

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE BLIDA I
FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA
DEPARTEMENT DE MEDECINE**



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

**APPLICATION DE LA CYTOGENETIQUE AUX SYNDROMES
MYELOYDYSPLASIQUES**

Docteur : Yamina Bouchakor Moussa

Maître Assistante en Hématologie, EHS ELCC Blida.

Directeur de thèse : Professeur : Abad Mohand Tayeb

Jury :

Présidente : Professeur : Boudjerra Nadia

Assesseurs : Professeur : Djouadi Khadîdja

Professeur : Hamdi Selma

Professeur : Ramaoun Mohamed

Année 2017

Remerciements

À mon père et ma mère qui m'ont inculqué les valeurs de l'effort et du travail et sans lesquels je n'aurais pas pu réaliser mon parcours.

*L'exprime ma profonde gratitude au professeur **ABAD M.T** sans lequel cette thèse n'aurait jamais pu voir le jour, aussi, son soutien et ses conseils avisés constituent la clé de voute de cette réalisation.*

*Je tiens aussi à remercier particulièrement le professeur **TAOUSSI** qui a le mérite de m'avoir proposé ce thème et me le diriger.*

*Je remercie aussi son équipe de cytogénétique particulièrement **Nawel Cherfi** pour son engagement et sa disponibilité ainsi que **Imen, Nazihâ et Khadidja**.*

*Mes remerciements vont aussi à l'équipe du laboratoire du service d'hématologie à leur tête le **Pr OUKID**.*

*Je n'oublie évidemment pas toute l'équipe du service d'hématologie du **CAC** de **Blida** avec laquelle j'ai partagé les moments de doute et de plaisir.*

*À tous mes patients **MD** avec lesquels je partage leurs moments de douleur et souffrance et surtout l'espoir d'une thérapie innovante.*

- *À mes frères, sœurs, à la famille **Bouchakor**, la Famille **Brahimi** et mes amies avec qui j'ai changé les idées et qui ont tous cru en moi.*

- *Mes derniers remerciements et non les moindres vont à ma petite famille, mon mari **Belkacem**, mon fils aîné **Salim** et mon petit **Islem** qui ont partagé ma vie et mes expériences professionnelles depuis leurs origines, ils ont su tout au long de cette thèse refréner mes 'ras le bol' et m'encourager dans ma voie.*

Remerciements jury

- *À mon directeur de thèse, le Professeur Mohand Tayeb Abad :*

À travers ce travail, veuillez trouver le témoignage de ma grande admiration et de ma sincère reconnaissance pour m'avoir confié ce travail et m'avoir fait confiance pour le mener à bout, par vos multiples conseils et pour toutes les heures que vous avez consacré à diriger cette recherche.

Vous avez su m'encourager dans les moments les plus difficiles afin de pouvoir continuer à avancer dans le droit chemin scientifique.

Ainsi que pour toutes les préparations qui m'ont permis d'être prête pour le jour de ma soutenance.

- *À madame la présidente du jury :*

Je remercie vivement madame le professeur Boudjerra de m'avoir honoré d'être la présidente de mon jury afin d'évaluer mon travail de thèse et pour toutes les heures qu'elle a consacrées à la lecture de cette thèse. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa disponibilité et son respect.

- Aux Membres du jury

Madame le professeur Djouadi

Madame le professeur Hamdi

Monsieur le professeur Ramacun

Qui m'ont fait l'honneur aussi d'accepter d'être membres de mon jury, de lire ma thèse et de juger mon travail.

Ainsi que j'ai beaucoup appris à vos côtés notamment pour les critiques qui m'ont permis d'améliorer ma thèse et lui donner plus de valeur et d'orienter ma réflexion et mon engagement dans d'autres travaux.

Mes chers maîtres : J'ai été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de la lecture de ma thèse.

Veillez accepter mes chers maîtres mes respects les plus profonds

MERTI

ABBREVIATIONS

Abl	Proto-oncogène c – Abelson
ABVD	Adriamycine , Bleomycine, Vinblastine , Deticéne
ACE-27	Adult comorbidity evaluation-27
Acido.E	Erythroblaste Acidophile
Add	Présence de matériel chromosomique d'origine inconnue sur un chromosome
AHAI	Anémie Hémolitique Auto-immune
AIF	Apoptosis Inducing Factor
ADN	Acide Desoxyribo- Nucléique
AML1	Acute myeloid leukemia 1 protein
APAF-1	Peptidase activating factor 1
AR	Anémie réfractaire
Ara- C	Cytarabine
AREB	Anémie réfractaire avec excès de blastes
AREB 1	Anémie réfractaire avec excès de blastes type 1
AREB2	Anémie réfractaire avec excès de blastes type2
AREB-t	Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation
ARSC-T	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	Acide Ribonucléique - messenger
ARSC	Anémie réfractaire avec sideroblastes en couronne
ASE	Agents stimulant l'érythropoïèse
ASIA	Anémie sidéroblastique idiopathique acquise
ASXL1	Additional Sex-Comb Like1
ATG	Globuline antithymocytes
ATP	Adénosine triphosphates
Bad	Bcl2 Associated Death Promoter
Bak	Bcl2 homologous Antagonist /killer
BAP 31	B-cell receptor-associated protein 31
Baso.E	Erythroblaste basophile
Bax	Bcl2 Associated X protein
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma 2- like proteins (protéines antiapoptotiques)
Bcl-xL	Protéines antiapoptotiques
Bcr	Breakpoint cluster region (région de regroupement des points de cassure)
BFU-E	Burst Forming Unit-Erythroid
Bid	BH3-Interacting Domain death agonist

