs étapes se succèdent :

**-Blocage des mitoses:** Les mitoses sont bloquées en métaphase par l'utilisation d'un poison du fuseau mitotique telle que la colchicine qui dépolymérise la tubuline du fuseau.

**-Choc hypotonique :** Les cellules sont gonflées par un milieu hypotonique (solution de potassium) ce qui désorganise leur architecture interne et permet la dispersion des chromosomes.

**- Fixation des cellules:** Les cellules sont fixées par un mélange de méthanol et d'acide acétique. Le fixateur provoque la rupture de la membrane cellulaire et l'étalement des chromosomes sur le verre.

**-Dénaturation :** les cellules fixées seront dénaturées et colorées par plusieurs colorants permettant l'apparition des bandes chromosomiques successives, claires et sombres de topographie spécifique sur tous les chromosomes), c'est la technique de banding.

Il existe essentiellement 2 types de dénaturation:

-Enzymatique par la trypsine (bandes G).

-Thermique par la chaleur (bandes R).

Les principales bandes sont :

-**Les bandes Q:** pour quinacrine (nom du colorant qui nécessite l'observation en fluorescence).

- **Les bandes G:** après l'action de la trypsine et une contre coloration au Giemsa .

-**Les bandes R:** après dénaturation à la chaleur et contre coloration au Giemsa.

-**Les bandes C** pour centromère après coloration au sulfate de baryum qui marque les régions péricentromériques et la partie distale du chromosome Y.

-**Les bandes T:** après coloration des régions télomériques des chromosomes.

-**NOR:** colorations des satellites (régions du génome contenant les gènes qui codent pour les ribosomes) par le nitrate d'argent ou organisateur nucléolaires.

**c-Interprétation :**

Les métaphases observées au microscope optique sont photographiées. Les chromosomes sont découpés et classés selon la nomenclature internationale. Le résultat de classement constitue le caryotype (Voir figure 9) [64].

**2.2.7. Autres examens à visée diagnostique :**

**Dosage de la ferritine:**

**a-Principe :**

-Le dosage de la ferritine se fait par la chimiluminescence.

-La chimiluminescence est un dosage immunologique microparticulaire réalisé sur un automate de biochimie.

**b-Interprétation :**

Les valeurs de la ferritine varient en fonction de l'âge et du sexe :

-Pour l'homme le taux normal est compris entre 38 et 457 ng /ml

-Pour la femme, il est compris entre 7,7 et 73 ng /ml

-Après la ménopause, le taux de ferritine est compris entre 14 et 165 ng /ml [65].

### **2.2.8. Recueil des données et analyse statistique :**

Le recueil des données a été fait sur des fiches uniformisées préétablies, de manière passive en étudiant les dossiers des malades, les registres de myélogramme et les renseignements clinico-biologiques reçues avec les frottis de moelle osseuse (Annexe 10).

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel IBM SPSS 17 et les graphes sont tracés par le logiciel Microsoft Office Excel 2007.

Les variables qualitatives sont représentées en termes d'effectif et/ou pourcentage, les variables quantitatives en termes de moyenne, d'écart type.

L'incidence d'une maladie est une évaluation statistique du risque, pour une personne ou une catégorie de personnes, de développer cette maladie [66].

Nous avons calculé le taux d'incidence (I) en rapportant le nombre de nouveaux cas (N) de SMD à l'effectif de la population pendant une période de un an. Elle est exprimée par 100000habitants/an avec un intervalle de confiance à 95%.

$$I = N / P.A \times 100000.$$

## II. RESULTATS:

### 1. Résultats épidémiologiques :

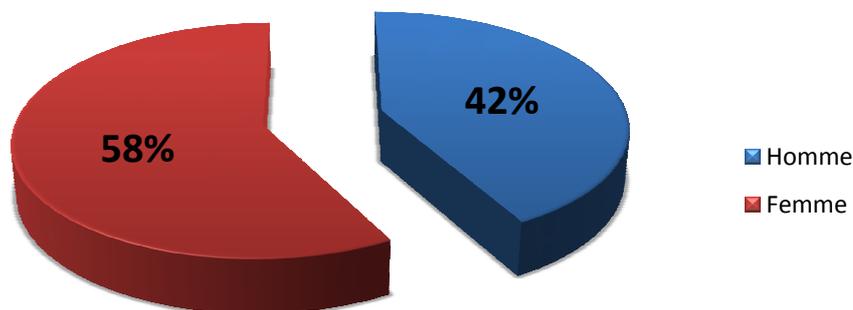
#### 1.1. Fréquence globale de la maladie :

Le nombre total de cas répertoriés durant de notre étude est de 148, avec une fréquence moyenne annuelle des SMD de 28 cas.

#### 1.2. Fréquence des SMD par rapport aux hémopathies malignes :

Selon les statistiques du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen, environ 677 hémopathies malignes sont répertoriées pendant une période de 6 ans. Nous nous sommes basées sur ces chiffres pour calculer la fréquence des SMD, elle est de 0,25 soit 25 cas de SMD pour 100 cas d'hémopathies malignes.

#### 1.3. Répartition selon le sexe :



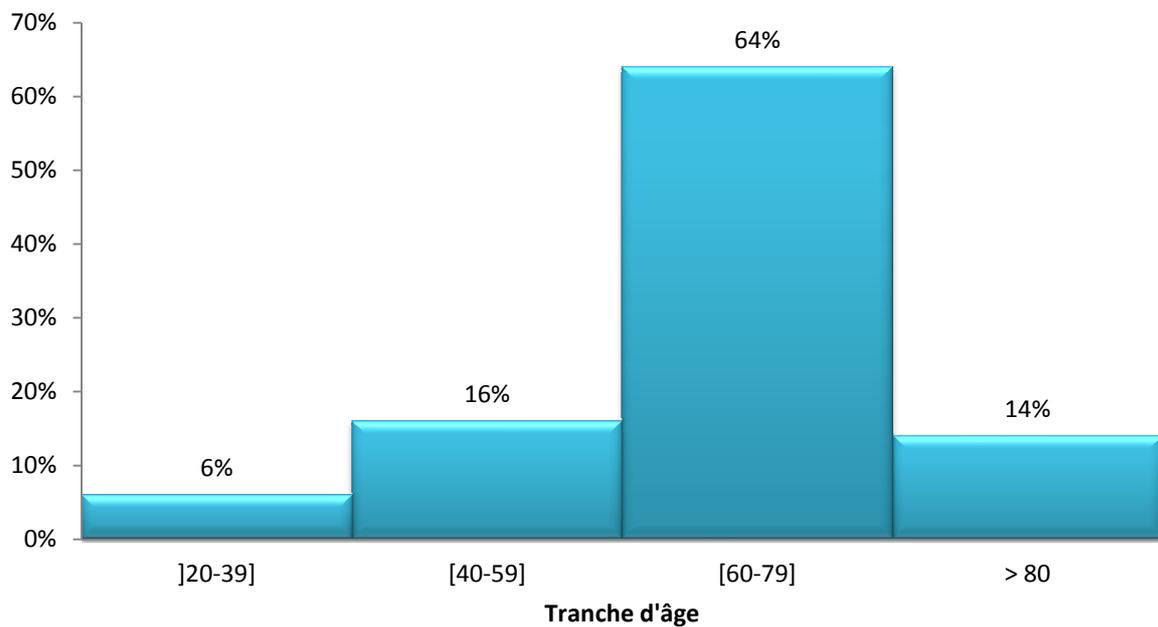
**Figure 10 : Répartition de la population selon le sexe.**

Nous constatons que notre population de patients est à prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,7.

#### 1.4. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de notre population est de  $67,75 \pm 13,83$  ans, avec des extrêmes allant de 22 à 98 ans, une médiane de 69 ans et un mode de 74 ans.

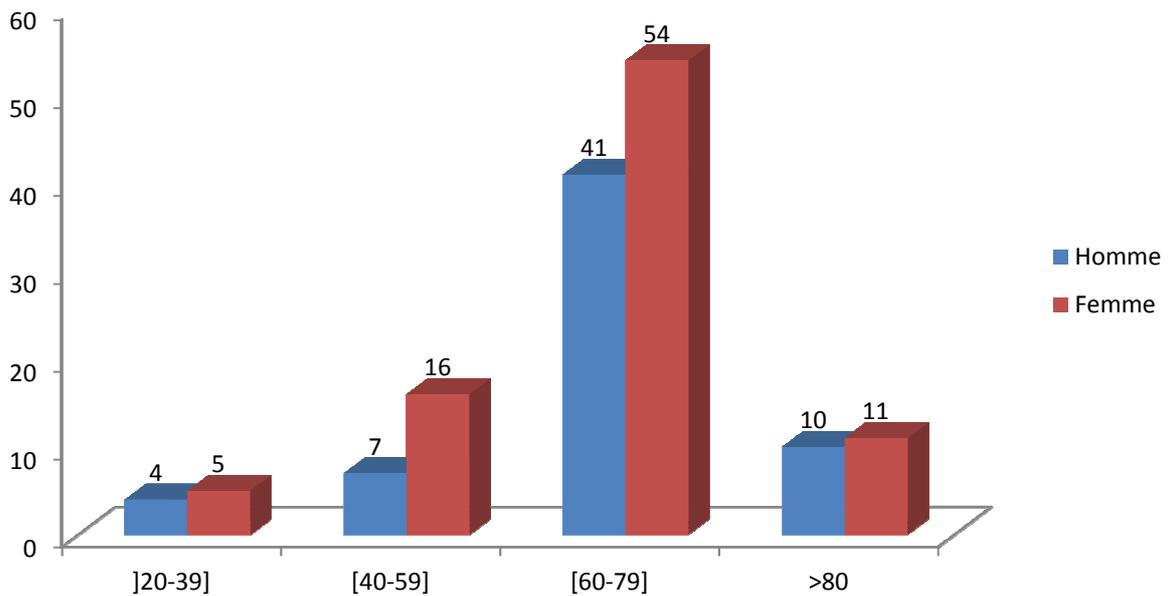
Les moyennes d'âges chez les hommes et chez les femmes sont équivalentes. Elles sont de  $68,76 \pm 13,71$  chez les hommes et de  $67,02 \pm 13,93$  ans chez les femmes. Elles ne sont pas significativement différente ( $p=0,91$ ).



**Figure 11 : Répartition selon l'âge.**

-D'après les résultats du graphe ci-dessus, les SMD touchent préférentiellement le sujet âgé entre 60 et 79 ans, néanmoins nous constatons que les sujets jeunes de moins de 40 ans peuvent être touchés. Notons ici que le plus jeune patient de notre série est âgé de 22 ans, et à l'inverse l'atteinte du vieillard de plus de 80 ans n'est pas négligeable.

### 1.5. Répartition selon l'âge et le sexe :



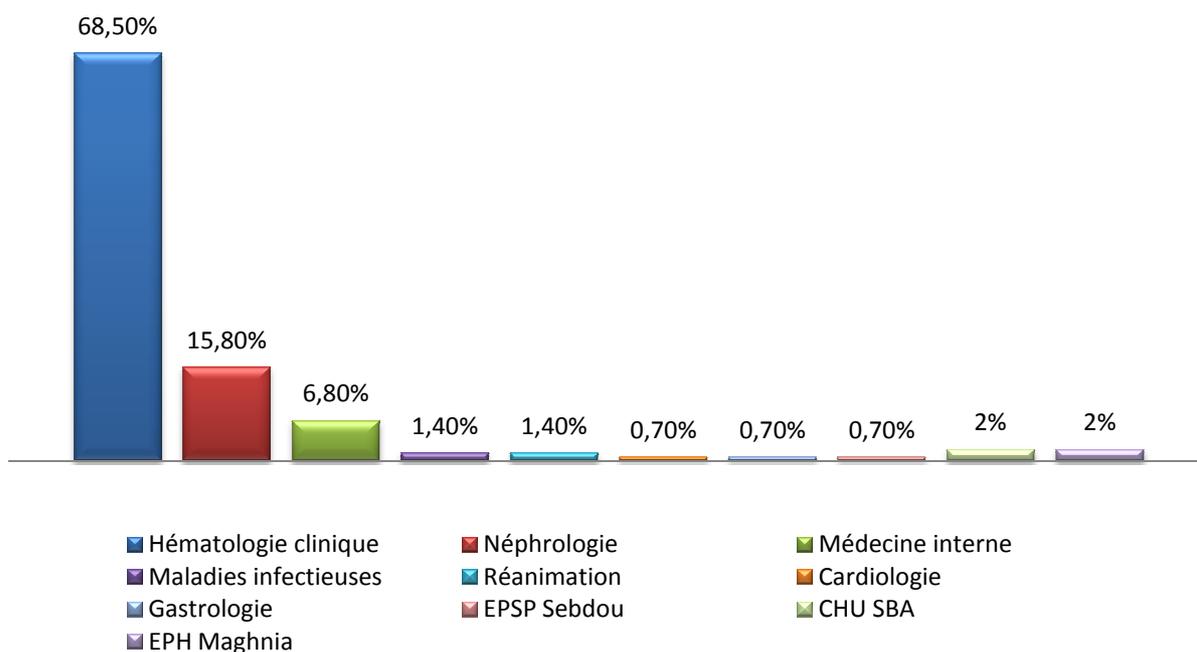
**Figure 12 : Répartition en fonction du sexe et de l'âge.**

Dans plus de 80% des cas, nous notons une prédominance féminine des SMD, néanmoins dans les âges extrêmes, la répartition de l'affection est équivalente entre les 2 sexes.

### 1.6. Répartition selon les facteurs étiologiques :

Dans notre série de patients, 3 d'entre eux, ce qui représente 2% ont un SMD secondaire à un traitement par chimiothérapie anticancéreuse et 145 patients (98%) ont un SMD primaire pour lequel aucun facteur causal n'a été retrouvé.

### 1.7. Répartition selon le service de recrutement :



**Figure 13 : Répartition selon le service d'hospitalisation.**

EPSP : Etablissement Publique de Santé de Proximité ; EPH : Etablissement Publique Hospitalier ; CHU SBA : Centre Hospitalo-universitaire de Sidi Belabbès.

Plus des 2/3 de nos patients soit 68,5% sont recrutés à partir du service d'hématologie clinique de notre CHU, suivi du service de néphrologie avec 15,8% et du service de médecine interne avec 6,8% des patients.

Le recrutement par les autres services hospitaliers ainsi que par les structures extra-hospitalières est minoritaire.

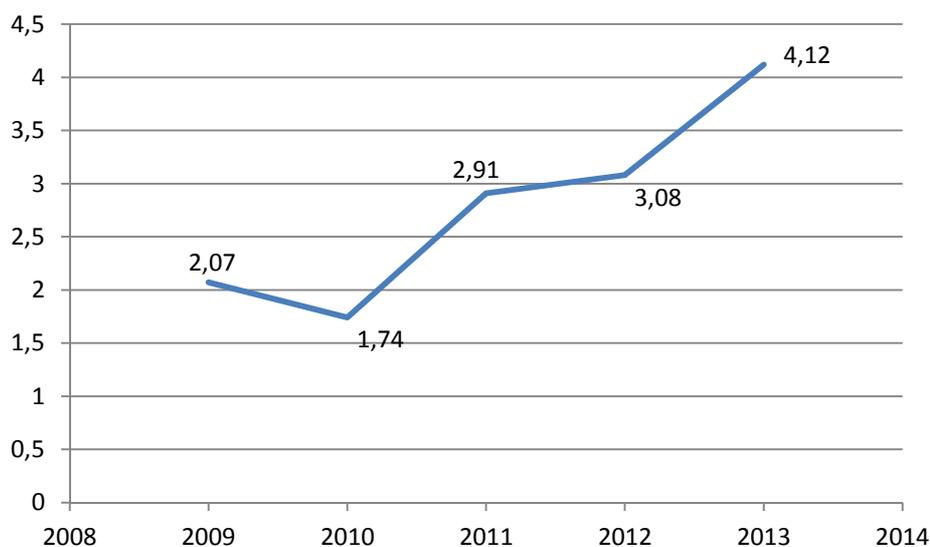
### 1.8. Incidence de la maladie :

Le calcul de l'incidence a été fait d'une part par rapport à l'ensemble de la population de Tlemcen qui représentent 991626 habitants et d'autre part pour la population adulte âgée de 20 à 80 ans et plus, qui représentent 658326 habitants.

L'incidence moyenne annuelle de SMD retrouvée dans la population de Tlemcen est de  $2,8 \pm 0,45$  par 100000 habitants /an (IC 95%).

L'incidence ajustée à la tranche d'âge de plus de 20 ans est estimée à  $4,2 \pm 0,68$  (IC 95%).