Bim	Bcl-2-Interacting Mediator of cell death
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
BRAF	Proto-Oncogene, Serine/ Threonine Kinase
Caspase	Cystein-Aspartate protease
CECs	Cellules endothéliales circulantes
CEPs	Précurseurs des cellules endothéliales
CFU-E	Forming Unit-Erythroid
CFU-GM	Colonie Forming Unite Granulocyte Monocyte
CG	Cytogénétique
CGR	Concentré de globule rouge
CHIP	Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé
CHT	Chimiothérapie
CI	Contre-indication
CISI	Cytopénie Idiopathique de Signification Indéterminée
CMF	Cytométrie en flux
CREBBP	cAMP-response element binding protein
CRDM	Cytopénie réfractaire dysplasie multi lignée
CRDMSC	Cytopénie réfractaire dysplasie multilignée avec sidéroblastes en couronne
CRDU	Cytopénie Réfractaire Dysplasie Uni lignée
CRDUSC	Cytopénie Réfractaire Dysplasie Uni lignée avec sidéroblastes en couronne
CSH	Cellule souche Hématopoïétique
CYP2E1	Enzyme du métabolisme du benzène
Del	Délétion
Der	Chromosome dérivé ; désigne le chromosome réarrangé par un remaniement chromosomique déséquilibré
DEK-NUP214	Proto-oncogène localisé sur le chromosome 6p22.3 - nucleoporin 214kDa 9q34.13
Dic	Chromosome dicentrique (possédant deux centromères)
DISC	Death-induced signaling complex
Dmn	Double minute. Fragment chromosomique de toute petite taille sans centromère
DNMT3A	DNA cytosine-5-methyltransferase 3A (Enzyme de méthylation de l'ADN)
Dup	Duplication d'un fragment chromosomique.
Dys G	Dysgranulopoïèse
Dys G 17 p-	Dysgranulopoïèse avec hypolobulation des PNN et vacuoles cytoplasmiques avec une del 17 p
Dys M	Dysmegacaryopoïèse
Endo G	Endonucléase G.

EDP	Electrophorese des protides
EPO	Erythropoïétine
ETV6	Translocation-Ets-leukemia virus, localisé sur le bras court du chromosome 12 12p12.2
EV11	Ecotropic Virus Integration Site 1(oncoprotéine)
FAB	Franco Américano Britannique
FADD	Fas Associating protein with Death Domain
FAN	Facteur Anti Nucléaire
Fas	Fatty acid synthase
Fas – L	Fas ligand
FISH	Hybridation in situ en fluorescence
FLT3	Fms - like Tyrosine Kinase 3 (Gene codant pour une protéine)
FS	Frottis sanguin
GATA1	Erythroid transcription factor/Globine Transcription Factor
GATA2	binding protein 2 - a transcription factor
GB	Globule blanc
G-CFU	Granulocyte-Colonie Forming Unité
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GFM	Groupe francophone de myélodysplasie
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor
GR	Globule rouge
GST	Glutathion S – transférase
GST T1	GST –Theta A 1
GVH	Réaction de greffon contre l'hôte
HAEMACARE	Cancer Registry Based project on Hematologic malignancies
Hb	Hémoglobine
HDACi	Inhibiteurs de la désacétylase d'histones
HDK	Lymphome hodgkinien
HI	Hematologic improvement (Réponse hématologique)
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HPRT	Hypoxanthine Phosphoribosyl Transférase)
HUMARA	L'analyse du Polymorphisme du Gène du Récepteur de l'Androgène
IBMTR	International blood and marrow transplant research
IC	Incidence cumulée taux d'incidence standardisé

ICUS	Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance
IDH1 /2	Isocitrate déshydrogénases 1 et 2
IDUS	Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance
IL6	Interleukine 6
IMRAW	International MDS risk assessment working group
Int 1	Intermediare 1
Int 2	Intermediare 2
Inv.3	Inversion
Inv (16)	Inversion 16
Inv .3	Inversion du chromosome 3
IPSS	International Prognosis Scoring System
IPSS-R	International Prognosis Scoring System Révisé
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
ish	in situ hybridization
iso	iso chromosome.
IWG	Groupe de Travail International / International working
IWG.PM	International working Group Prognostic Myelodiplastic
JAK2	Janus kinase 2
LA	Leucémie Aigue
LAM	Leucémie aigüe myéloïde
LAM 6	Leucémie aigue myéloïde proerythroblastique
LDH	Lactates déshydrogénases
LMC	Leucémie myéloïde chronique
LMMC	Leucémie myelomonocytaire chronique
LNH	Lymphome non hodgkinien
MAP	Mitogen Activated Protein Kinase
Mar	Marqueur (petit fragment chromosomique avec ou sans centromère dont l'origine est inconnue
M-FISH	Multiplex FISH
MGG	May-Grunwald-Giemsa
MLL	Mixed Lineage Leukemia
MMP	Métallo protéinases :
MO	Moelle osseuse
MOPP	Mechloréthamine , Oncovin , Procarbazine , Prednisone)
NA	Non atteinte

NADP(H)	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NF1	Gène Suppresseur de tumeur
NPCRC	Newly Proposed Cytogenetic Risk Classification
NQ01	Quinone oxydoréductase
NR	Neutropénie réfractaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
P	Bras courts du chromosome
PDGFRA	Platelet Derived Growth Receptor B
PDGFRB	Platelet Derived Growth Receptor B
PECAM-1 (CD31):	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule/ Cluster of Differentiation 31
PGK	Phosphoglycérate kinase
Plaq	Plaquette
PNN	Polynucleaire neutrophile
Poly.E	Erythroblaste polychromatophile
PR	Polyarthrite rhumatoïde
ProE	Proerythroblastes
PTAI	Purpura Thrombopénique Auto-immun
PUMA	p53-Upregulated Modulator of Apoptosis
q	Bras long du chromosome
RA	Refractory anemia
RARS	Refractory anemia with ringed siderblasts
RBM 22	RNA binding motif protein 22
RC	Rémission complète
RCMD	Refractory Cytopenia with multilineage Dysplasia
RCUD	Refractory Cytopenia with unilineage dysplasia
Ret	Reticulocytes
RFLP	Restriction fragment length polymorphism
RH	Rémission hématologique
RN	Refractory neutropenia
RP	Rémission partielle
RPN1	Gene codant pour une protéine (Ribophorin 1)
RPS14	Ribosomal Protein S14 (Gene codant pour une protéine)
RT	Refractory thrombocytopenia
RTH	Radiothérapie
RUNX1	Facteur de transcription

SAL	Serum anti lymphocytaire
sl	Stemline (Idem)
SCF	Stem Cell Factor
SF3B1	Splicing factor 3B subunit 1(Gene codant pour une protéine)
SG	Survie globale
SMD	Syndrome myélodysplasique
SMD EB	Syndrome myélodysplasique avec Excès de Blastes
SMD EB1	Syndrome myélodysplasique avec Excès de Blastes type 1
SMD EB2	Syndrome myélodysplasique avec Excès de Blastes type 2
SMD MLD ou DM	Syndrome myélodysplasique avec dysplasie multilignée
SMD - RS MLD	Syndrome myélodysplasique avec Ring Sideroblastique et dysplasie multilignée
SMD - RS – SLD	Syndrome myélodysplasique avec Ring Sideroblastique et dysplasie unilignée
SMD- RS	Syndrome myélodysplasique avec Ring Sideroblastique
SMD – SLD ou DU	Syndrome myélodysplasique avec dysplasie unilignée
SMD – U	Syndrome myélodysplasique inclassables (Unclassifiable)
SMP	Syndrome myeloproliferatif
SMD/SMP	Syndromes Myélodysplasiques/Syndromes Myeloproliferatifs
SMD/P - RS – T	Syndrome Myélodysplasique/Myeloproliferatif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose
SPARC	Secreted Protein Acidic And Rich In Cysteine
SSP	Survie sans progression
SRSF2	Serine/Arginine-Rich Splicing Factor 2(Gene codant pour une protein)
t	Translocation
TCRC:	Traditional Cytogenetic Risk Classification
TCS	Transplantation de cellules souches
TET2	Ten Eleven Translocation
TNF:	Tumor Necrosis Factor
TNF- alpha:	Tumor necrosis factor alpha
TP53	Gene de mutation codant pour la proteine p53
TPO	Thrombopoïétine
TR	Thrombopénie réfractaire
TRAIL	TNF-related apoptosis-inducing ligand
Tri	Trisomie
TSH	Thyroid - Stimulating Hormone

TSM	Taux d'incidence standardisé
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor:
VGM	Volume globulaire moyen
VHB :	Virus de l' Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience humain
WHO	World Health Organization
WPSS	Système de score pronostique base sur la classification de L'OMS
Wcp	Whole chromosome pain (peintures chromosomiques)
ZRSR2	Zinc finger (CCCH type), RNA-binding motif and serine/arginine rich 2 U2AF35

:

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	
1 . DEFINITION DES SMD	5
2 . EPIDEMIOLOGIE	5
2.1 Epidémiologie descriptive	5
2. 2 Epidémiologie analytique	6
2.2.1 Les SMD primaires ou de Novo	6
2. 2.2 Les SMD secondaires	6
2.3 Etiologies	6
2.3.1 Facteurs exogènes	7
2.3.1.1 Antimitotiques	7
2.3.1.2 Toxiques	8
2.3.1.3 Radiations ionisantes	8
2 3.1.4 Autres affections acquises	8
3 . PHYSIOPATHOLOGIE	8
3. 1 Histoire naturelle des syndromes myélodysplasiques	9
3. 1.1 Un excès d'apoptose	10
3. 1.2 Anomalies chromosomiques et moléculaires	11
3. 1.3 Régulation épigénétiques	16
3.1.4 Anomalies du microenvironnement médullaire	16
3.1.5 Les anomalies immunologiques	17
3.1.6 Angiogenèse	17
4 – DIAGNOSTIC DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES	18
4.1 Diagnostic Positif	18
4.1.1 Clinique	18
4.1.2. Biologie	20
4.1.2.1 Données de l'hémogramme	20
4.1.2.2 Frottis sanguin	20
4.1.2.3 Myélogramme	22
4.1.2.4 La coloration de Perls	28
4.1.2.5 La biopsie ostéo- médullaire (BOM)	29
4.1.2.6. Etude cytogénétique médullaire	30
4.1.2.6.1 Cytogénétique conventionnelle : Caryotype	30
4.1.2.6.2 Cytogénétique moléculaire : L'hybridation in situ en fluorescence (FISH)	31
4.1 .2.7 Les autres paramètres biologiques	36
4 .2 Diagnostic différentiel	38
5 . CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES	40
5.1. Historique	40
5.2 Classifications morphologiques et diagnostiques	41
5.2.1 Classification Franco-Américano-britannique FAB	41
5.2.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2001 (OMS)	42
5.2.3 Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS)	42
5.2.4 Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2016 (OMS 2016)	49

5.3 Classifications cytogénétiques	52
5.3.1 Anomalies cytogénétiques	53
5.3.1.1 Délétion partielle du chromosome 5 (Del 5q)	53
5.3.1.1.1 Le syndrome 5q-	53
5.3.1.1.2 Del (5q) autres que le syndrome 5 q-	54
5.3.1.2 Perte partielle ou délétion 7q (del 7q-) ou totale, monosomie du chromosome	54
5.3.1.3 La trisomie 8	55
5.3.1.4 La délétion 20q (20q-)	56
5.3.1.5 Délétion du bras court du chromosome 17 ou Syndrome 17p-	56
5.3.1.6 La perte du chromosome Y	56
5.3.1.7 Anomalies impliquant le bras court du chromosome 12 (12p).	57
5.3.1.8 Autres délétions partielles : délétion 11q	57
5.3.1.9 Autres remaniements équilibrés récurrents	58
5.3.1.10 Caryotypes anormaux complexes	59
5.3.2 Intérêt des larges études multicentriques pour déterminer la valeur pronostique des anomalies chromosomiques dans les SMD	59
5.3.2.1 Classification selon l'ancienne classification	59
5.3.2.2 Classification selon la nouvelle classification cytogénétique :	60
5.4 Classifications pronostiques des syndromes myélodysplasiques	62
5.4.1 Facteurs pronostiques	62
5.4.2 Score pronostique IPSS des syndromes myélodysplasiques	63
5.4.3 Score pronostique révisé (IPSS-R)	65
5.4.4 Classification OMS et les besoins transfusionnels / Score pronostique WPSS	67
5.4.5 Les autres facteurs pronostiques	69
6. EVOLUTION ET COMPLICATIONS	70
7. TRAITEMENT	72
7.1 Moyens et méthodes	72
7.1.1 SMD à faible risque (risques faible et intermédiaire I)	72
7.1.2 SMD à haut risque (risques intermédiaire II et élevé)	75
7.2 Indications	77
7.3 Réponse au traitement	79
7.4 Perspectives	79