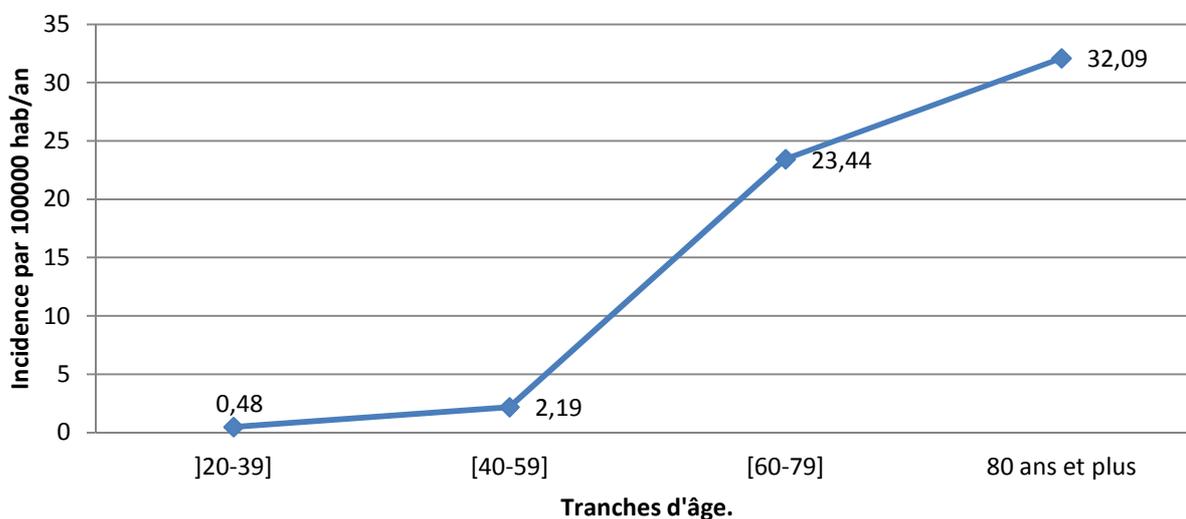
### 1.9. Evolution de l'incidence annuelle :



**Figure 14 : Evolution de l'incidence annuelle.**

Durant notre période d'étude, nous avons constaté une recrudescence croissante du nombre de cas avec des taux d'incidence allant de  $1,74 \pm 0,83$  jusqu'à  $4,12 \pm 1,24$ .

➤ En fonction de l'âge :



**Figure 15 : Variation du taux d'incidence en fonction de l'âge.**

Le taux moyen annuel d'incidence de SMD augmente avec l'âge.

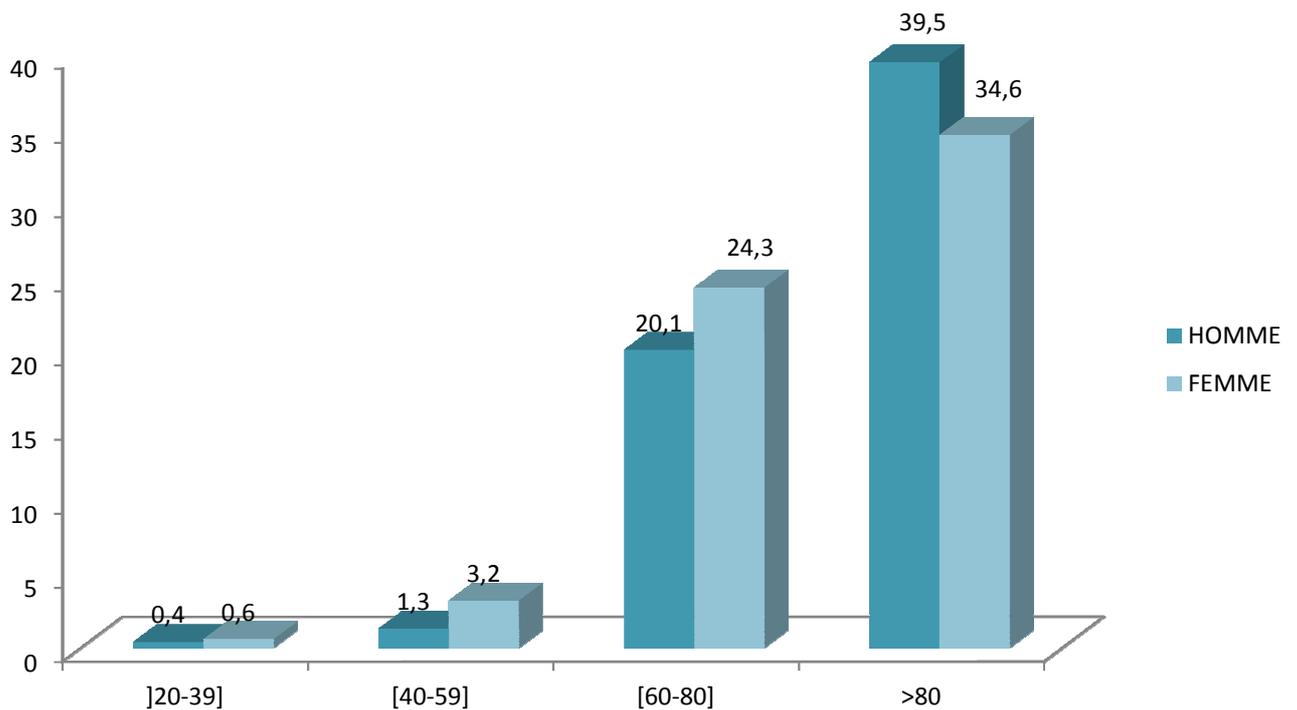
- Pour la tranche d'âge comprise entre 20 et 39ans, il est de  $0,48 \pm 0,31$  cas/100000hab/an (IC 95%).

- Pour la tranche d'âge comprise entre 40 et 59 ans, il est de  $2,19 \pm 0,87$  cas/100000hab/an (IC 95%).

- Pour la tranche d'âge comprise entre 60 et 79 ans, il est de  $23,44 \pm 4,5$  cas/100000hab/an (IC 95%).

- Pour la tranche d'âge de 80 ans et plus, il est de  $32,09 \pm 12,5$  cas/ 100000hab/an (IC 95%).

➤ En fonction du sexe :

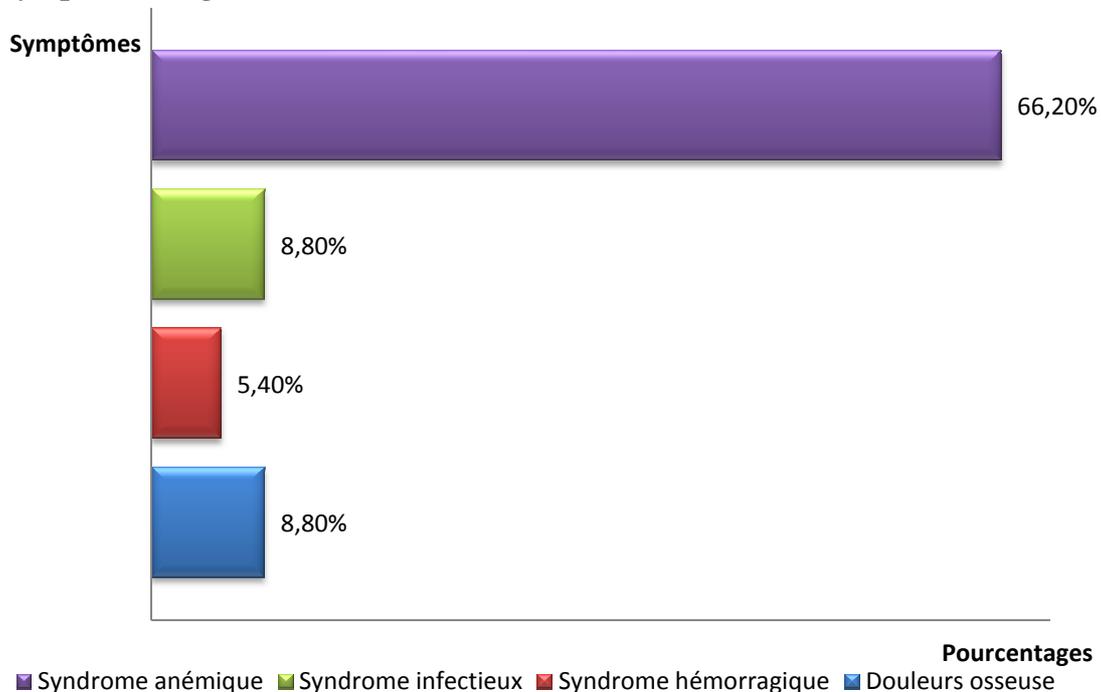


**Figure 16 : Evolution du taux d'incidence en fonction de l'âge et du sexe.**

L'incidence chez les femmes en fonction de l'âge est supérieure à celle des hommes dans les 3 premières tranches d'âge, tandis qu'elle est plus élevée chez les hommes plus âgés (80 ans et plus).

## 2. Résultats cliniques :

### 2.1. Symptomatoologie :



**Figure 17 : Manifestations cliniques.**

La symptomatologie présentée par nos patients est dominée par le syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse, d'asthénie, de vertiges et de dyspnée d'effort.

Le syndrome infectieux se manifestant principalement par les infections à type de bronchites à répétition et de candidoses vient en seconde position suivi des douleurs osseuses. Celles-ci sont faites d'arthralgies, de lombalgies, de douleurs rachidiennes ou encore de douleurs osseuses diffuses.

Enfin le syndrome hémorragique constitué d'ecchymose et de métrorragies, reste le moins fréquent.

## 2.2. Comorbidités :

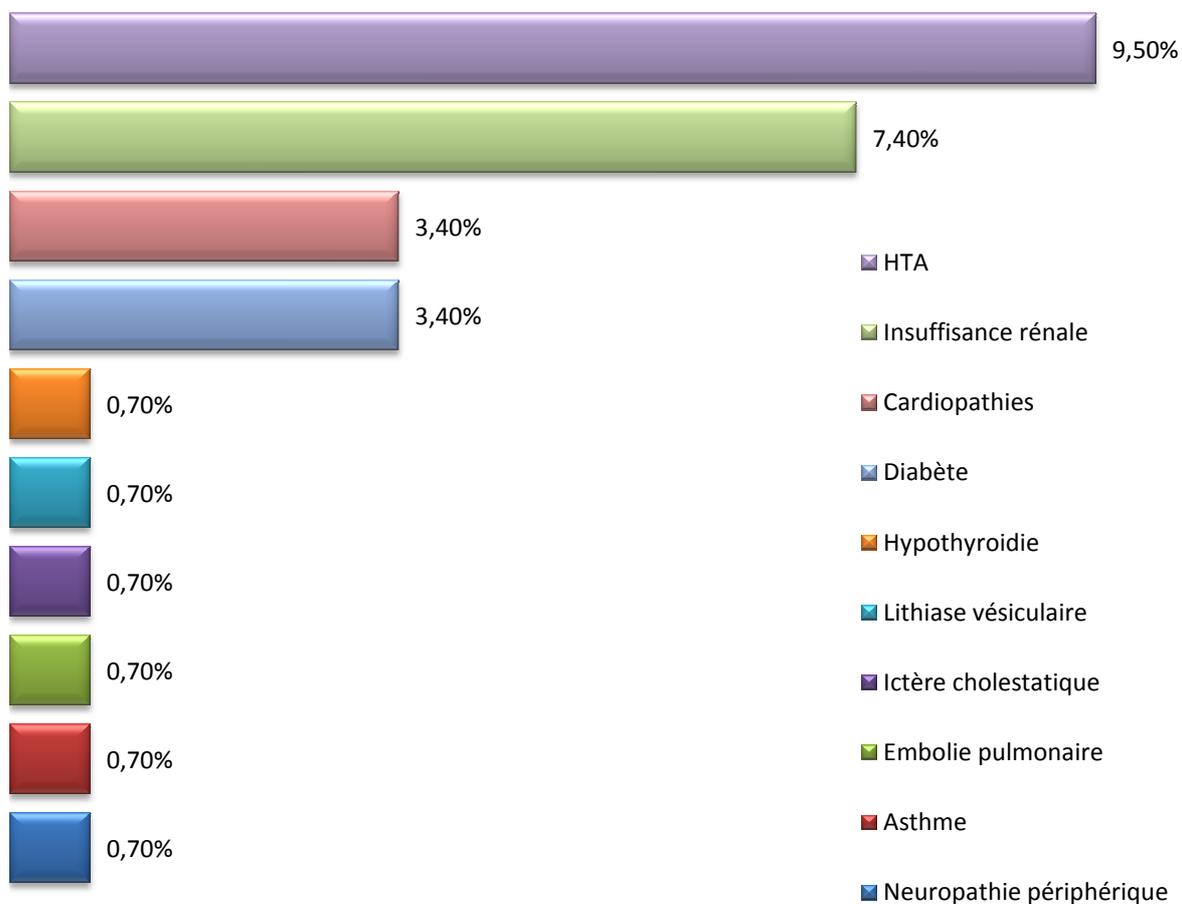


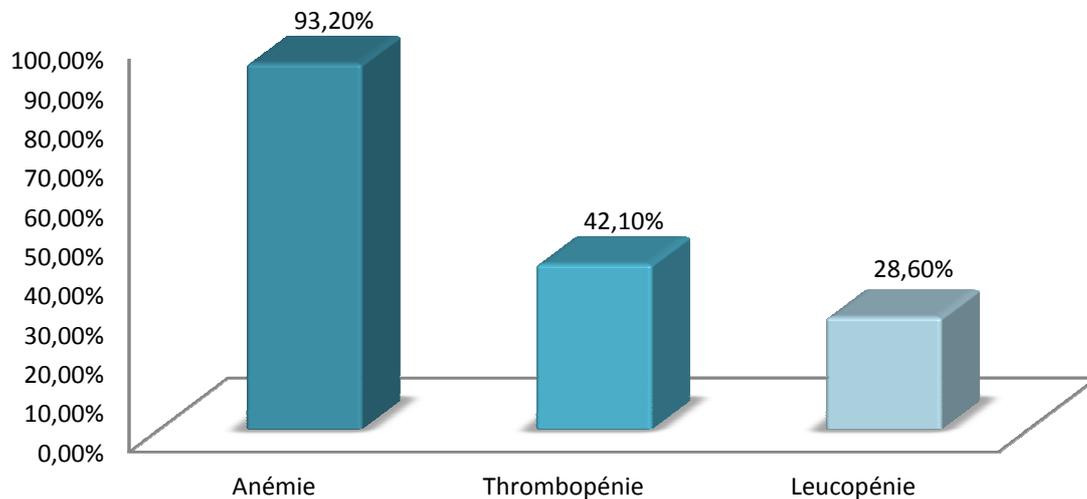
Figure 18 : Maladies associées.

Nous constatons chez ce type de patients des polyopathologies allant de l'HTA au diabète, en passant par l'insuffisance rénale, les cardiopathies et d'autres maladies comme l'hypothyroïdie, l'embolie pulmonaire, l'ictère cholestatique ou encore l'asthme.

### 3. Résultats biologiques :

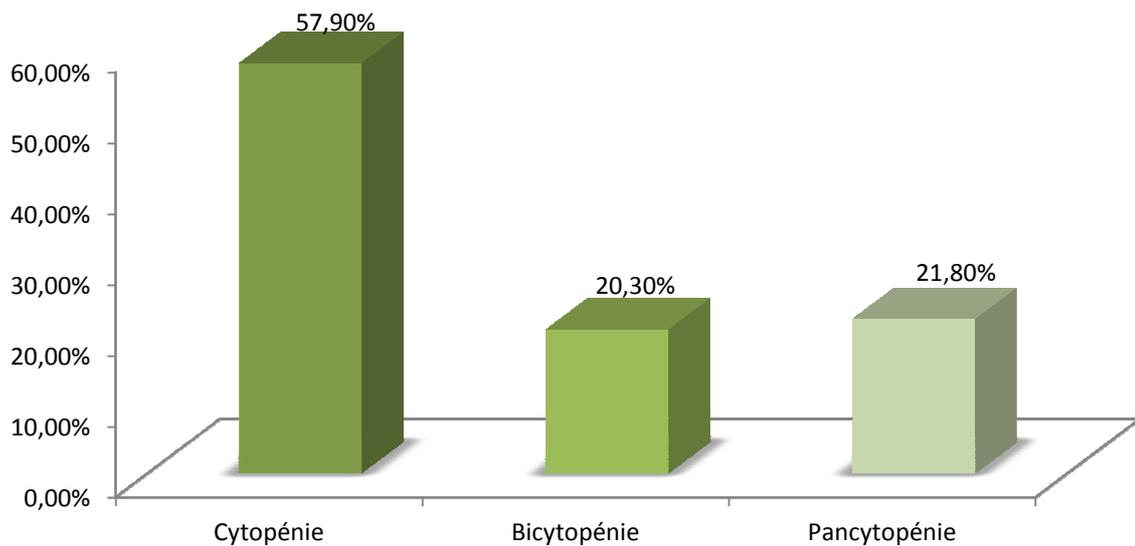
#### 3.1. Hémogramme :

##### Résultats de l'hémogramme :



**Figure 19: Résultats de l'hémogramme.**

Dans notre série, l'anémie est présente dans la grande majorité des cas suivie de la thrombopénie et enfin de la leucopénie qui est beaucoup moins fréquente.



**Figure 20 : Répartition des cas selon le nombre de cytopénies.**

L'anémie isolée est présente dans plus de la moitié des cas. Ailleurs, il s'agit tantôt d'une bicytopenie faite d'anémie et de thrombopénie ou d'anémie et de leucopénie, tantôt d'une pancytopenie avec atteinte des 3 lignées sanguines. Plus rarement, l'atteinte isolée des plaquettes a été observée (4,4%). L'atteinte des leucocytes quant à elle, n'a été observée qu'en association avec les autres cytopénies.

### 3.1.1. Caractéristiques de l'anémie :

#### 3.1.1.1. Selon l'intensité :

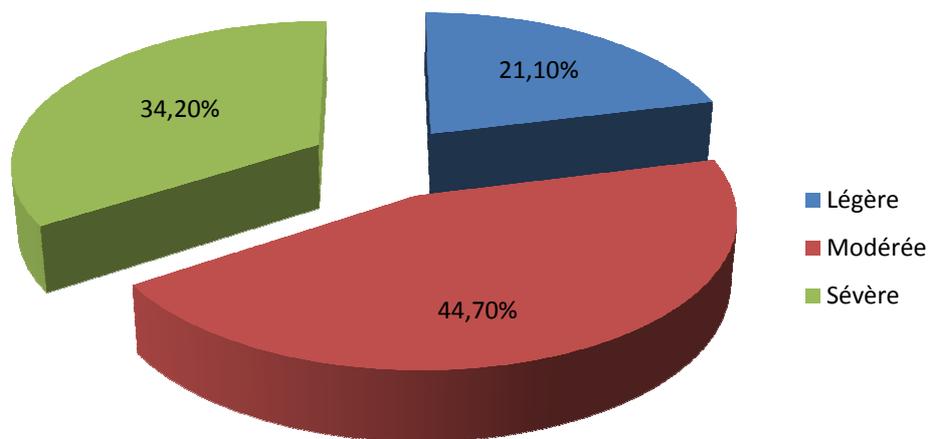


Figure 21 : Répartition selon l'intensité de l'anémie.