PARTIE PRATIQUE

1– MATERIELS ET METHODES

1.1 Patients et critères d'inclusions	80
1.1.1 Critères d'inclusion	80
1.2 Description de la fiche technique d'exploitation	80
1.2.1 Données épidémiologiques	80
1.2.2 Les antécédents	80
1.2.3 Histoire de la maladie	80
1.2.4 Examen clinique	81
1.2.5 Examens biologiques	81
- Hémogramme	81
- Frottis sanguin	81
- Myélogramme	81
- Etude cytogénétique	82
- Biopsie osteo-médullaire (BOM)	82
- Cytométrie en Flux (CMF)	82
- Autres explorations	82
1.2.5.1 Matériels et réactifs	82
1.2.5.1.1 L'Hémogramme	82
1.2.5.1.2 La cytologie	82
1.2.5.1.3 La cytogénétique conventionnelle : Caryotype	83
1.2.5.1.3.1 Equipement	83
1.2.5.1.3.2 Réactifs	83
1.2.5.1.3.4 Consommables	83
1.2.5.1.4 La FISH	84
1.2.5.1.4.1 Equipement	84
1.2.5.1.4.2 Réactifs	85
1.2.5.1.4.3 Consommables	85
1.2.5.1.5 Pour la Biochimie	85
1.2.5.1.6 Pour la Cytométrie en flux	86
1.2.5.2 Méthodes appliquées	86
1.2.5.2.1 Hémogramme	86
1.2.5.2.2 Cytologie	86
1.2.5.2.2.1 Frottis sanguin	87
1.2.5.2.2.2 Etude cytomorphologique médullaire	87
1.2.5.2.3 Etude cytogénétique	88
1.2.5.2.3.1 Cytogénétique conventionnelle : caryotype	88
1.2.5.2.3.1.1 Mise en culture	88
1.2.5.2.3.1.2 Etalement des culots cellulaire fixés	88
1.2.5.2.3.1.3 Dénaturation thermique	89
1.2.5.2.3.1.4 Coloration	89
1.2.5.2.3.1.5 Analyse au microscope	89
1.2.5.2.3.1.6 Contraintes liées à la réalisation d'un caryotype	89
1.2.5.2.3.2 L'Hybridation in situ fluorescente: FISH	89
1.2.5.2.3.2.1 Principe	89
1.2.5.2.3.2.2 Technique de FISH	90

1.2.5.2.3.2.3 Avantages et contraintes liées à la réalisation d'une FISH	90
1.2.5.2.3.2.3 .1 Avantages	90
1.2.5.2.3.2.3.2 Contraintes	90
1.2.6 Classifications	91
1.2.6.1 Classifications morphologiques diagnostiques	91
1.2.6.1.1 FAB	91
1.2.6.1.2 OMS	91
1.2.6.1.3 OMS 2016	92
1.2.6.2 Classifications cytogénétiques	92
1.2.6.3 Classifications pronostiques	93
1.2.6.3.1 IPSS	93
1.2.6.3.2 IPSS-R	93
1.2.6. 3.3 WPSS	93
1.2.6. 3.4 Score de comorbidités	93
1.2.6.3.4 Evolution et complications	94
1.2.7 Etude statistique	94
2 - RESULTATS	95
2.1 Données épidémiologiques	95
2.1.1 L'âge	95
2.1.2 sexe	95
2.1.3 Origine géographique	95
2.1.4 Profession / exposition	96
2.1.5 Délai avant le diagnostic	97
2.1.6 Circonstances de découverte	97
2.2 Présentation clinique	98
2.2.1 Les antécédents	98
2.2.2 Les signes généraux	99
2.2.3 Manifestations cliniques	99
2.2.3.1 Le syndrome anémique	100
2. 2.3.2 Le syndrome hémorragique	100
2. 2.3.3 Le syndrome infectieux	101
2.2.3.4 La splénomégalie	101
2.2.3.5 Les douleurs osseuses	102
2.2.3.6 Les manifestations systémiques	102
2.3 Présentation biologiques	103
2.3.1 Hémogramme	103
2.3.2 Frottis sanguin	105
2.3.3 Medullogramme	108
2.3.4 Coloration de Perls	113
2.3.5 BOM	113
2.3.6 Résultats de la cytogénétique	114
2.3.6.1 Répartition des anomalies cytogénétiques au caryotype	114
2.3.6.1.1 Caryotype normale	114
2 .3.6.1.2 Caryotype pathologique	114
2.3.6.1.3 Le caryotype non contributif	114