Nous avons classé l'intensité de l'anémie en fonction du taux de l'hémoglobine.

-Pour un taux compris entre 10 et 12g/dl, l'anémie est légère.

-Pour un taux compris entre 7 et 10g/dl, l'anémie est modérée.

-Pour un taux inférieur à 7g/dl, l'anémie est sévère.

Nous retrouvons chez nos malades une prédominance de l'anémie modérée. Néanmoins, nous avons noté que plus de 1/3 des patients présentent une anémie sévère et seulement 21% présentent une légère anémie.

Le taux moyen d'hémoglobine est de  $8,34 \pm 2$  g/dl avec des extrêmes allant de 3 à 11,9 g/dl, une médiane de 9g/dl et un mode de 7g/dl.

### 3.1.1.2. Selon les indices hématimétriques :

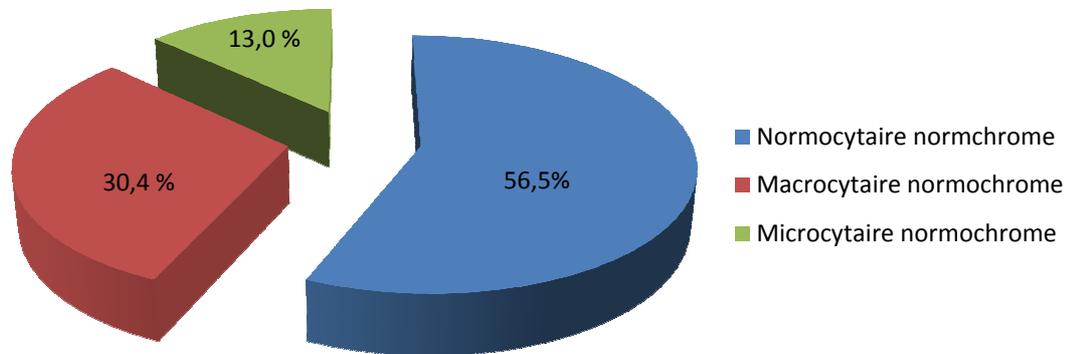


Figure 22 : Répartition selon les indices hématimétriques de l'anémie.

Nous constatons dans notre série que plus de la moitié des patients présentent une anémie normocytaire normochrome. Dans 30% des cas, il s'agit d'une anémie macrocytaire normochrome et dans 13% celle-ci est microcytaire normochrome.

### 3.2. Myélogramme :

#### 3.2.1. Richesse médullaire :

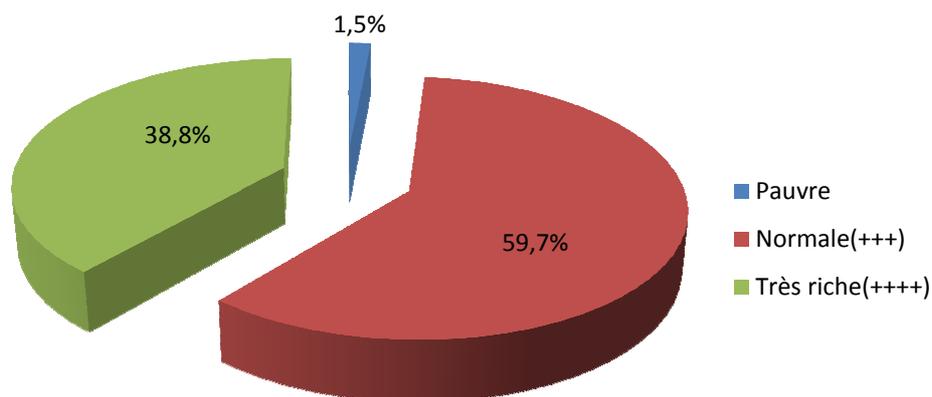
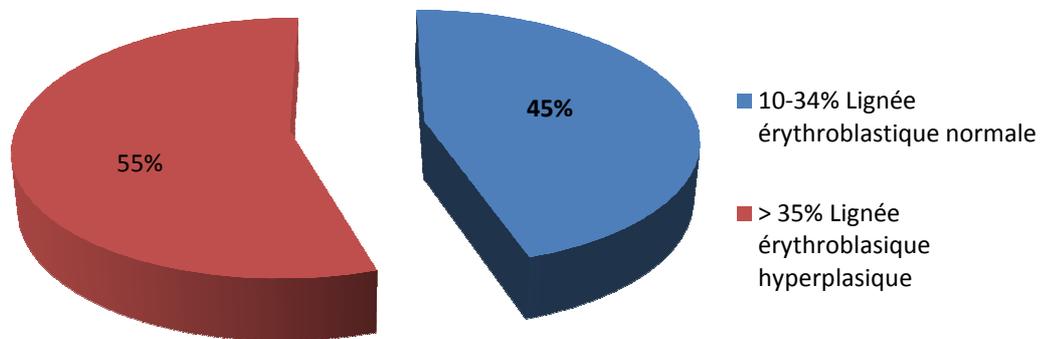


Figure 23: Résultats de la richesse médullaire.

En ce qui concerne les myélogrammes de nos patients, la richesse médullaire est souvent normale voire subnormale. Très peu de moelles pauvres ont été notées.

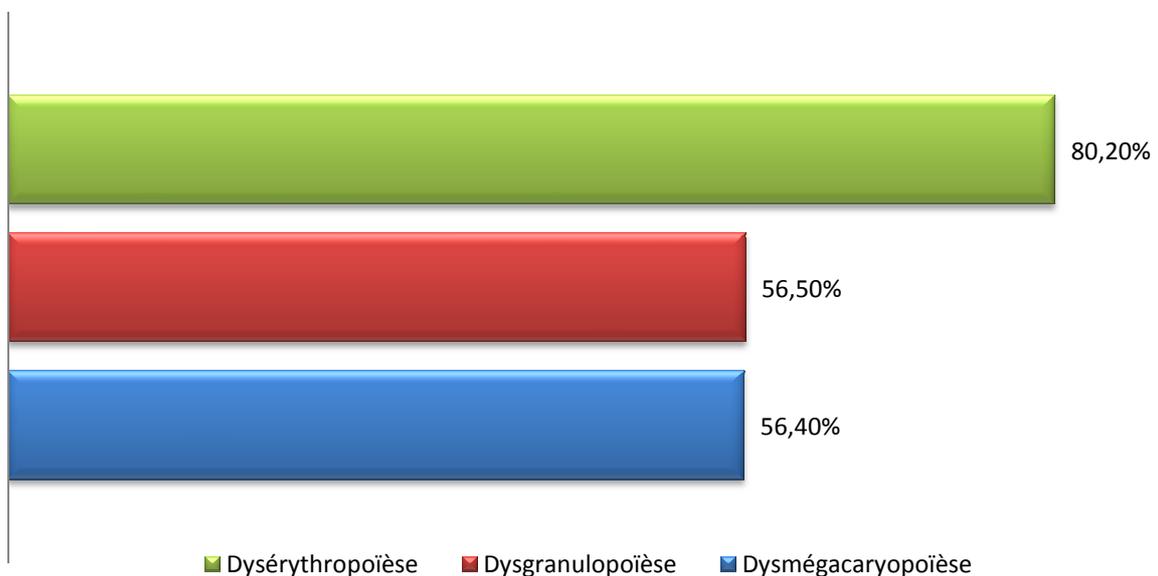
### 3.2.2. Lignée érythroblastique :



**Figure 24 : Evaluation de la lignée érythroblastique.**

Nous constatons que la lignée érythroblastique est hyperplasique dans plus de la moitié des cas. En revanche un pourcentage non négligeable de lignée érythroblastique normale à été noté.

### 3.2.3. Type de lignée dysplasique :



**Figure 25 : Répartition selon le type de dysmyélopoïèse.**

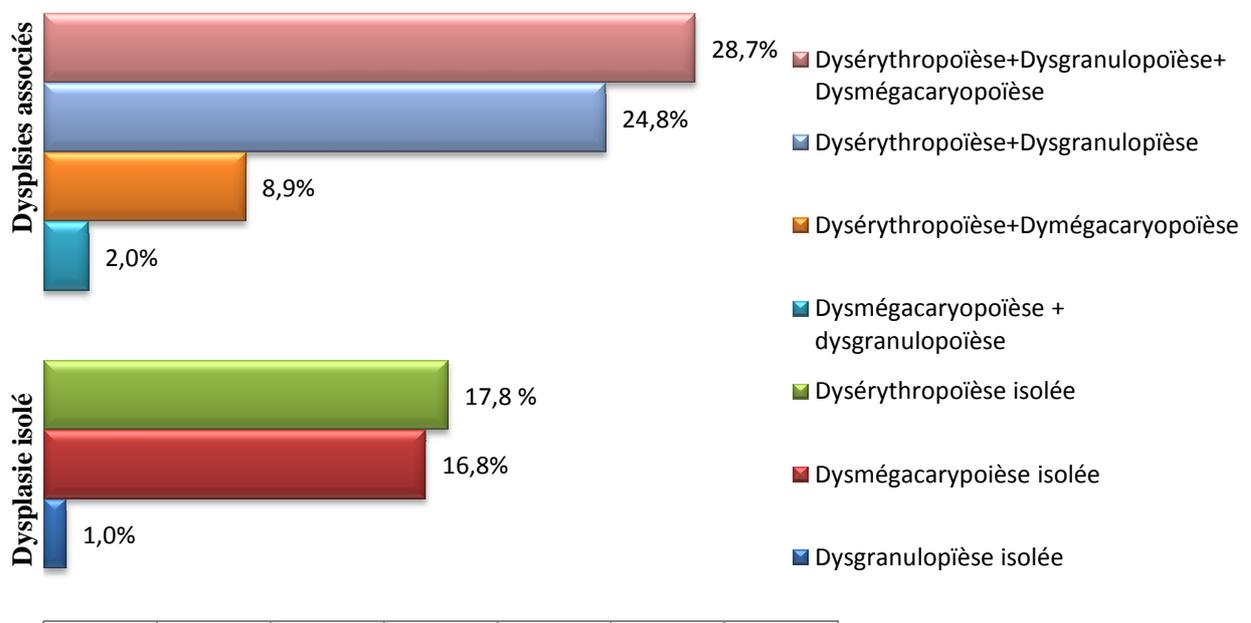
La dysplasie dominante et qui se voit chez plus des  $\frac{3}{4}$  de nos patients est la dysérythropoïèse. Elle est faite d'aspect mégaloblastique des EB, d'anomalies de mitoses, d'asynchronisme de

maturation nucléo-cytoplasmique, de corps de Jolly, de ponts inter-érythroblastes, d'EB dystrophiques et d'EB avec un cytoplasme feuilleté.

Elle est suivie par la dysgranulopoïèse, faite principalement d'hyposégmentation des PNN de type pseudo-pelger, d'hypogranulation de la lignée granuleuse, de persistance de la basophilie dans les précurseurs granuleux, de gigantisme cellulaire.

La dysmégacaryopoïèse est aussi présente avec la même fréquence que la dysgranulopoïèse. Elle est faite de micromégacaryocytes et de mégacaryocyte monolobé.

### 3.2.4. Répartition selon le nombre de lignées dysplasiques :

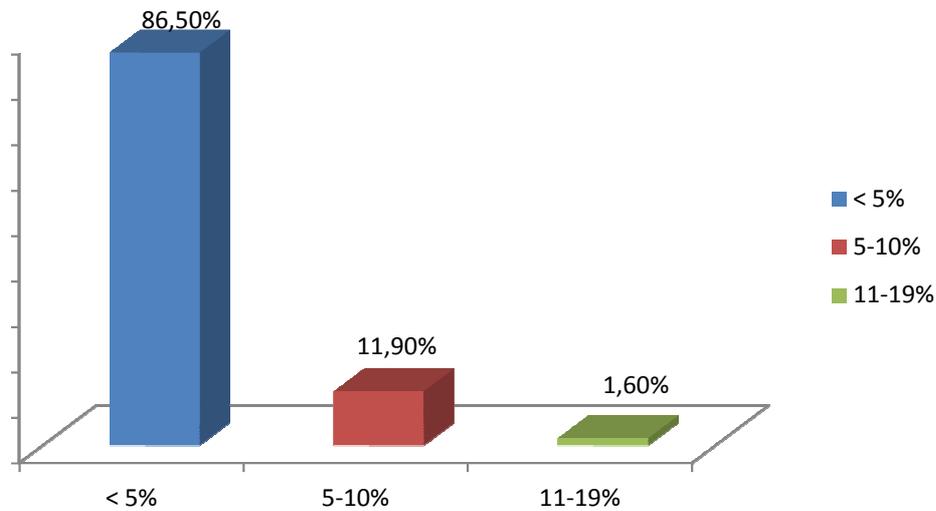


**Figure 26 : Répartition selon le nombre de lignées dysplasiques.**

Les résultats du myélogramme de notre population de malades montrent des signes de dysmyélopoïèse tantôt limitée à une lignée, tantôt associés à deux voire trois lignées.

L'atteinte conjointe des trois lignées médullaires est la plus fréquente, suivie par l'association dysérythropoïèse dysgranulopoïèse qui est observée dans 25% des cas. En revanche, la dysplasie unilignée intéressant la lignée érythroblastique et mégacaryocytaire se voit pratiquement avec la même fréquence. Enfin, l'anomalie qualitative isolée de la lignée granuleuse est la plus rarement observée.

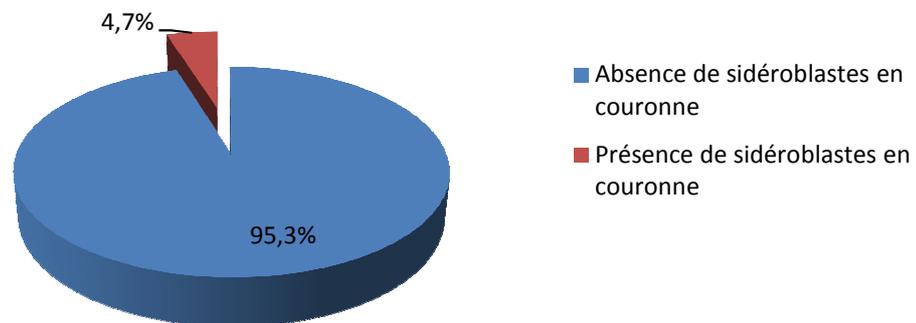
### 3.2.5. Taux des blastes médullaires :



**Figure 27 : Répartition selon le taux de blastes.**

La majorité de nos patients présentent un taux de blastes médullaires inférieur à 5%. Seulement 13% présentent un taux de blastes entre 5 et 19%.

### 3.3. Coloration de Perls:

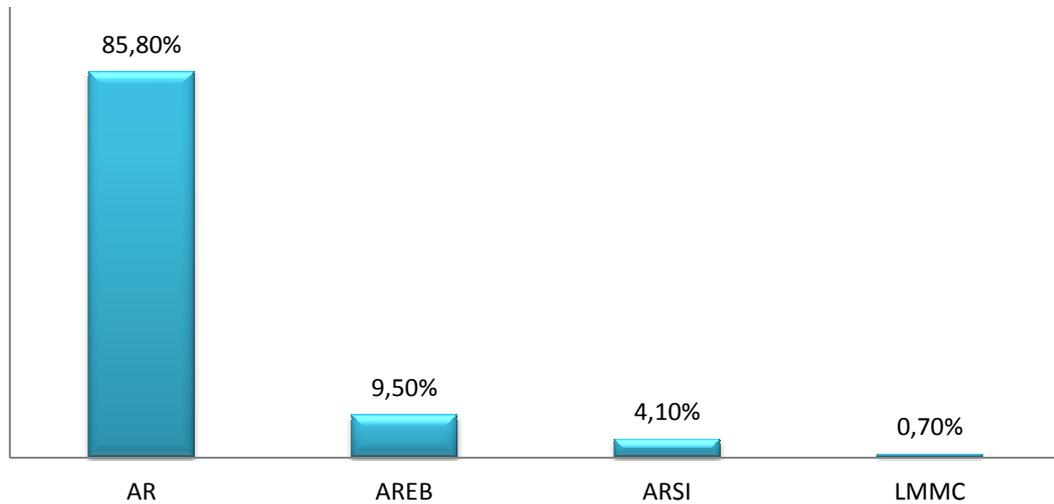


**Figure28 : Résultats de la coloration de Perls.**

La coloration de Perls a été réalisée chez 129 patients seulement, parmi lesquels 4,7% présentent une coloration positive caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne à un taux dépassant 15% parmi les érythroblastes.

#### 4. Classification :

##### 4.1. Classification FAB :



**Figure 29 : Classification FAB.**

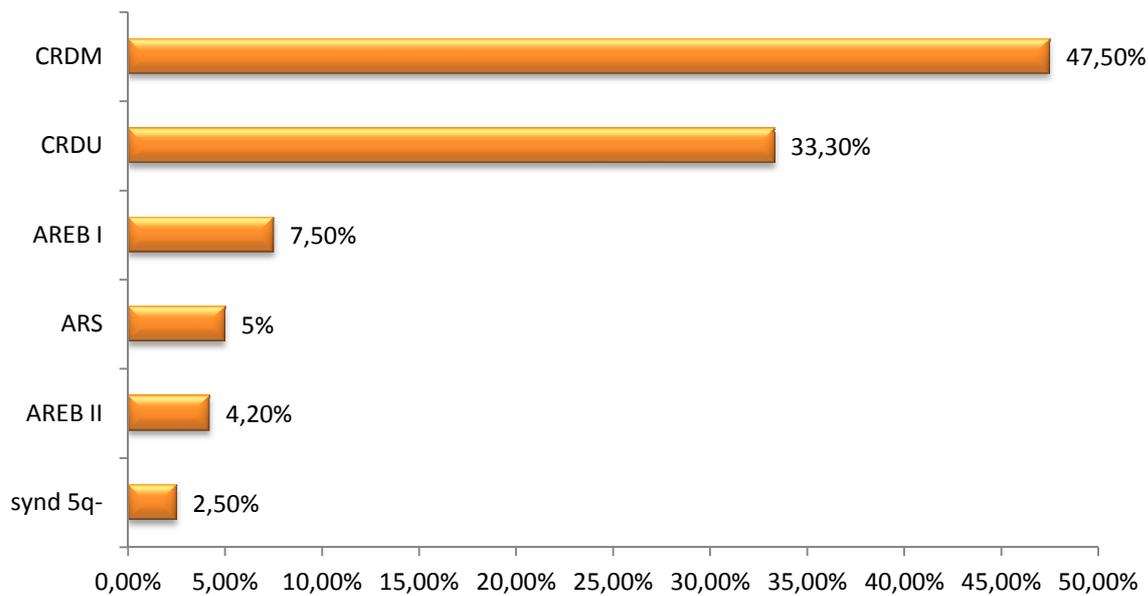
AR : Anémie Réfractaire ; AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes ;

ARSI : Anémie Réfractaire Sidéroblastique Idiopathique ; LMMC : Leucémie Myélomonocytaire Chronique.

A partir des résultats des myélogrammes associés à ceux des colorations de perls, nous avons classés nos patients selon la classification FAB.

Celle-ci a permis d'identifier 4 classes dont la plus représentée est l'anémie réfractaire avec une fréquence de 85,8 %, suivi de l'AREB puis de l'ARSI.

#### 4.2. Classification OMS :



**Figure 30 : Classification OMS.**

CRDM : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée; CRDU : Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Unilignée; AREB I : Anémie Réfractaire avec excès de blaste de classe I ; ARS : Anémie Réfractaire Sidéroblastique ; AREBII : Anémie Réfractaire avec excès de blaste de classe ; Synd 5q- : Syndrome 5q-.

Bien que les données cytologiques manquent le plus souvent, la classification OMS a été réalisée chez 120 patients, en tenant en compte uniquement des données cytologiques.

La cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM) est majoritaire avec un pourcentage proche de 48%. On distingue une ou plusieurs cytopénie(s) associée(s) à une dysplasie importante de 2 ou 3 lignées dans la moelle.

La cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU) représente environ 33%. Elle est suivie des AREB incluant les deux sous-types: AREB I et AREB II.

Etant donné l'absence de données cytogénétiques pour la très grande majorité des patients, il ne nous a pas été possible de diagnostiquer le syndrome 5q- avec certitude. Toutefois, quelques patients présentaient un tableau biologique évocateur du syndrome 5q-, caractérisé le plus souvent par une anémie macrocytaire arégénérative, une thrombocytose et une dysmégacaryopoïèse faite de MGK monolobé. Les patients de cette classe représentent 2,5%.

En ce qui concerne la classe des SMD inclassables, leur diagnostic n'était pas retenu à défaut du caryotype.

### 5. Score de Bournemouth modifié :

Nous avons essayé de calculer le score de Bournemouth dans un but d'évaluer approximativement le pronostic de notre population bien que la durée de l'étude soit courte.

Ce score ne prend en compte que les données de l'hémogramme et celles du myélogramme (voir le tableau VI).

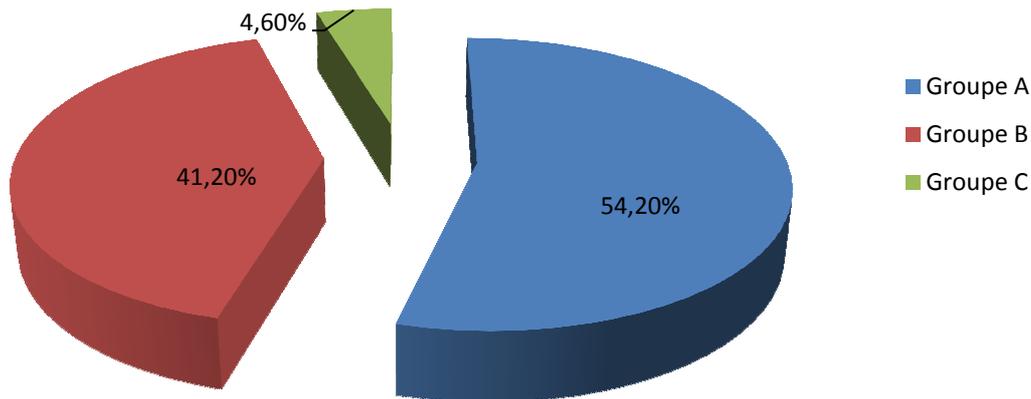


Figure 32: Score de Bournemouth modifié.

Il a été appliqué chez 131 patients. Les résultats étaient comme suite :

- Six patients avaient un score de 0.
- Soixante cinq patients avaient un score de 1.
- Trente six patients avaient un score de 2.
- Dix huit patients avaient un score de 3.
- Six patients avaient un score de 4.

Au total, 71 patients présentaient un SMD de stade A (Score 0 et 1), 52 patients un SMD de stade B (Score 2 et 3) et 6 patients un SMD de stade C (Score 4).

Parmi les 71 patients du stade A, 4 étaient décédés avec une moyenne de survie de 28 mois et 2 patients étaient encore en vie. Le reste des patients sont considérés perdus de vue car il nous a été impossible de les joindre.

Parmi les 52 patients du stade B, 3 étaient décédés avec une moyenne de survie de survie de 12 mois et 4 patients étaient encore en vie. Les décès dans ces deux premières catégories sont secondaires principalement aux conséquences de la cytopénie.

Parmi les 6 patients du stade C, 1 seul était décédé après 2 mois de survie suite à une transformation en LAM.

### III. Discussion :

#### 1. Résultats épidémiologiques :

##### 1.1. Fréquence globale de la maladie :

La fréquence moyenne des SMD dans notre série est de 28 cas par an. Cette valeur est identique à celle retrouvée par Belakehal et al [11]. Par contre, elle est supérieure à celles rapportées dans les séries nationales de Bouali et al [67] et de Guezlane et al [68] qui sont respectivement de 7 et 8. Toutefois, notre fréquence malgré qu'elle soit importante reste très basse par rapport aux séries Européennes [69, 70]. Ceci pourrait être expliqué par le mode de recrutement principalement par le biais du service d'hématologie clinique et la négligence des cas par le biais des autres services.

##### 1.2. Fréquence des SMD par rapport aux hémopathies malignes :

Selon nos résultats, les SMD occupent une place importante parmi les hémopathies malignes, avec une fréquence de 25%. Cette valeur étant trop éloignée de celles rapportées dans la littérature.

L'étude épidémiologique multicentrique le projet HAEMACARE [71] a répertorié tous les cas d'hémopathies de 2000 à 2002, à partir de 44 registres européens de cancer. Cette étude trouve une fréquence des SMD par rapport aux hémopathies malignes myéloïdes de 19% et par rapport à toutes les hémopathies malignes de 5% seulement.

Une autre étude épidémiologique, en Basse-Normandie en France [69], a aussi répertorié les cas d'hémopathies malignes à partir du registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie sur une période de 7 ans de 1997 à 2004. Celle-ci a trouvé une fréquence de SMD de 13% parmi les hémopathies malignes. La différence entre la période de notre étude (2009-2014) et la période pendant laquelle ont été répertoriés les hémopathies malignes au CHU (2005-2010), le nombre réduit de la population de Tlemcen, la durée courte de l'étude, et par conséquent, la taille restreinte de la population étudiée sont des arguments en faveur de la divergence de nos résultats comparés aux travaux suscités.

##### 1.3. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, nous trouvons une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,7.

Plusieurs études retrouvent des résultats controversés. A titre d'exemple, les résultats de l'étude nationale de Bouali et al [71] entre 1998 et 2003 et celle de Guezlane et al, entre 1995

et 2006 [68] concordent avec les notre. Il en est de même pour l'étude de Lorand et al en 2006 [72]. Les sex-ratios respectifs étaient 0,9, 0,86 et 0,93.

Par contre, l'étude nationale de Belakehal et al [11] entre 1995 et 2005, de Baiza et al au Maroc [73] entre 2008 et 2010 et celle de Benamor et al en Tunisie [74] entre 1996 et 2005 retrouvent une prédominance masculine franche. Les sex-ratios respectifs étaient 1,08, 1,31 et 1,2.

#### **1.4. Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen de notre population est de  $67,75 \pm 13,83$  ans avec des extrêmes allant de 22 à 98 ans. Nos résultats concernant l'âge se rapprochent de ceux d'une série d'étude réalisée en Algérie [11] avec un âge moyen de 65 et d'une autre série faite en Tunisie [75] avec un âge moyen de 70,5ans.

D'autres études ont été réalisées au Sénégal et au Pakistan [76,77] et ont révélé un âge moyen plus jeune, de 48,31ans et de 46,21 ans.

Par contre des études faites en Allemagne [78] et en Autriche [79], retrouvent un âge plus avancé de la maladie avec des âges moyens de 72 et de 73 ans probablement en raison de l'importance de la population âgée dans ces pays.

Par ailleurs, la maladie se manifeste à un âge identique que ce soit chez les hommes ou chez les femmes avec des moyennes d'âge respectives de  $68,76 \pm 13,71$  et  $67,02 \pm 13,93$  ans. Ce qui contraste avec la série nationale de Bouali [67], et les séries de Samba au Sénégal [76] et de BIBI [80] en Tunisie.

La tranche d'âge majoritaire est comprise entre 60 et 79 ans, ce qui est en accord avec la littérature [8, 9,69].

Dans notre population, plus des 2/3 des patients avaient plus de 60 ans au moment du diagnostic. Ce taux se rapproche de celui retrouvé par Belakehal et al [11] qui est de 60%.

#### **1.5. Répartition selon les facteurs étiologiques :**

Seulement 2% de nos patients avaient un SMD secondaire à un traitement anticancéreux. Ce taux est inférieur à ce qui a été précédemment rapporté dans la littérature, notamment l'étude d'Avgerinou et al [70] en Grèce réalisée sur une période de 20 ans entre 1990 et 2009, l'étude de Neukirchen et al [81] en Allemagne réalisée sur une période de 14 ans entre 1996 et

2009 et l'étude de Mukiibi et al [82] en Afrique centrale réalisée en 1994 Avec des taux respectifs de SMD secondaire de 2,6%, 9% e 9,5%. Cette différence pourrait être expliquée par la durée relativement courte de notre étude. Aucune donnée nationale concernant les facteurs étiologiques n'a été rapportée. En revanche, dans une étude espagnole [83], aucun cas de SMD secondaire n'a été rapporté.

### **1.6. Répartition selon les services de recrutement :**

Nos patients étaient majoritairement recrutés à partir du service d'hématologie clinique étant donné que la pathologie est une maladie du sang. En deuxième position, vient le service de néphrologie. Le nombre réel de cas de SMD est probablement sous estimé. Très peu d'études s'intéressant au mode de recrutement ont été rapportés.

### **1.7. Incidence de la maladie**

L'incidence de notre population de patients est de 2,8 pour 100 000 habitants par an mais elle atteint 4,2 pour 100 000 en incidence ajustée à la tranche d'âge des plus de 20 ans. Ce taux semble être élevé par rapport à une étude multicentrique menée en Algérie [11] qui a trouvé une incidence de 0,07 cas /100000 habitants/an.

Plusieurs études se rapportant à l'incidence ont été citées dans la littérature. Elles sont dans la plupart des cas plus élevées. L'étude de Maynadié et al [88] menée en France retrouve un taux de 3,2. D'autres études menées en Allemagne [81], aux Etats-Unis [9] et en Suède [85] retrouvent des taux avoisinants allant de 3,4 et 3,3 à 3,6.

Les séries d'études réalisées en Grèce [70], dans les pays basques [86], en Espagne [83] et au Royaume-Uni [87] notent des incidences encore plus importantes respectivement de : 6 - 7,7 - 8,1 et 12,6.

En revanche, dans l'étude de Gologan et al faite en Roumanie [88] et de Shimizu et al au Japon [89] les taux d'incidence sont bas de 0,3 et de 1 respectivement. La comparaison des différents taux d'incidence est difficile en raison des grandes différences d'âge, de la classification adoptée FAB ou OMS (les études américaines utilisent la classification ICD adopté au SMD) et du temps. En effet, les études n'ont pas été faites dans la même période (tableau. XII).

<b>Auteurs</b>	<b>Pays</b>	<b>Habitants</b>	<b>Age de la population</b>	<b>Période</b>	<b>Classification</b>	<b>Incidence/100000/an (IC à 95%)</b>
<b>Notre étude</b>	<b>Algérie</b> (Tlemcen)	658326	>20ans	2009-Mars 2014	FAB	<b>4,2</b>
<b>Christina Avgerinou et al[70]</b>	<b>Grèce de l'ouest</b>	603,543	>15ans	1990-2009	OMS	<b>6</b>
<b>Notre étude</b>	<b>Algérie</b> (Tlemcen)	999,626	Tous les âges	2009-Mars 2014	FAB	<b>2,8</b>
<b>S.Belakhal et al[11]</b>	<b>Algérie</b>	39480500	Tous les âges	1995-2005	FAB	<b>0,07</b>
<b>Maynadié et al.[84]</b>	<b>France</b> (Côte d'Or, Burgundy)	493,931	Tous les âges	1980-1990	FAB	<b>3,2</b>
<b>Neukirchen J et al. [81]</b>	<b>Allemagne</b> (Düsseldorf)	575,000	Tous les âges	2002-2005	OMS	<b>3,4</b>
<b>Iglesias GallegoM et al. [83]</b>	<b>Espagne</b> (Ourense)	346913	Tous les âges	1994-1998	FAB	<b>8,1</b>
<b>Rollison DE et al. [9]</b>	<b>Etats-Unis</b> (NAACCR, SEER)	759,270,956	Tous les âges	2001-2004	ICD classification	<b>3,3</b>
<b>Shimizu H et al.[89]</b>	<b>Japon</b> (nationwide)	160,000,000		Sept 1991		<b>1,0</b>

**Tableau XII** : Comparaison du taux d'incidence de SMD dans des études épidémiologiques variées.

**Evolution de l'incidence en fonction des années :**

Nous avons constaté que les SMD sont en augmentation croissante ces dernières années avec un taux maximal de 6,2 en 2013. L'étude de Düsseldorf et al [81] faite en Allemagne n'a noté aucune différence dans l'évolution de cette incidence pendant la période 2002-2005. En ce qui concerne les différentes classes de SMD, on note une prédominance des AR et AREB qui sont en augmentation croissante. Une étude épidémiologique de type cas/témoins serait souhaitable afin d'établir la contribution probable de l'environnement, du travail et du mode de vie à l'augmentation des SMD (en particulier des AR et AREB dans notre série).

**Evolution de l'incidence en fonction des tranches d'âge :**

L'incidence que nous avons trouvé chez nos malades est proche de celle des LAM avant 60 ans (2,2/100 000 hab/an), et augmente ensuite avec l'âge : 22,7/ 100 000 hab/ an dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 79 et 29,3/ 100 000 hab / an chez le vieillard (80 ans et plus). Cela concorde avec l'étude de Rollinson et al [9].

**Le taux d'incidence annuelle selon la tranche d'âge et en fonction du sexe :**

Dans l'étude Düsseldorf, l'incidence est plus élevée chez le sexe masculin et dans toutes les tranches d'âge [81]. Les mêmes résultats étaient constatés dans une étude en basse Normandie [69]. Contrairement à notre série dans laquelle l'incidence est plus élevée chez le sexe féminin dans les 3 premières tranches d'âge.

**2. Résultats cliniques :**

Au cours de notre étude, nous avons noté que le signe clinique principal des SMD est représenté par le syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse, d'asthénie, de vertige et de dyspnée d'effort, suivi du syndrome infectieux, des douleurs osseuses et enfin du syndrome hémorragique. Ceci concorde avec la littérature [68, 69, 75,80].

Les maladies associées observées chez nos patients sont dominées par les pathologies chroniques du sujet âgé à type de diabète, d'hypertension artérielle et de cardiopathies. Ces résultats sont parfaitement en accord avec les observations faites dans la série de Dali et al [90] à Alger entre 1995 et 2005.

### 3. Résultats biologiques :

#### 3.1. Hémogramme :

Sur le plan biologique, l'anémie était présente dans 93,2% des cas, suivie de la thrombopénie avec une fréquence de 42,1% des cas, enfin de la leucopénie dans 28,6% des cas seulement, l'atteinte de 2 lignées, dominée essentiellement par l'anémie et la thrombopénie était présente dans 20,3%. Quant à la pancytopenie, elle a été retrouvée dans 21,8% des cas.