2.3.6.2 Répartition des anomalies cytogénétiques en FISH	117
2.3.6.2.1 Aucune anomalie	117
2.3.6.2.2 Anomalies récurrentes	117
2.3.6.3 Cas particuliers des caryotypes complexes	120
2.3.6.4 Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH	121
2.3.6.4.1 Recapulatif des différentes anomalies cytogénétiques en Caryotype et FISH	125
2.3.6.4.2 Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH selon les classifications cytogénétiques	126
2.3.6.4.2.1 Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sans anomalies cytogénétiques (caryotype et FISH normal)	130
2.3.6.4.2.2 Les Différentes anomalies cytogénétiques selon la valeur pronostique cytogénétique	130
2.3.6.4.2.2.1 Anomalies de bon pronostic	130
2.3.6.4.2.2.2 Une anomalie de pronostic intermédiaire	132
2.3.6.4.2.2.3 Anomalies de mauvais pronostic	134
2.3.6.4.2.2.4 Anomalies de très mauvais pronostic	135
2.3.7 Cytométrie en flux	136
2.3.8 Les autres bilans	137
2.4 Classifications morphologiques	138
2.4.1 Classification FAB	138
2.4.2 Classification OMS	138
2.5 Classifications cytogénétiques	140
2.5.1 Selon l'ancienne classification (TCRC)	140
2.5.2 Selon la nouvelle classification (NPCRC) (2009)	141
2.5.3 Selon la nouvelle classification (NPCRC) (2012)	141
2.5.4 Recapulatif des 03 classifications cytogénétiques	142
2.6 Classifications pronostiques	143
2.6.1 IPSS	143
2.6.2 IPSS-R	145
2.6.3 WPSS	146
2.6.4 Score de comorbidités	147
2.7 Evolution et complications	148
2.7.1 Progression en LAM selon les données cliniques et biologiques	149
2.7.2 Progression en LAM selon la classification OMS	149
2.7.3 Progression en LAM selon la classification cytogénétique	150
2.7.4 Progression selon les scores pronostiques (IPSS, IPSS-R)	151
2.7.5 Progression selon le WPSS	152
2.8 Prise en charge thérapeutique	152
2.8.1 Le traitement symptomatique	152
2.8.2 Le traitement spécifique	153
2.9 Devenir globale des patients	153
2.9.1 Devenir après traitement	154
2.10 Courbe de survies	154
2.10.1 Survie globale (SG) et Survie sans progression (SSP)	154
2.10.2 Survie globale et Survie sans progression selon la transformation	154

2.10.3	Courbe de SG et SSP selon l'âge ≤ 60 ans et > 60 ans	155
2. 10. 4	Courbe de SG et SSP des pts selon la classification OMS	156
2.10.5	Courbe de SG et SSP selon la classification cytogénétique	156
2.10.6	Courbe de SG et SSP selon l'IPSS	157
2.10.7	Courbe de SG et SSP selon l'IPSS-R	158
2.10.8	Courbe de SG et SSP selon le WPSS	159
2.10.9	Courbe de SG et SSP selon le score de comorbidité	160
3.	Discussion	161
3.1	Sur les données épidémiologiques	161
3.1.1	Données sur l'Incidence	161
3.1.2	Données sur l'âge	161
3.1.3	Données sur le sexe	161
3.1.4	Données sur Les causes des SMD	161
3. 2	Comparaison des données cliniques	162
3.2.1	Délai diagnostique	162
3.2.2	Antécédents de cancer familial et comorbidités	162
3.2.3	Circonstances de découvertes de la maladie	162
3.2.3	Les manifestations cliniques	162
3. 3	Comparaison des données biologiques	163
3. 4	Comparaison des données cytologiques	164
3.5	Comparaison selon la classification FAB	166
3.6	Comparaison sur la répartition des anomalies cytogénétiques	167
3.6.1	Données du caryotype	167
3.6.1.1	Les échecs de caryotype	167
3.6.1.2	Comparaison de nos résultats du caryotype	167
III.6.2	Données de la FISH	168
3. 6.3	Comparaison de nos résultats du caryotype et la FISH	169
3.7	Comparaison selon la classification OMS	171
3.8	Comparaison de la classification cytogénétique	172
3.8.1	Comparaison des anomalies cytogénétiques selon la classification de l'OMS et devenir	173
3.9	Comparaison des classifications IPSS, IPSS-R et WPSS	174
3.9 .1	L'IPSS	174
3.9 .2	L'IPSS-R	175
3.9 .3	Le WPSS	176
3.9.4	Comparaison entre les 03 scores pronostiques	177
4 –	Conclusion	178
5-	Bibliographie	182
6 -	Annexes	203
6.1	Images de caryotypes	203
6. 2	Images de FISH	207
6. 3	Listes et caractéristiques des données des patients	210
6.4	Liste des figures	220
6. 5	Liste des tableaux	222
6. 6	Fiche technique	225

INTRODUCTION

INTRODUCTION

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, se traduisant par une hématopoïèse inefficace (1), avec persistance d'une hématopoïèse normale au moins au début de la maladie (2).

Classiquement ils sont révélés par des cytopénies périphériques ; au plan pronostic il existe un risque élevé de transformation en leucémie aigüe (30% des cas) (1).

Le caractère clonal de l'hématopoïèse des SMD a été confirmé au début des années 1990 par l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction(RFLP) sur le chromosome X et récemment par l'analyse du polymorphisme du gène du récepteur de l'androgène (HUMARA), sur le même chromosome X.

Ces études montrent une inactivation non aléatoire d'un chromosome X dans les cellules de la moelle de femmes atteintes de ces syndromes et un aspect clonal dans 75% des cas (2).

Les syndromes myélodysplasiques touchent essentiellement les sujets âgés, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans et une légère prédominance masculine (1,3);leur incidence est globalement de 3 à 6 cas / 100.000 personnes et par an (1,3).

Les SMD peuvent être primaires (SMD de novo) ou secondaires à des substances toxiques pour la moelle osseuse, d'origine professionnelle, environnementale ou thérapeutique (1,4).

Les liens avec les affections dysimmunitaires sont décrits.La survenue de manifestations systémiques au cours des SMD n'est pas fortuite ; un SMD doit être recherché chez un patient présentant des manifestations systémiques d'autant plus qu'elles surviennent chez les patients âgés (4).

L'anémie régénérative normocytaire ou macrocytaire est le mode d'entrée dans la maladie le plus fréquemment retrouvé ; le début est très souvent insidieux, et l'installation lente d'une cytopénie initialement peu ou pas symptomatique est parfois mal comprise ; la présence et le nombre de cytopénies sont les éléments indispensables au diagnostic, à la classification et au pronostic des SMD (4).Les complications des SMD résultent des cytopénies sous-jacentes et incluent l'hémorragie par thrombopénie et l'infection par neutropénie le plus souvent (5). Elles conduisent à une morbidité et une mortalité plus élevées des patients suivis pour SMD comparées avec une population saine appariée de même âge (5).

Les SMD sont diagnostiqués par l'analyse quantitative et qualitative du sang et la moelle osseuse,

mettant en évidence des signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignées.