Nos résultats biologiques se rapprochent avec de nombreuses études théoriques. Nous citons parmi elles, l'étude de Hmissi et al [75], l'étude de Bouali et al [67] ou encore l'étude de Baiza et al [73]. Dans ces 3 études, l'anémie prédomine, néanmoins les taux respectifs sont plus importants, probablement, en raison de l'échantillonnage qui est plus grand ou encore de la durée des études qui est plus étendue. Il en est de même quant à la bicytopenie et la pancytopenie. Toutefois, cette dernière est retrouvée avec une proportion avoisinante dans l'étude de Baiza [73].

Le taux moyen d'hémoglobine trouvé dans notre population est de  $8,34 \pm 2$  g/dl. Cette valeur est nettement plus élevée que celle trouvée par Guezlane et al [68], et par Samba et al [76] qui retrouvent respectivement un taux moyen de 6,5g/l et 4,9g/dl.

En ce qui concerne les caractéristiques de l'anémie : elle est normocytaire dans 56,5% des cas, macrocytaire dans 30,4% des cas et microcytaire dans 13 % des cas.

La prédominance du type normocytaire a été notée par Hmissi B et al [75] et Bibi I [80] qui la retrouvent respectivement dans 48% et 53% des cas. En revanche, Samba et al [76] retrouvent une prédominance macrocytaire de l'anémie à 76,9%.

Il est important de noter que durant notre étude, le frottis de sang périphérique (FSP) n'a pas été réalisé. Nous rappelons ici que nous n'avons reçu que des lames de moelle osseuse et jamais de FSP. Il aurait été souhaitable de la pratiquer en raison de l'importance des anomalies qualitatives pouvant y figurer.

#### 3.2. Myélogramme :

Le myélogramme est l'examen principal pour le diagnostic. Il a été réalisé chez tous les malades, et a permis de poser le diagnostic de SMD en mettant en évidence des signes de dysplasie touchant une seule lignée dans 35,6% des cas, deux lignées dans 35,7% des cas et trois lignées dans 28,7% des cas.

La dysérythroïèse prédomine avec 80,2% des cas suivie par la dysgranuloïèse dans 56,5% des cas et de la dysmégacaryoïèse dans 56,4% des cas. Ces résultats se rapprochent de ceux de Hmissi et al [75] et ceux d'Ehsan et al au Pakistan [77] qui retrouvent respectivement une dysérythroïèse dans 86% et 89%.

En ce qui concerne le taux de blastes médullaires, plus de 80% de nos patients présentent un taux de blastes inférieur à 5%. 12% présentent un taux compris entre 5 et 10%. Un patient a un taux de 13% et un patient un taux de 19%. Ces valeurs diffèrent de celles des séries théoriques. A titre d'exemple, la série de Massimo et al [91] qui rapporte que dans 41% des cas, les patients ont un taux de blastes inférieur à 5%, que dans 38,7% des cas, ils ont un taux compris entre 5 et 10%, que dans 12%, ils ont un taux compris entre 11 et 20% et que dans 8% des cas, ils ont un taux supérieur à 20%.

#### **4. Classification FAB :**

Nos résultats se rapportant à la classification FAB des SMD retrouvent 85,8% d'AR, 4,1% d'ARSI, 9,5% d'AREB et 0,7% de LMMC. Cette répartition concorde avec la plupart des études citées dans la littérature. Parmi elles nous rapportons :

-L'étude de Hmissi et al [75] qui retrouve l'AR dans 70% des cas, l'AREB dans 14%, l'ARSI dans 9% et la LMMC dans 5% des cas.

- L'étude de Mukiibi et al [82] qui retrouve l'AR dans 33% des cas, l'AREB dans 21,4%, l'ARSI dans 16,7% et la LMMC dans 11,9% des cas.

-L'étude de Troussard et al [69] qui retrouve l'AR dans 48,4% des cas, l'AREB dans 25%, l'ARSI dans 11% et la LMMC dans 8% des cas.

Néanmoins, nous remarquons que le taux de l'ARSI dans notre population est inférieur à celui de la plupart des études précédentes. Ceci pourrait être argumenté par le manque de réactifs de la coloration de Perls pendant une certaine période ainsi que la taille de notre échantillonnage et la durée brève de l'étude.

Une autre étude rétrospective réalisée à Blida [68] sur 80 patients du service d'hématologie clinique retrouve une prédominance des AREB-t à 35% suivis d'AR à 26% et de la LMMC, l'AREB à 9% et l'ARSI à 4%.

### 5. Classification OMS :

La classification OMS de nos patients objective 47,5% de CRDM, 33% de CRDU, 7,2% d'AREB I, 4% d'AREB II, 5% d'ARS, 25% de Syndrome 5q-.

De nombreuses études ont utilisé la classification OMS, parmi elles l'étude de Bernasconi et al en Italie [92] où les CRDM représentent 3,7%, les CRDU 24,1%, l'AREB I 14,2%, l'AREBII 20,6%, l'ARS 11,2% et les SMD inclassables 1,6%. Une autre étude faite a Alger [90] a utilisé cette classification mais n'a trouvé que 4 classes, celle-ci sont représentées par l'AR à 9%, l'ARS à 32%, l'AREB I à 14% et l'AREB II à 45%.

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.

### 6. Score de Bournemouth modifié :

Les résultats de notre score montrent que 53% patients présentaient un SMD de stade A, 43% patients un SMD de stade B et 4% patients un SMD de stade C. Ces résultats concordent avec ceux de Mufti et al et de Dewulf et al. L'étude de Pfeilstocker et al quand à elle diffère légèrement avec une prédominance du stade B de la maladie.

<b>Bournemouth :</b> <b>Stade (score)</b>	<b>Mufti <i>et al.</i> 1985</b> <b>[93]</b>	<b>Pfeilstocker <i>et al.</i> 1999</b> <b>[94]</b>	<b>Dewulf <i>et al.</i> 2003</b> <b>[79]</b>
	(n = 141)	(n = 386)	(n = 100)
Age médian	73 ans	73ans	86 ans
Stade A (0 ou 1)	47,5 %	27,5 %	65,0 %
Stade B (2 ou 3)	44,0 %	54,1 %	33,0 %
Stade C (4)	8,5 %	18,4 %	2,0 %

**Tableau XII : Comparaison des résultats du score de Bournemouth dans trois séries de littérature.**

Enfin, notre travail reste une étude préliminaire. Il serait souhaitable de l'élargir en s'intéressant à plusieurs centres (étude multicentrique) et en augmentant la durée dans le but d'avoir une idée réelle quant aux aspects épidémiologiques de cette affection.

**CONCLUSION**

## Conclusion

Les SMD sont des pathologies assez fréquentes du sujet âgé avec prédominance préférentielle du 3<sup>ème</sup> Age. Néanmoins, l'étude que nous avons menée a révélé en parallèle des cas de plus en plus jeunes, de moins de 40 ans.

La prédominance féminine de ces affections ne peut pas être établie avec certitude en raison du faible effectif qui rend difficile l'interprétation de nos résultats.

L'origine primaire paraît évidente dans notre série, toutefois la réalisation d'enquêtes cas-témoins semble la plus adaptée pour l'étude des facteurs de risque dont la survenue est en général différée de plusieurs années par rapport à l'exposition présumée responsable d'une part, et pourrait expliquer leurs apparition chez des jeunes patients d'autre part.

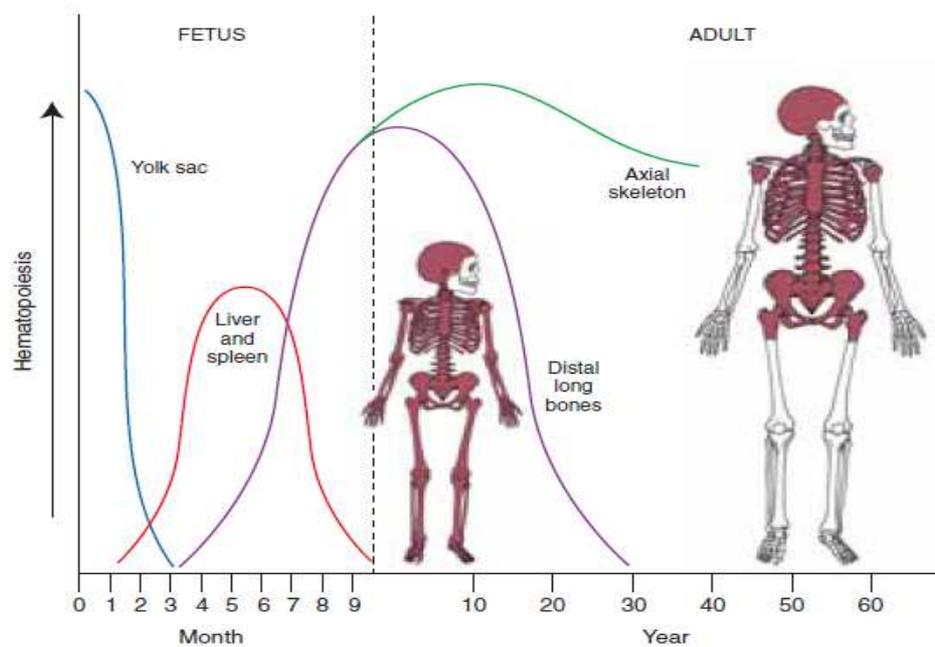
L'incidence de ces affections est de 2,8 /100000habitants/an. Elle est certainement sous estimée tant au niveau local que national selon les différentes séries d'étude. Cela peut s'expliquer par les différences de recrutement en termes d'effectif.

Leur classification est essentiellement morphologique, basée sur les critères cytologiques sanguins et médullaires. Quand à leur évolution, elle a été partiellement démontrée à raison de la courte durée d'étude.

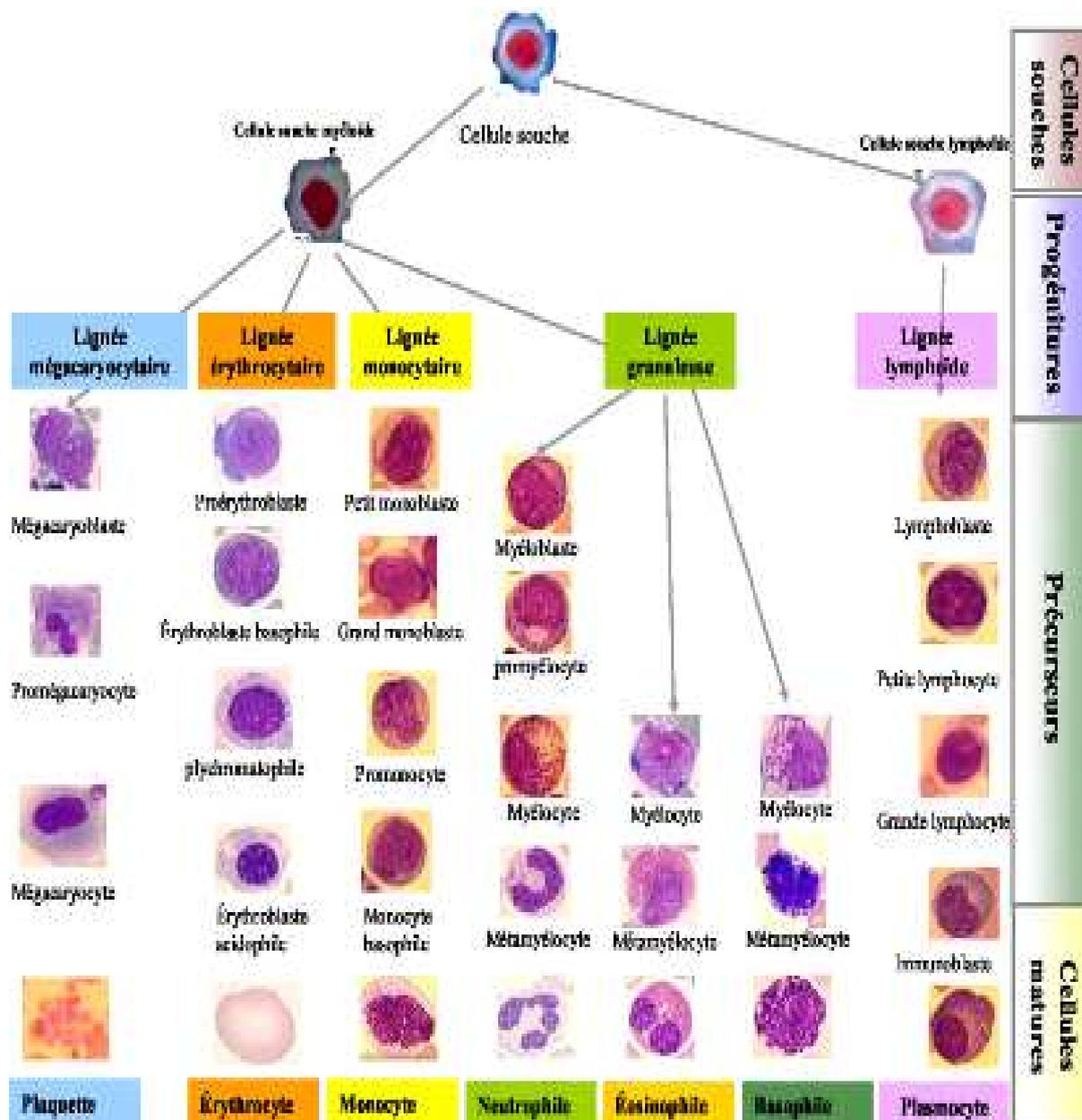
En perspective et pour compléter ce modeste travail, nous proposons la réalisation d'enquêtes plus élargies afin de déterminer l'implication de l'environnement et du mode de vie dans l'apparition de cette affection chez le sujet jeune et aussi l'introduction des techniques de cytogénétique au niveau du laboratoire afin de prendre les bonnes décisions thérapeutiques dans le cadre d'une collaboration multidisciplinaire entre cliniciens et biologistes.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Formation de la moelle osseuse chez le fœtus et chez l'adulte [28].



Annexe 2: Compartiments de l'hématopoïèse [95].



### Annexe 3 : IPSS-révisé

#### Définition de l'IPSS-Révisé :

Score	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Caryotype	Très bon	–	Bon	–	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes médullaires	<2%	–	3-4%	–	5-9%	>10%	–
Hémoglobine (g/dl)	>10	–	8 - <10	<8	–	–	–
Plaquettes / $\mu$ l	>100	50 - <100	<50	–	–	–	–
Granulocytes/ $\mu$ l	>800	<800	–	–	–	–	–

#### Caryotype :

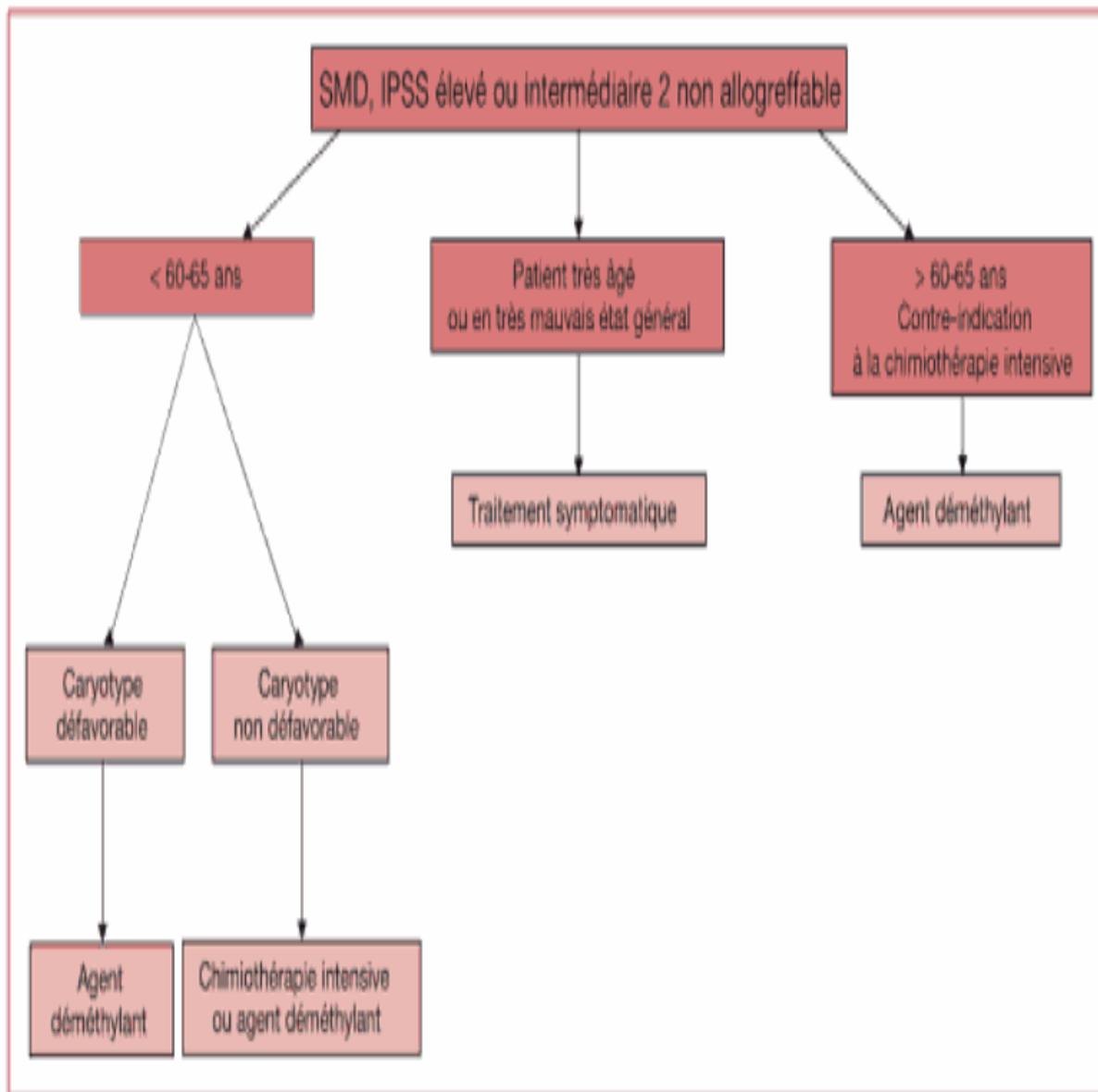
	Anormalités cytogénétiques
Très bon	del(11q), -Y
Bon	Normale, del(20q), del(5q), une seule ou double anomalies, del(12p)
Intermédiaire	+8, del(7q), i(17q), +19, +21, une ou deux autres anomalies.
Mauvais	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), 2 anomalies incluant -7/del(7q), complexe: 3 anomalies.
Très mauvais	Complexe: >3 anomalies

#### Pronostic et groupes à risque :

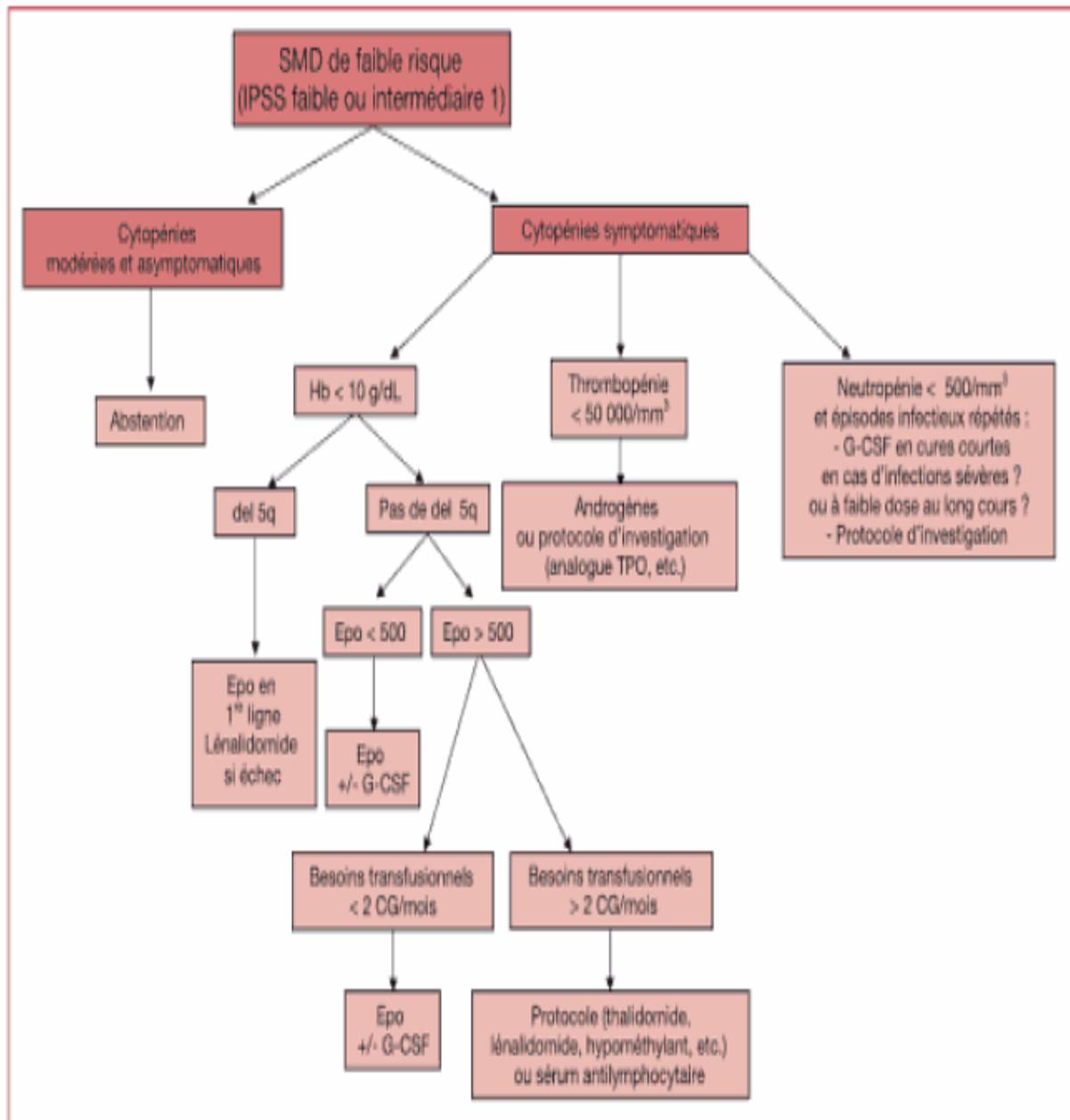
Groupes à risque	Score	Médiane de survie (Années)	AML 25%
Bas	<1,5	8,8	Habituellement pas atteint
Très bas	>1,5 – 3	5,3	10,8
Intermédiaire	>3 - 4,5	3	3,2
Elevé	>4,5 – 6	1,6	1,4
Très élevé	>6	0,8	0,73

AML 25% : Délai de transformation en LAM pour 50% des patients (années)

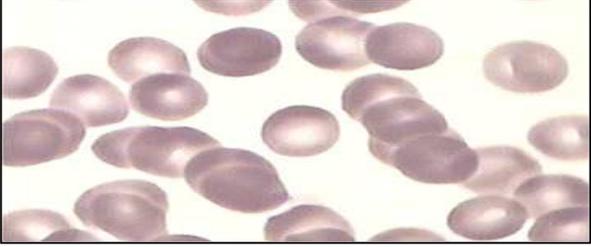
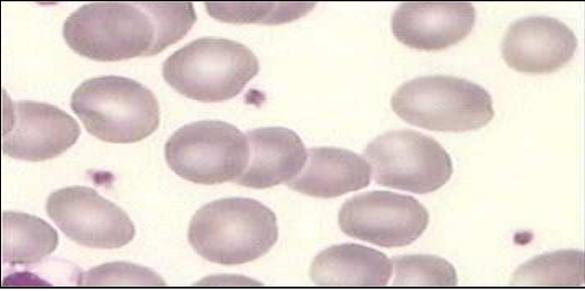
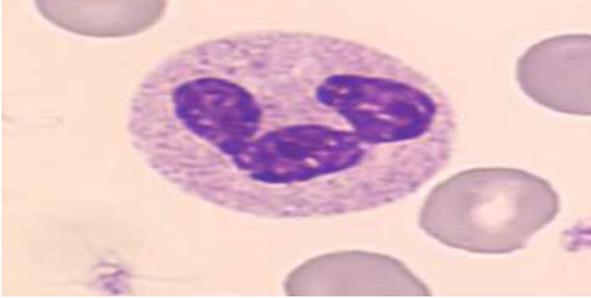
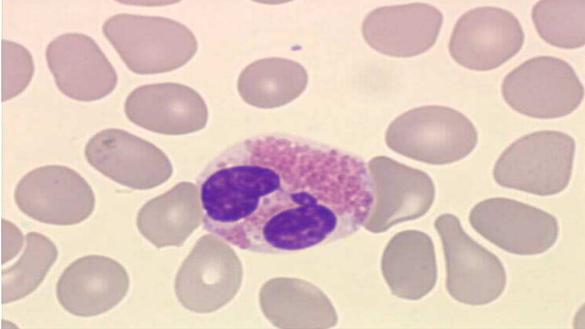
**Annexe 4 : Conduite thérapeutique des SMD de haut risque (IPSS élevé ou intermédiaire) en dehors d'une allogreffe.**

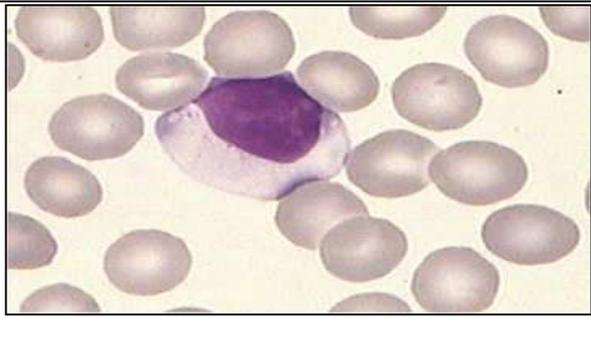
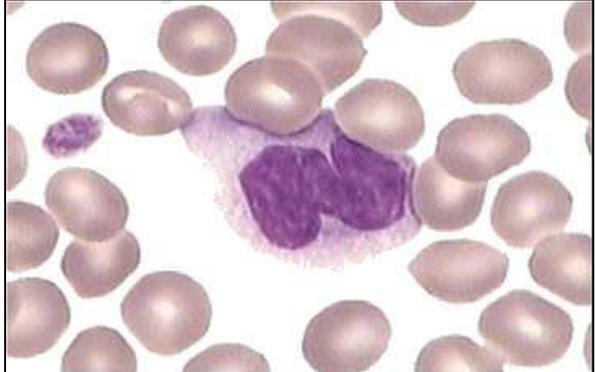


### Annexe 5 : Conduite thérapeutique des SMD de faible risque (IPSS faible ou intermédiaire 1)

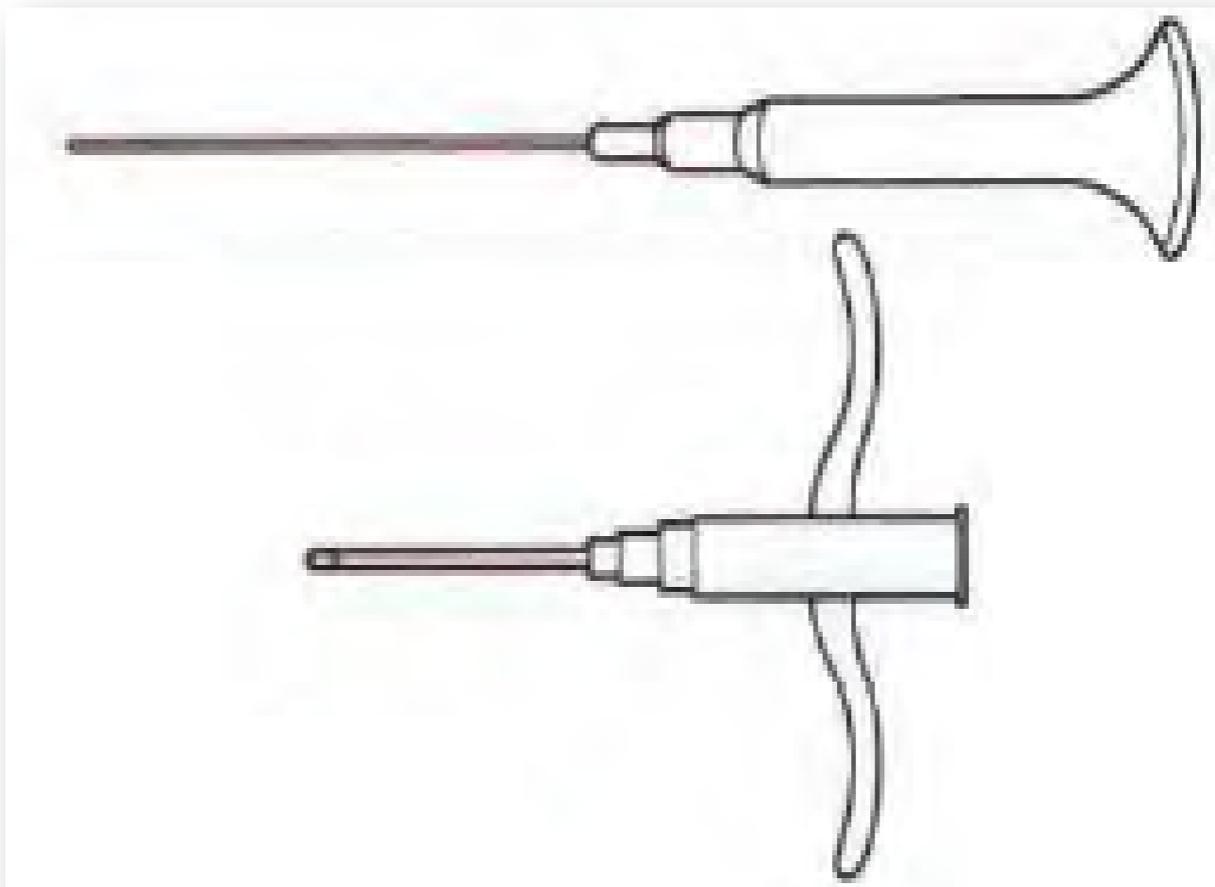


## Annexe 6 : Aspect des cellules sanguines sur un FSP normal [97]

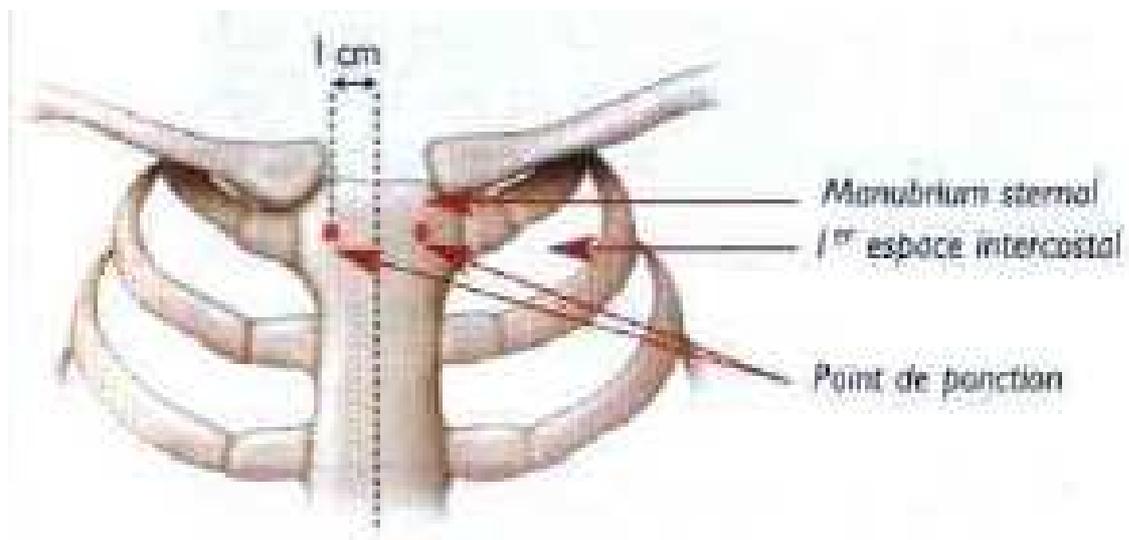
<p>⊙ <b>Globule rouge:</b>  <b>taille : 7,3 <math>\mu\text{m}</math></b>  <b>noyau : abs</b>  <b>cytoplasme : affinité acidophile, gris rosé à centre décoloré</b></p>	
	<p>⊙ <b>plaquette :</b>  <b>taille : 1 à 3 <math>\mu\text{m}</math></b></p> <p>Cytoplasme :      affinité basophile clair, granulations fines,      indiscernables, nombreuses, azurophiles</p>
<p>⊙ <b>Polynucléaire neutrophile:</b>      taille 12-14<math>\mu</math> de diamètre.      Noyau 3-5 lobes arrondie ou ovalaire.      Chromatine dense sans nucléoles.      Cytoplasme beige.      fines granulations.</p>	
	<p>⊙ <b>Polynucléaire éosinophile :</b>      taille :12-14 <math>\mu</math> forme arrondie      noyau : 2 à 3 lobes      chromatine dense à mottes allongées      cytoplasme : beige ou incolore avec      granulations orangées ou marrons</p>
<p>⊙ <b>Polynucléaire basophile:</b>      taille : 9 à 12 <math>\mu</math>      noyau : 4 lobes (en trèfle)      chromatine dense à mottes allongées      cytoplasme : grosse granulations      métachromatique recouvrant le noyau</p>	

	<p>◎ Petit lymphocyte : taille : 6 à 9 <math>\mu</math> noyau : rond ou ovalaire chromatine dense et mottée cytoplasme : légèrement basophile , pas de granulation avec un rapport N/P élevé</p>
<p>◎ Grand lymphocyte : taille : 9 à 15 <math>\mu</math> noyau : structure identique mais moins dense cytoplasme : basophile clair</p>	
	<p>◎ Monocyte : taille : 18 à 21 <math>\mu</math> forme arrondie noyau : forme variable à contours irréguliers chromatine fine et filamenteuse cytoplasme : basophile clair , couleur bleu – gris parfois vacuolé</p>

**Annexe 7 : Trocart de Mallarmé avec mandrin.**



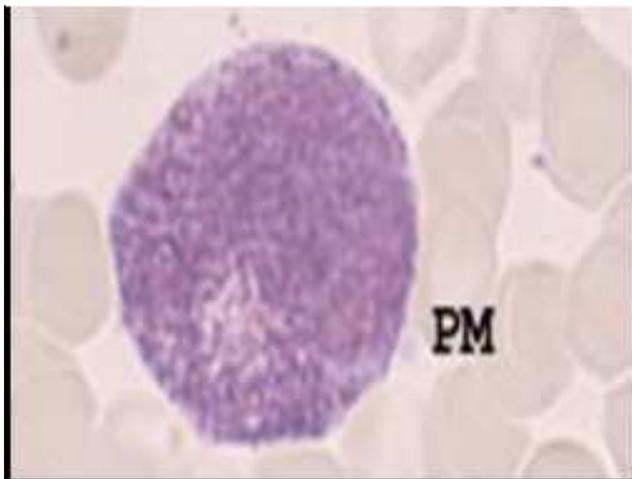
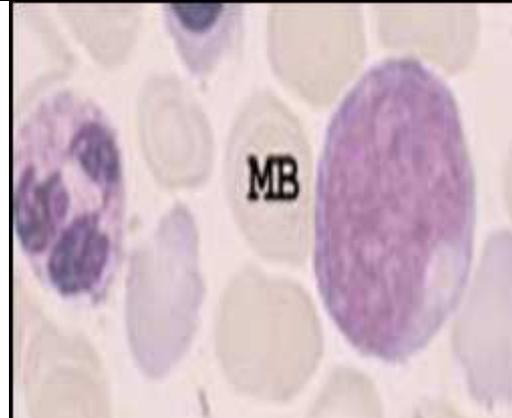
**Annexe 8 : Point de ponction de moelle au niveau du manubrium sternal.**



### Annexe 9 : Description des cellules nucléées de la moelle (myélogramme normale)

#### Myéloblaste :

Le Myéloblaste représente 0,3 à 5 % des cellules médullaires, c'est une cellule de grande taille (20-25  $\mu\text{m}$ ), ovulaire ou irrégulièrement arrondie, a un volumineux noyau à chromatine fine et nucléolée, un cytoplasme peu abondant et basophile, avec quelques granulations azurophiles qui sont d'autant plus rares que la cellule est plus jeune.