La dysmyélopoïèse se manifeste par des anomalies cytologiques qualitatives d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, érythroïdes, granuleuses et megacaryocytaires. Elle est un critère essentiel du diagnostic mais elle peut s'observer dans d'autres pathologies ainsi que dans diverses situations cliniques où elle est généralement réversible ; elle peut être détectée dès l'examen du frottis de sang.

Le myélogramme permet d'analyser les anomalies qualitatives des précurseurs myéloïdes, de mettre en évidence un éventuel excès de blastes et de rechercher des sidéroblastes en couronne par la coloration de Perls. Au terme de ces examens morphologiques, il est souvent possible de porter un diagnostic de syndrome myélodysplasique qu'il faudra alors classer.

Dans certains cas, les seules données cytologiques sont insuffisantes pour affirmer le syndrome myélodysplasique. Des investigations complémentaires sont alors indispensables et apporteront parfois des arguments en faveur du diagnostic comme :

- La ponction biopsie osseuse (PBO) qui décrit bien la dysmegacaryopoïèse, son indication est nécessaire au diagnostic différentiel entre SMD et myélofibrose.
- Les techniques les plus utilisées pour affirmer le caractère clonal des SMD sont le caryotype ou l'Hybridation In Situ Fluorescente (FISH) sur noyaux interphasiques (**4, 5, 6, 7, 37**) ; ces techniques permettent de reconnaître les cellules clonales au sein d'une population hétérogène dans laquelle persiste une hématopoïèse normale(**2**).
- L'analyse cytogénétique est nécessaire pour le diagnostic et indispensable pour la classification et la détermination du pronostic des SMD. Ces derniers sont caractérisés par une grande hétérogénéité du caryotype au moment du diagnostic de la maladie. Il peut être normal ou pathologique simple (maximum de 02 anomalies chromosomiques présentes au sein du clone cellulaire anormal) situation habituellement observée dans les SMD de novo dans 30 à 40 % des cas, alors que les caryotypes complexes (plus de trois anomalies) sont souvent retrouvés dans les SMD secondaires dans 80 % des cas (**8,9**). Les anomalies cytogénétiques récurrentes les plus fréquentes sont les pertes de matériel chromosomique à type de délétion partielle telle que la délétion du bras long du chromosome 5, la del (5q -) isolée ou associée à d'autres anomalies du caryotype , c'est la plus fréquente des SMD de novo (30%) ainsi que les anomalies des chromosomes 7 , 8 et 20 qui sont vues dans 50% des SMD de novo et 80 % des SMD secondaires et les translocations équilibrées ou non qui sont rares (**4,8,10,11,12,13,14, 15**) . Ceux sont des déterminants majeurs de la pathogénèse, du diagnostic, du pronostic et du choix thérapeutique dans les SMD (**5,37**).
- La cytométrie en flux (CMF) peut apporter une aide tant pour le diagnostic que pour le suivi.

Lorsque ces examens ne permettent pas de conclure et qu'aucune étiologie n'est retrouvée, il est proposé de considérer ces cas comme des cytopénies idiopathiques de signification indéterminée ou (CISI), catégorie d'attente qui requiert une surveillance hématologique attentive dans l'hypothèse de la survenue d'un syndrome myélodysplasique caractérisé.

Les SMD sont traditionnellement classés en plusieurs entités (7, 4, 17,18). Ils ont été d'abord catégorisés en 1982 par la classification FAB mais celle-ci est remise en cause grâce aux progrès des explorations cytogénétiques qui ont été à la base de la classification OMS en 2001 actualisée en 2008 et en 2016 ; elle est actuellement la classification de référence (5, 16,20).

En raison de la prise de conscience des insuffisances de ces systèmes de classifications pour prédire l'évolution de ces affections, des systèmes de scores pronostiques ont été décrits pour préciser le risque évolutif grâce à l'apport de nouveaux index pronostiques. En premier, le score IPSS établi en 1997 (International Prognostic Scoring System) (21, 22, 23, 24), qui est aujourd'hui le standard pour évaluer au diagnostic le pronostic des patients souffrant de SMD. L'IPSS est basé sur le pourcentage des blastes médullaires, le nombre des cytopénies et le profil cytogénétique (absence, présence et type d'anomalies chromosomiques). Il définit trois groupes à risque cytogénétique (25, 26, 27) et quatre groupes pronostiques dans la perspective d'un choix thérapeutique (7, 22, 25). En second lieu, le score WPSS (WHO Prognostic Scoring System) (2007) intégrant le facteur transfusionnel non pris en compte par l'IPSS (22, 23). En troisième lieu, le score IPSS-Révisé (IPSS-R), qui prend en compte la profondeur des cytopénies et définit cinq groupes cytogénétiques pronostiques vs trois dans l'IPSS, (6, 25, 29). En dernier lieu, le score WPSS-Révisé (20).

Les classifications cytogénétiques et pronostiques ont permis de définir les deux grands groupes des SMD (Haut grade et Faible grade), relevant d'approches thérapeutiques différentes. Dans les SMD de faible grade, les cytopénies récidivantes, l'anémie reste la préoccupation essentielle gérée par un traitement symptomatique (transfusions, EPO recombinante) ; dans les syndromes 5q- et les faibles grades hors 5q-, le lenalidomide apparaît comme une thérapie ciblée (30, 37) innovante.

Pour les SMD de haut grade, le seul traitement potentiellement curatif est la greffe de moelle osseuse (GMO) ; pour les sujets âgés ou en absence de donneur, les agents hypométhylants sont proposés, en particulier l'Azacitidine (31,37).

Les objectifs de ce travail sont :

- Etablir la répartition des anomalies cytogénétiques observées dans les syndromes myélodysplasiques.
- Appliquer les classifications OMS (WHO 2008) et pronostiques (IPSS et IPSS-R).

Pour atteindre ces objectifs, nous avons :

- Réalisé dans l'unité cytogénétique du service d'hématologie de l'EHS ELCC Blida, un prélèvement médullaire systématique en vue d'un examen cytogénétique conventionnel par caryotype et moléculaire par FISH en ciblant systématiquement les chromosomes 5,7, 20,17, le MLL en cas d'ASIA (anémie sidérolastique acquise) et l'inv.3 en cas de dysmegacaryopoïèse et excès de blastes, devant toute suspicion de SMD chez l'adulte de plus de 15 ans.
- Appliqué les classifications morphologiques OMS et pronostiques IPSS et IPSS-R.

PARTIE THEORIQUE

MATERIELS ET METHODES

1. DEFINITION

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe hétérogène d'hémopathies clonales affectant la cellule souche et les progéniteurs hématopoïétiques des lignées érythrocytaires, mégacaryocytaires et granulocytaires. Ils évoluent vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans 30 % des cas.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1 Epidémiologie descriptive

2.1.1 Incidence

Les SMD représentent 13% de l'ensemble des hémopathies malignes selon le registre régional des hémopathies malignes de basse-Normandie (France) **(1,32)**.

La fréquence des SMD augmente avec l'âge, on s'attend à une augmentation de l'incidence des SMD du fait de l'allongement de la durée de vie **(4)**.

Son incidence globale annuelle est comprise entre 3 et 6 cas pour 100 .000 habitants(h)/an, en France environ 2500 nouveaux cas par an (GFM) **(1, 35,36)**. Les variabilités d'incidence observées peuvent s'expliquer par la grande hétérogénéité des SMD **(32)**. Le taux d'incidence des SMD est estimé aux USA : 3,3 cas / 100.000 (h)/an**(3)**, une incidence similaire aux groupes européens **(38)** Angleterre : 3,6 cas /100.000 (h)/an ; Allemagne : 3 ,2 cas /100.000(h)/an ; Suède : 3,6 ; France : 3,2 cas /100.000 (h)/an ; Au Japon : 1,0 cas /100.000 (h)/an ; 9,3 cas /100.000(h)/an au royaume Unis. L'incidence augmente en raison de l'augmentation de l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques et de la survie prolongée des patients traités.

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 **(19)**.

2.1.2 Age

Les SMD sont plus fréquents chez le sujet âgé **(4)**. Seuls 8 à 10% des patients ont moins de 50 ans au moment du diagnostic **(33,4)** ,75% des malades ont plus de 60 ans, 50% ont plus de 80 ans.

2.1.3 Sexe

Les SMD sont près de deux fois plus fréquents chez les hommes que chez les femmes : Sex ratio de 1,5 à 2 **(32, 34)**.

2. 2 Epidémiologie analytique

L'OMS distingue les SMD primaires et secondaires en fonction de l'histoire clinique et la notion d'exposition à des agents toxiques, à des radiations ionisantes ou à une chimiothérapie.

2.2.1 Les SMD primaires ou de Novo

Ils représentent 90 à 80% des SMD, surviennent en dehors de tout antécédent d'exposition à une chimiothérapie et ou à une radiothérapie pour un cancer antérieur (2). De nombreux facteurs de risque interviennent dans la prédisposition aux SMD primaires ; des études épidémiologiques récentes (4) suggèrent de nombreux facteurs de risque qui interviennent dans la prédisposition : tabagisme, exposition aux toxiques chimiques et aux solvants utilisés en agriculture (fertilisants, herbicides et pesticides), exposition aux dérivés de benzène (industrie, pétrochimie et peintures), antécédents d'hémopathies familiales (1, 39), anémie de Fanconi, syndrome de Diamond Blackfan, syndrome de Schwachmann – Diamond, dyskeratose congénitale, exposition aux radiations ionisantes (survivants de Nagasaki après l'explosion atomique).

2.2.2 Les SMD secondaires

Représentent 10 à 20% des SMD et surviennent à la suite d'une chimiothérapie et ou une radiothérapie pour un cancer antérieur ; ils se voient surtout chez les patients traités pour :

- lymphome de Hodgkin (40), surtout avec le protocole MOPP (IC = 2,2% à 10 ans), associée à la radiothérapie (RTH) IC = 10,2% ; ce risque est quasi nul avec l'ABVD
- lymphome non Hodgkinien ; IC = 10% à 10 ans (chimiothérapie (CHT) conventionnelle, intensive et autogreffe) (41, 42).
- cancer du sein : CHT et RTH avec un risque cumulé à 8 ans de 0,55% (13).

II 3 Etiologies

Dans la grande majorité des cas (80 à 90%), ces maladies apparaissent comme primitives, mais des facteurs étiologiques sont retrouvés dans 10 % des cas (43, 44). A côté de l'âge et du sexe masculin, certains facteurs génétiques peuvent entraîner une susceptibilité au développement des SMD ; les maladies génétiques constitutionnelles ou le polymorphisme des enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques cancérigènes, le traitement anticancéreux (chimiothérapie, radiothérapie) restent les facteurs étiologiques les mieux identifiés tandis que les agents professionnels ou environnementaux sont encore souvent mal connus.

2.3.1 Facteurs exogènes

2.3.2.1. Antimitotiques les plus souvent incriminés

2.3.2.1.1 Agents alkylants :

- Les moutardes azotées
- Le Chlorambucil (Chloraminophène)
- Le Cyclophosphamide (Endoxan)
- Le Melphalan (Alkeran) et les Nitroso- urées (BCNU, CCNU) **(45) (46) (47)**.
- Tous les agents alkylants n'ont pas le même potentiel oncogénique : le Melphalan et les Moutardes azotés ont un potentiel élevé, sont caractérisés par une latence relativement longue de 3 à 7 ans après le début de l'chimiothérapie
- Il existe une relation directe entre la dose totale administrée et l'incidence de SMD
- Ils sont généralement marqués par une phase preleucémique de SMD avec dysplasie multiple.
- Après le MOPP (Mechloréthamine, Oncovin, Procarbazine, Prednisone), le risque de SMD et ou de leucémie secondaire est de 6,4% pour six cures et atteint 37,5 % après 12 cures
- Avec le Chlorambucil, le risque de SMD est important à des doses supérieures à 1300 mg. **(4) (48)**.