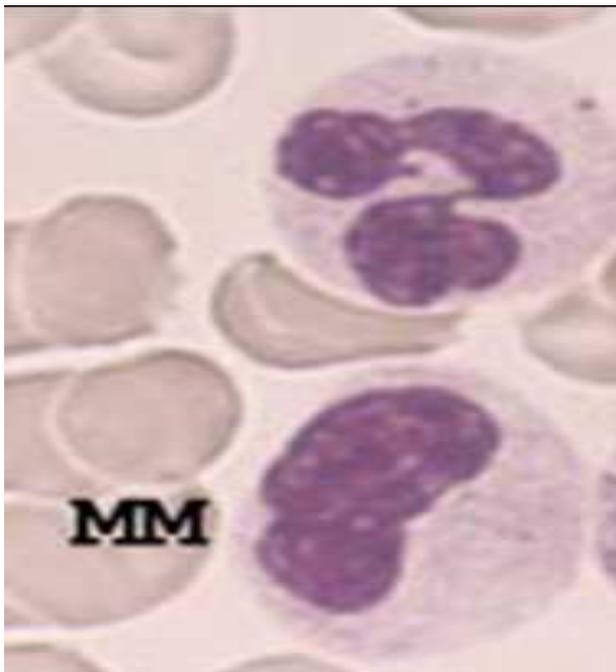
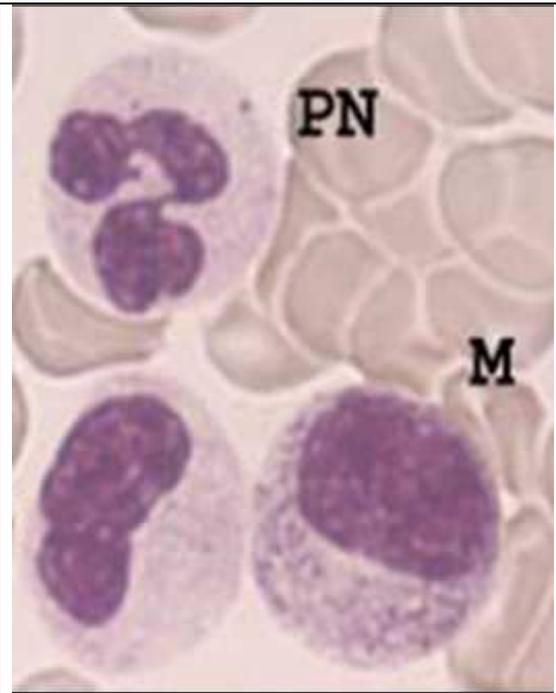


#### Promyélocyte :

Le promyélocyte est défini par l'association de granulations azurophiles et neutrophiles mesurant environ 20  $\mu\text{m}$ , il représente 1 à 8 % des cellules médullaires. Son noyau volumineux est souvent excentré et présente une légère concavité. La chromatine encore fine apparaît par endroit plus dense; les nucléoles sont à peine décelables. Le cytoplasme basophile contient de nombreuses granulations, des granulations azurophiles colorées en rouge et des granulations neutrophiles de couleur beige ou marron clair à peine visibles. En regard de la concavité nucléaire se forme une zone cytoplasmique claire dépourvue de granules correspondant à la zone de Golgi.

**Myélocyte :**

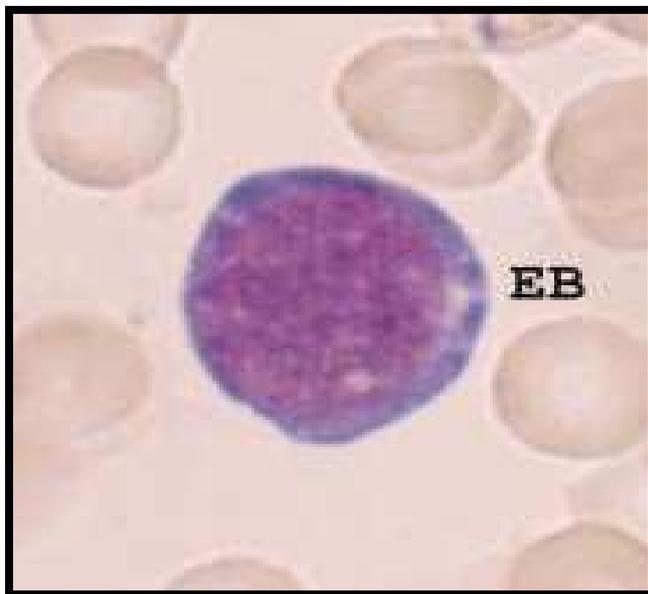
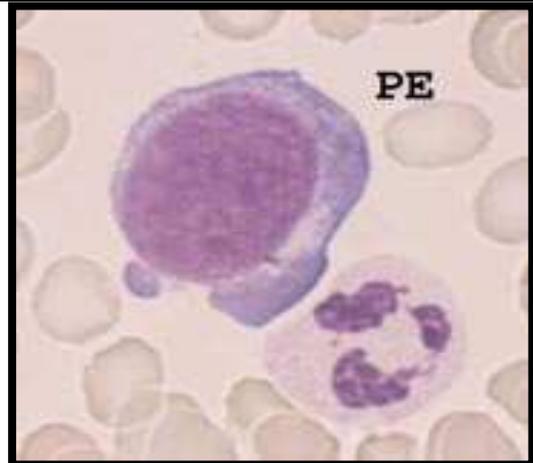
Le myélocyte: mesure de 15 à 20  $\mu\text{m}$ ; son noyau souvent excentré, plus petit que celui de promyélocyte, est plus foncé, plus dense et présente des masses chromatiniennes bien visibles. Le cytoplasme acidophile ne contient que de très rares granulations azurophiles et une grande majorité de granulations neutrophiles.

**Métamyélocyte :**

Le métamyélocyte: mesure 12 à 14  $\mu\text{m}$  et est caractérisé par l'aspect de son noyau réniforme. La convexité est proche de la membrane cytoplasmique et la concavité correspondant au centrosome. La chromatine est de plus en plus dense. Son noyau se segmente en plusieurs lobes au stade de polynucléaire

**Proérythroblaste :**

C'est le premier élément identifiable de la lignée érythrocytaire, c'est une cellule de 20 à 25  $\mu\text{m}$  arrondie ou très légèrement ovalaire. Le noyau volumineux occupe les 4/5 environ de la cellule et présente une chromatine peu condensée avec un ou deux nucléoles. Le cytoplasme peu abondant apparaît très basophile.

**Erythroblaste basophile:**

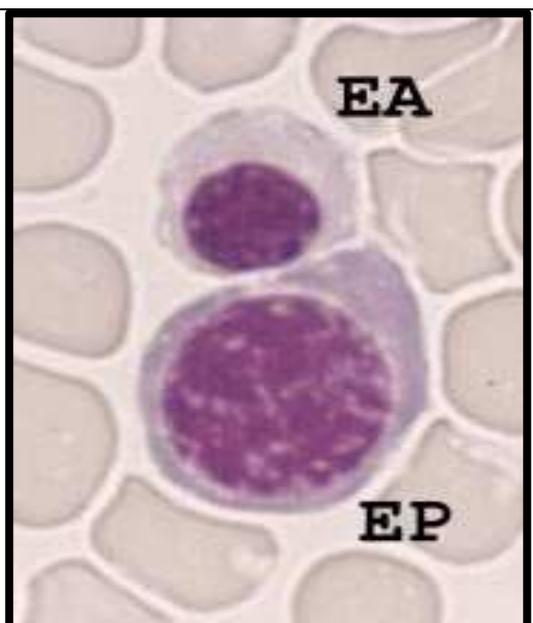
Cette cellule de taille plus petit mesure 14 à 18  $\mu\text{m}$ ; la taille du noyau diminuant plus vite que celle de cytoplasme le rapport N/P tend à diminuer. La chromatine se condense en mottes dont la disposition en rayons de roue est caractéristique. Le cytoplasme reste uniformément basophile.

**Erythroblaste polychromatophiles:**

Cette cellule plus petit encore mesure 9 à 13  $\mu\text{m}$  a un noyau de coloration plus foncé; la chromatine apparait de plus en plus dense, sa disposition en mottes va progressivement disparaître. Le cytoplasme s'enrichit en hémoglobine et passe du bleu au rose foncé.

**Érythroblaste acidophile:**

Érythroblaste polychromatophiles au noyau déjà très dense ne se divise plus; il va subir une maturation, et s'enrichir encore en hémoglobine; il va ainsi se transformer en érythroblaste acidophile, cellule de petite taille (8 à 9  $\mu\text{m}$ ) au noyau petit, dense, très foncé, au cytoplasme de coloration rosée.



**Annexe 10 : Questionnaire**

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCEM  
LABORATOIRE D'HEMOBIOLOGIE**

**Unité de cytologie :**

**Pr. N. MERAD BOUDIA.**

**Renseignements cliniques et biologiques au cours des SMD.**

**Nom :**

**Prénom :**

**Sexe :**

**Age :**

**Service de recrutement :**

**Numéro d'enregistrement :**

**Symptomatologie clinique :**

- Syndrome anémique.
- Syndrome hémorragique.
- Infections à répétition.
- Syndrôme tumoral :
  - SPM       HPM       ADP       Autres signes
- Antécédents personnels :

HTA                       Insuffisance rénale                       Autres

Diabète                       Cardiopathies

**Renseignements biologiques :**

- Hémogramme :

- |                  |        |              |
|------------------|--------|--------------|
| - GB :           | GR :   | Plaquettes : |
| - Granulocytes : | Hb :   |              |
| -Lymphocytes :   | Ht :   |              |
| -Monocytes :     | VGM :  |              |
|                  | TCMH : |              |
|                  | CCMH : |              |

Frottis sanguin périphérique :

- Lignée leucocytaire :
- Lignée érythrocytaire :
- Lignée plaquettaire :

Taux de réticulocytes :

Bilan biochimique :

Bilan inflammatoire :

Autres examens :

Myélogramme :

✓ Aspect quantitatif :

-Richesse cellulaire:

- Lignée mégacaryocytaire :
- Lignée érythroblastique :
- Lignée granuleuse :
- Lymphocytes :
- Plasmocytes :
- Monocytes :

✓ Aspect qualitatif :

- Lignée mégacaryocytaire :
- Lignée érythroblastique :
- Lignée granuleuse :

✓ Autres signes :

- Présence de macrophages :
- Autres :

Coloration de Perls :

Positive

Négative

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Ghulman J. M.**  
Pathobiology, classification, and diagnosis of myelodysplastic syndrome. Best Practice and Research Clinical Haematology 2004; 17 (4) :543-557.
- 2. Theo De Witte, Margriet O, Petra M.**  
Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Blood Reviews 2007 ; 21(1) : 49-59.
- 3. Afsaneh B, Mikkael A.**  
Myelodysplastic syndromes : A practical approach to diagnosis and treatment. Cleveland clinic journal of medicine 2010 ; 77(1).
- 4. Dreyfus F.**  
Syndromes myelodysplasiques. La revue de medecine interne 2000.
- 5. Sebahoun.**  
Hématologie clinique et biologique .Edition Arnette 2000. P512.
- 6. 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 ; 15(6):2079-2088.
- 7. Kaushansky K , Lichtman M A, Beutler E, Kipps T J, Seligsohn U, Prchal J T .**  
Williams Hematology, Eighth Edition. The McGraw-Hill companies.2010. P1523.
- 8. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowan D, Aul C, et al.**  
No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. HAEMATOLOGICA. 2004.89 (8) : 905-910.
- 9. Rollinson D, Howlader N, Smith M, et al.**  
Epidemiology of myelodysplastic and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 2008; 112:45-42.
- 10. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al.**  
Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010 nov 11;116(19):3724-34.
- 11. Belakehal S, Bekadja S, Touhami H, Hamladji RM, Mesli N, et al.**  
Approche épidémiologique des syndromes myélodysplasiques en Algérie (1995 – 2005), travail coopératif et multicentrique 2006. SAHTs.

- 12. Strom SS, Velez-Bravo V, Estey EH.**  
Epidemiology of myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 2008 ; 45 :8-13.
- 13. Aul C, Gattermann N, Schneider W.**  
Epidemiology and Etiology aspects of myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 1995 ; 16 : 247-262.
- 14. Iwanaga M, HSU WL, Soda M, et al.**  
Risk of myelodysplastic syndromes in people exposed to ionizing radiation: a retrospective cohort study of Nagasaki atomic bomb survivors. *Journal of clinical oncology* 2011 ; 29(4):428-434.
- 15. Dubois J.**  
Syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës de novo et secondaires à un traitement anti-cancéreux: identification des facteurs génétiques de susceptibilité individuelle. Thèse pour le doctorat de l'université Bordeaux II.2012 .p12.
- 16. Smith MT, Zhang L, Mchale CM, Skibola CF, Rappaport SM.**  
Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology. *Chem Biol Interact.* 2011. 192(1-2):15-159.
- 17. Yung-Hwang C, Wen-Lin SU, Saou-Hsing L.**  
Benzene-Induced Myelodysplastic Syndrome. 2001.14(1):71-74.
- 18. Du Y, Fryzek J, Sekeres MA, Taioli E.**  
Smoking and alcohol intake as risk factors for myelodysplastic syndromes (MDS).*Leukemia Research*2010 ; 34(1) :1-5.
- 19. Niemeyer CM, Kratz CP.**  
Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *British Journal of Haematology* 2008 ; 140(6) : 610–624.
- 20. Owen C, Barnett M, Fitz G J.**  
Familial myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2008 ; 140(2) : 123-132.
- 21. Feger F, Vainchenker W.**  
Hématopoïèse et facteurs de croissance. *EMC - Hématologie* 1997:1-0 [Article 13-000-M-85].
- 22. Bryon PA.**  
Anatomie et histologie de la moelle osseuse. *EMC-Hématologie.* 1998 : 10p [Article 13-

000-M-80].

**23. Turhan AG, Humphries RK, Phillips GL, et al.**

Clonal hematopoiesis demonstrated by X-linked DNA polymorphisms after allogeneic bone marrow transplantation. *The new england journal of medicine* 1989 (320) :1655-1661.

**24. Hillman RS, Ault KA, Rinder K.**

hematologie en pratique clinique, guide de diagnostic et de traitement. 2007. Flammarion SA pour l'édition française.

**25. Mayani H, Guilbert J, Janowska-Wieczorek**

**A.** Biology of the hemopoetic microenvironment. *Eur J Haematol* 1992 ; 49(5) : 225-233.

**26. Sebaume G, Troussard X.**

Cytologie et histologie de la moelle médullaires. *Hematologie* (Elsevier Masson SAS).13-000-a-30 .2010 .

**27. Cattoretti G, Shiro R, Orazi A, Sologo D, Colombo MP.**

Bone-marrow stroma in humans : anti-nerve growth factor receptor antibodies selectively stain reticular cells in vivo and in vitro. *Blood*. 1993 ; 81(7) : 1726-1738.

**28. Betty C.**

Hematology in Practice. Edition F.A. Davis companies. Philadelphia.2007.P19.

**29. Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F.**

Précis des maladies du sang Tome I. Edition marketing. 1994.

**30. Drew Provan, John G Gribben.**

*Molecular Hematology II*<sup>nd</sup> Ed. Edition Blackwell publishing.2005. P268.

**31. Harold J, Michelle M.**

The cytogenetics of myelodysplastic syndromes. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2001 ; 14(3) : 479-495.

**32. Alan H, Shih, Ross L, Levine.**

*Molecular Biology of Myelodysplastic syndromes*. *Semin Oncol* 2011 ; 38(5) : 613-620.

**33. Boudard D, Vasselon C, Bertheas MF, Jaubert J, Mounier C, et al.**

Expression and prognostic significance of Bcl-2 family proteins in myelodysplastic syndromes. *American Journal Of Hematology* 2002 ; 70 (2) :115-25.

**34. Claessens E, Fontenay-Roupie M.**

Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. *Pathol Biol* 2002 ; 50 :261-267 .

- 35. Lessard M, GERVAIS C, STRUSKI S.**  
Anomalies cytogénétiques des syndromes myélodysplasiques et leucoses aigües secondaires. *Pathologie Biologie* 2003 ; 51(6) :356-365.
- 36. Haute autorité de santé.**  
Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques (syndromes myélodysplasiques) Janvier 2008.
- 37. Germing U, Kobbe G, Haas R, Gattermann N.**  
Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis, Prognosis, and Treatment. 2013; 110(46): 783–790.
- 38. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al.**  
International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica*. 2008;93(11): 1712-1717.
- 39. 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.
- 40. Merlat A, Picard F, Dreyfus F.**  
Syndromes myélodysplasiques et leucémie secondaire. 2013; 13-012-A-20.
- 41. Bennett JM, Orazi A.**  
Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *Haematologica*. 2009; 94(2):264-268.
- 42. Senent L, Arenillas L, Lun O E, Ruiz JC, Sanz G, Florensa L.**  
Reproducibility of the World Health Organization 2008 criteria for myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2013;98(4):568- 575
- 43. Sol E F, Lun O E, Sanzo C, et al.**  
Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2005;90(9):1168-1178.
- 44. Haase D, Germing U, Schanz J, et al.**  
New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. *Blood*. 2007;110(13):4385-4395.

- 45. Schanz J, Uchler H, Sol E F, et al.**  
New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS.
- 46. Fontenay M, Raynaud S, Eclache C, Rose C, Gardin C, Guerci A, et al.**  
Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): diagnostic, classifications, traitement. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM); 2008 juill.
- 47. Bernasconi P, Cavigliano PM, Boni M, et al.**  
Is FISH a relevant prognostic tool in myelodysplastic syndromes with a normal chromosome pattern on conventional cytogenetics? A study on 57 patients. *Leukemia*. 2003;17(11):2107-2112.
- 48. Cherry AM, Brockman SR, Paternoster SF, et al.**  
Comparison of interphase FISH and metaphase cytogenetics to study myelodysplastic syndrome: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Leuk Res*. 2003;27(12): 1085-1090.
- 49. Collège de la Haute Autorité de Santé. Actes et prestations - Affections de longue durée - «Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques» - Syndromes myélodysplasiques. HAS Haute Autorité de Santé; 2012 juill.**
- 50. Valent P, Bain BJ, Bennett JM, Wimazal F, Sperr WR, Mufti G, et al.**  
Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leuk. Res*. 2012 janv;36(1):1-5.
- 51. Silverman LR, Mckenzie DR, Peterson BL, et al.**  
Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2006;24:3895-903.
- 52. Fenaux P, Dreyfus F, Vey N.**  
Institut Paoli-Calmettes – Marseille Publié par le Groupe Francophone des Myélodysplasies, la Société Française d’Hématologie, l’association CCM “Connaître et Combattre les Myélodysplasies et la Myelodysplastic Syndromes Foundation (Fondation Internationale pour les syndromes myélodysplasiques);Edition 2013.
- 53. Fenaux P.**  
<http://www.myelodysplasies.info/journee2010>.
- 54. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al.**  
Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N. Engl. J. Med*. 2006 oct 5;355(14):1456-65.

- 55. Brunning R, Orazi A, Germing U, Porwit A, et al.**  
Myelodysplastic syndromes/neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., éditeurs. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC. Lyon; 2008.
- 56. Mufti G, Stevens IR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D.**  
Myelodysplastic syndromes : a scoring system with pronostic significance, haematom 1985.
- 56. Worsley A, Oscier DG, Stevens J, Darlow S, Figes A, Mufti GJ, Hamblin TJ.**  
Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. British journal of hematology .1988.
- 57. Ulrich G, Guido , Rainer H, Norbert G.**  
Myelodysplastic Syndromes:Diagnosis, Prognosis, and Treatment. 2013; 110(46): 783–790.
- 58. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/pathology-and-staging/myelodysplastic-syndromes/?region=bc>.**
- 59. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, LowenberG B, Wijermans PW, Nimer SD, et al.**  
Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood. 2006 juill 15;108(2):419-25.
- 60. <http://www.hematocell.fr>.**  
Site internet d'hématologie cellulaire; consulté le 01 mai 2014.
- 61. HAS. Lecture critique de l'hémogramme.**  
Valeurs seuils à connaitre comme probablement pathologique et principales variations non pathologiques. Septembre 1997.
- 62. C .SULTAN, G.PRIOLET, Y.BEUZARD, R.ROSA et F.JOSSE.**  
Techniques en hématologie. Edition Flammarion 1982.
- 63. Le Tourneau A, Marzac C.**  
Biopsie médullaire osseuse. EMC - Biologie médicale 2006:1-6 [Article 90-15-0020].
- 64. Djouadi K, Ardjoun FZ.**  
Les chromosomes : structure et principales anomalies en hématologie. SAHTs. Janv 2013.
- 65. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ferritine>**

66. <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/13516-incidence-definition>

**67. 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 .

**68. Guezlane C, Taoussi S, Abad MT.**

Aspects cliniques et évolutifs des syndromes myélodysplasiques. 4<sup>ème</sup> Congrès national d'hématologie et de la transfusion sanguine. Mai 2007.

**69. Troussars X, Malet M, Chéze 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). 2011 ; 17(2) : 124-131.

**70. Avgerinou C, Alamanos Y, Zikos P, Lampropoulou P, et al.**

The incidence of myelodysplastic syndromes in Western Greece is increasing. Ann Hematol. 2013;92(7):877-87.

**71. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De angelis R, Capocaccia R, et al.**

Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype : results of the HAEMACARE project. Blood. 2010 ; 116 : 3724-3734.

**72. 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.

**73. Baiza N, Bellamine K, Gamraoui K, et al.**

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

**74. Ben Amor I, Mnif H, Kassar O, Bouaziz H, Rekik H, Mseddi S, Elloumi M, Gargouri J.** Immunisation antierythrocytaire dans les syndromes myélodysplasiques : étude a propos de 53 patients.

[http://www.hematotunisie.org/fr/conferences\\_nat\\_2005.html](http://www.hematotunisie.org/fr/conferences_nat_2005.html).

**75. Hmissi B, Gouider E, Ben Salah N, El Borgi W, Besbes S, et al.**

Profil épidémiologique, cytologique des syndromes myélodysplasiques : expérience de l'hôpital aziza othmana. [http://www.hematotunisie.org/fr/touzeur\\_2009.htm](http://www.hematotunisie.org/fr/touzeur_2009.htm).

**76. Samba Diago N, et al.**

ASPECTS CYTOLOGIQUES DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES AU SENEGAL. Science Lib Editions Marsenne. 2009 ; 2 (90902).

**77. 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.

**78. Aul C, Gattermann N, Heyll A, Germing U, Derigs G, Schneider W.**

Primary myelodysplastic syndromes : analysis of prognostic factors in 235 patients and proposals for an improved scoring system. *Leukaemia* 1992 ; 6 : 52-9.

**79. Pfeilstöcker M, Reisner R, Nösslinger T, et al.**

Cross-validation of prognostic scores in myelodysplastic syndromes on 386 patients from a single institution confirms importance of cytogenetics. *Br J Haematol* 1999 ; 106 : 455-63.

**80. BIBI I.**

Les syndromes myelodysplasiques (A propos de 34 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine.2010.

**81. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, Germing U.**

Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS registry. *Leuk Res.* 2011. 35:1591–1596

**82. Mukiibi JM, Paul B.**

Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans. *Trop Geogr Med.* 1994;46(1):17-19.

**83. Iglesia G M, Sastre JL, Gayoso D P, Garcia Costa A, et al.**

Incidence and characteristics of myelodysplastic syndromes in Ourense (Spain) between 1994–1998. *Haematologica/Journal of Hematology.* 2003;88:1197–1199.

**84. Maynadié M, Verret C, Moskovtchenko P, Mugneret F, Petrell T, Caillot D, Carli PM.**

Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndromes in a well-defined French population. *Br J Cancer.* 1996; 74:288–290.

**85. Radlund A, Thiede T, Hansen S, Carlsson M, Engquist L.**

Incidence of myelodysplastic syndromes in a Swedish population. *Eur J Haematol.* 1995; 54:153–156.

**86. Bauduer F, Ducout L, Dastugue N, Capdupuy C, Renoux M.**

Epidemiology of myelodysplastic syndromes in a French general hospital of the Basque country. *Leuk Res.* 1998; 22: 205–208.

**87. Phillips MJ, Cull GM, Ewings M.**

Establishing the incidence of myelodysplasia syndrome. *Br J Haematol.* 1994; 88:896–897.

**88. Gologan R.**

Demo-geographical data of myelodysplastic syndrome based on a large sample of patients from a Romanian Hematological Center. *J BUON*. 2010; 15:547–555.

**89. Shimizu H, Matsushita Y, Aoki K, Nomura T, Yoshida Y, Mizoguchi H.**

Prevalence of the myelodysplastic syndromes in Japan. *Int J Hematol*. 1995; 61:17–22.

**90. Dali M, Achichi A, Hamdi S.**

A propos de 22 myélodysplasies. 4<sup>ème</sup> Congrès national d'hématologie. Alger mai 2007.

**91. 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.

**92. 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.

**93. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ, Machin D.**

Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance. *Br J Haematol* 1985 ; 59 : 425-33.

**94. G. Dewulf, I. Gouin, E. Pautas, P. Gaussem, P. Chaïbi, J.-P. Andreux, et al.**

Syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : profil cytologique de 100 patients. *Annales de Biologie Clinique*. Volume 62, Numéro 2, 197-202, Mars-Avril 2004.

**95. [http://www.memoireonline.com/08/09/2546/m\\_Evaluation-de-la-toxicite-des-moules-mytilus-galloprovincialis-issues-de-Jorf-Lasfar-JL-et-Oual5.html](http://www.memoireonline.com/08/09/2546/m_Evaluation-de-la-toxicite-des-moules-mytilus-galloprovincialis-issues-de-Jorf-Lasfar-JL-et-Oual5.html)**

## **Résumé:**

**Introduction:** Les SMD sont des hémopathies acquises du sujet âgé caractérisées par l'atteinte de la CSH. Dans le but de mieux cerner les particularités de ces affections, nous avons déterminé leur incidence ainsi que leurs paramètres épidémiologiques et biologiques.

**Patients et méthodes:** L'étude que nous avons menée est une étude prospective et rétrospective. Elle a porté sur 148 patients et pour lesquels, le myélogramme a révélé un SMD.

**Résultats:** Les SMD représentent 25% des hémopathies malignes avec un âge moyen de 67 ans  $\pm$ 13,83 et des extrêmes allant de 22 et de 98 ans. Le sex ratio était de 0,7. L'incidence moyenne annuelle est de  $2,8 \pm 0,45$  par 100000 habitants/an. Elle augmente avec l'âge avec un taux de  $32,09 \pm 12,5$  (IC à 95%) pour la tranche d'âge des plus de 80 ans. A l'opposé, le sujet jeune n'est pas à l'abri avec des taux d'incidence allant de  $0,48 \pm 0,31$  à  $2,19 \pm 0,87$  pour les tranches d'âges de [20-39ans] et de [40-59ans]. La symptomatologie clinique de nos patients est dominée par le syndrome anémique suivi du syndrome infectieux. Le syndrome hémorragique est le moins fréquent avec 5,4 % des cas. Biologiquement, l'anémie isolée était présente dans plus de la moitié des cas. Ailleurs, il s'agit tantôt d'une bicytopénie faite d'anémie et de thrombopénie ou d'anémie et de leucopénie, tantôt d'une pancytopénie avec atteinte des 3 lignées sanguines. Plus rarement, l'atteinte isolée des plaquettes a été observée (4,4%). Les myélogrammes et les colorations de Perls montrent une prédominance des AR suivie des AREB puis les ARSI. La classification OMS n'était pas établie avec exactitude en raison de l'absence de la cytogénétique, elle a révélé : 48% de CRDM, 33% CRDU, 7,5% d'AREB I, 4,2% d'AREB II, 5% d'ARS et 2,5% de Syndrome 5q-. Sur le plan évolutif, 71 patients présentaient au score de Bournemouth un stade A, 52 patients étaient du stade B et 6 patients au stade C.

**Conclusion :** L'incidence est de 2,8 bien qu'elle soit sous-estimé. Une amélioration des moyens diagnostiques, comme l'introduction de la cytogénétique est nécessaire car elle conditionne la prise en charge.

## **Mots clés:**

SMD, Myélogramme, Dysplasie, Anémie, Incidence.

## Abstract:

**Introduction:** MDSs are an acquired hematological diseases of the elderly person characterized by the affection of the HSC. In order to better understanding the peculiarity of these affections, we assessed their incidence rates and determined their epidemiological and biological features.

**Patients and methods:** The study we conducted was a prospective and retrospective study. It involved 148 patients and for which the bone marrow revealed an MDS.

**Results:** MDS represent 25% of hematologic malignancies diseases with a mean age of  $67 \pm 13.83$  and extremes ranging from 22 and 98 years. The sex ratio was 0.7. The average annual incidence was  $2.8 \pm 0.45$  per 100 000 inhabitants / year. It increases with age with a rate of  $32.09 \pm 12.5$  (95% CI) for the age group over 80 years. In contrast , the young subject is not sheltered with incidence rates ranging from  $0.48 \pm 0.31$  to  $2.19 \pm 0.87$  for the age groups [20 - 39years ] and [40- 59ans ] . The clinical features of our patients are dominated by the anemic syndrome followed by infectious syndrome. Hemorrhagic syndrome is the least common, with 5.4 % of cases. Biologically, isolated anemia was present in over half of cases. Somewhere else, it is sometimes a bicytopenia made of anemia and thrombocytopenia or anemia and leukopenia, and sometimes pancytopenia with the affection of the 3cell lineages. Rarely, the isolated achievement of platelets was observed (4.4%) . The bone marrow smears and colorations of Perls show a predominance of RA followed by RAEB then RARS. The WHO classification was not established with accuracy but revealed: 48 % of CRDM, 33% CRDU , 7, 5% RAEB I, RAEB II 4.2% , 5% and RAS 2.5 % of 5q - syndrome . Evolutionarily, 71 patients had to score Bournemouth an MDS stage A, 52 patients were stage B and 6 patients in stage C.

**Conclusion:** The incidence is 2,8 despite that it was undervalued. An improvement in methods of diagnosis of MDS is necessary because it affects support. Hence the need to introduce the karyotype in diagnosis.

## Key words:

MDS, E, Bone marrow smears, dysplasia, Anemia, Incidence.

## التلخيص :

**المقدمة:** متلازمة خلل التنسج النقوي هي أمراض دم مكتسبة للشخص المسن التي تتسم بإصابة الخلايا الجذعية من أجل فهم أفضل لخصائص هذا المرض قمنا بتقييم معدلات الإصابة و تحديد خصائصها الوبائية و البيولوجية.

**المرضى و الطرائق:** كانت الدراسة التي أجريناها دراسة استطلاعية و ذات أثر رجعي شملت هذه الدراسة 148 مريض تم تشخيصه بمتلازمة خلل التنسج النقوي عن طريق فحص نخاع العظام.

**النتائج :** تمثل متلازمة خلل التنسج النقوي 25 % من الأمراض الدموية الخبيثة مع متوسط عمر  $67 \pm 13.83$ . متطرفة العمر تتراوح بين 22 و 98 عام. كان متوسط المعدل السنوي  $2.8 \pm 0.45$  لكل 100000 نسمة /سنة ويزداد هذا المعدل مع التقدم بالعمر حيث يبلغ  $32.09 \pm 12.5$  للفئة العمرية 80 عام فأكثر. في المقابل, الشباب ليسوا في محمية من هذا بحيث تتراوح معدلات الإصابة ما بين  $0.48 \pm 0.31$  و  $2.19 \pm 0.87$  للفئات العمرية [20-39 عام] و [40-59 عام]. يهيمن على المظاهر السريرية للمرض أعراض فقر الدم تليها متلازمة المعدية أما أعراض النزيف فهي الأقل شيوعا بنسبة 5,4%.

بيولوجيا، مثل فقر الدم المعزول أكثر من نصف الحالات. في حالات أخرى النقص شمل سلالتين دمويتين: مرة مكونة من فقر الدم و نقص الصفائح و مرة أخرى من فقر الدم و نقص الكريات البيضاء و أحيانا تعدى فشمل 3 سلالات دموية. نادرا ما لوحظ نقص معزول في الصفائح الدموية (4,4%). أظهرت مسحات نخاع العظم و تلويين بيرلس هيمنة فقر الدم الحرون متبوعة بفقر الدم الحرون مع كثرة الأرومات ثم فقرن الدم الحرون مع أرومات الحديد الحلقية. لم نقم بتصنيف المنظمة العالمية للصحة بدقة الا أن النتائج كشفت عن: 48% من صنف قلة الخلايا المقاومة مع النمو الشاد المتعدد السلالة، 33% من صنف قلة الخلايا المقاومة مع النمو الشاد أحادي السلالة، 7,5% من صنف فقر الدم المقاوم مع افراط في الأرومات، 4,2% من صنف فقر الدم المقاوم مع افراط في الأرومات 2 و 2,5% من متلازمة 5-q.-.

أما على صعيد تطور المرض سجلنا 71 مريض في المرحلة أ، 52 مريض في المرحلة ب و 6 مرضى في المرحلة ج. الاستنتاج: بلغ معدل الاصابة 2,8 بالرغم من قلة تقديرها. التحسن في أساليب التشخيص ضروري لأنه يؤثر على طريقة العلاج. ومن هنا كانت الحاجة لإدخال النمط النووي في التشخيص.

#### الكلمات المفتاحية:

متلازمة خلل التنسج النقوي ، مسح نخاع العظم ، نمو شاد ، فقر الدم، معدل.