2.3.2.1.2 Inhibiteurs de la topo -isomérase II et dérivés du platine

- Les Epipodophyllines, les Anthracyclines, le Cisplatine sont responsables de leucémies secondaires surtout après leur utilisation répétée et séquentielle, et d'anomalies chromosomiques particulières, portant sur les régions 11q23 et 21q11 **(49)**.

2.3.2.1.3 Anti métabolites

L'hydroxy-urée et le pipobroman dans certaines maladies de Vaquez ou thrombocytémie essentielle ont pu induire jusqu'à 3% de SMD et de leucémies secondaires **(50) (51)**.

2.3.2.1.4 Les Immunosuppresseurs

Il semble que l'utilisation d'Azathioprine accroisse le risque de leucémies secondaires.

2.3.2.1.5 Analogues des purines

La Fludarabine et le 2chlorodésoxyadénosine peuvent induire des anomalies médullaires de type SMD, associées dans un seul cas rapporté à des anomalies cytogénétiques **(52)**.

2.3.2.2 Toxiques

Le benzène et ses dérivés entraînent un risque accru de SMD et de leucémies secondaires. La fréquence reste élevée dans les pays où l'utilisation du benzène n'a pas été réglementée, dans les industries de la chaussure et du caoutchouc (**53, 54**). Les anomalies hématologiques surviennent entre 8 et 10 ans après l'exposition et s'accompagnent de pertes de matériel sur les chromosomes (ch) 5 et 7. L'interaction avec de nombreuses enzymes intervenant dans le métabolisme du benzène, telles que NQO1 et CYP2E1, favorise l'émergence des SMD et des leucémies secondaires.

Le tabagisme est un facteur de risque de SMD et de leucémie secondaire; c'est l'une des principales sources actuelles d'exposition au benzène (**55**).

2.3.3 Radiations ionisantes

Les arguments en faveur du rôle leucémogène des radiations ionisantes sont nombreux.

L'existence accrue de SMD après irradiation à fortes doses et le plus souvent à fort débit de dose est établi, l'effet à faible dose est controversé. Les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki ont présenté un pourcentage élevé de SMD et de leucémie, 8 à 10 ans après l'exposition (**56**) (**57**). La radiothérapie est aussi rendue responsable de l'incidence plus élevée de leucémies secondaires au cours des lymphomes non hodgkinien.

2.3.4 Autres affections acquises

D'autres maladies hématologiques s'accompagnent avec une fréquence significative de SMD et leucémies secondaires. Les SMD et les leucémies observées dans les pathologies lymphoïdes sont essentiellement en rapport avec la prise de traitements médullotoxiques et non avec une évolution clonale. Les SMD et leucémies secondaires au décours des autogreffes de moelle sont considérés comme la résultante des traitements préalables, plutôt que du conditionnement, avec pour certaines séries une incidence de 15 % à 10 ans. Il existe une association non fortuite entre aplasie médullaire d'une part, SMD et leucémie secondaire d'autre part, l'incidence globale atteignant 30% dans certaines séries.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Les SMD résultent d'anomalies moléculaires touchant un clone de CSH provoquant plusieurs événements (**4**) : (**Figure n°1**)

- Un excès d'apoptose
- La survenue d'anomalies cytogénétiques et moléculaires
- Des troubles de la régulation épigénétique

- Des anomalies de l'environnement médullaire
- Des anomalies immunologiques
- Des anomalies de l'angiogenèse

La moelle osseuse est généralement riche, mais avec des anomalies qualitatives et morphologiques des cellules.

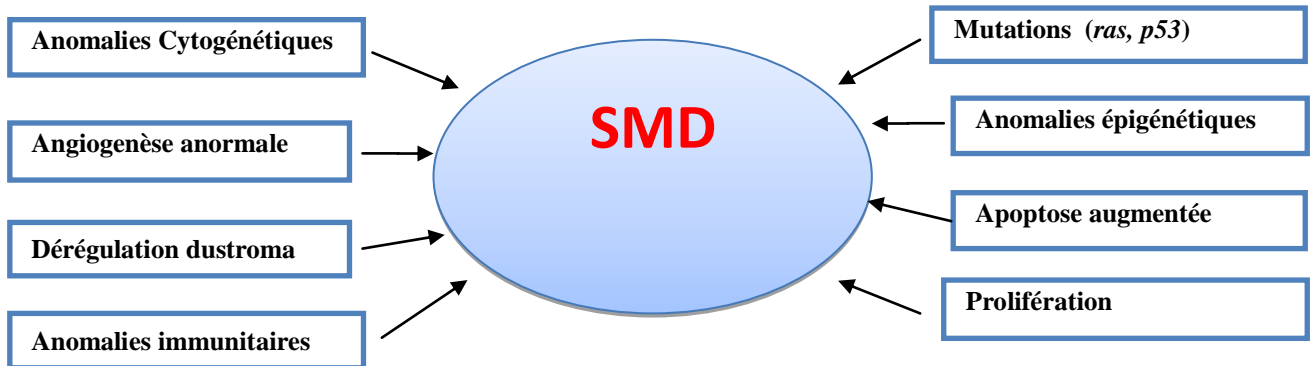


Figure n°1 : Physiopathologie des SMD (4)

3. 1 Histoire naturelle des syndromes myélodysplasiques.

La preuve de la monoclonalité a été apportée par l'étude de l'inactivation du chromosome X, non aléatoire dans les cellules médullaires des patientes atteintes de SMD par analyse des fragments de restriction par RFLP des gènes liés à l'X, l'hypoxanthine phosphoribosyl transférase (HPRT) et la phosphoglycérate kinase (PGK) (58). Un modèle de leucémogénèse en plusieurs étapes s'applique bien aux SMD. La cellule souche hématopoïétique normale acquiert successivement des anomalies génétiques aboutissant à la transformation maligne et à l'expansion clonale. La mutation initiale de la cellule souche, causée par des toxiques chimiques, des radiations ionisantes ou par mutation endogène aléatoire, conduit à des anomalies de la différenciation des progéniteurs myéloïdes associées à une augmentation de l'apoptose, ce qui se traduit par une insuffisance médullaire responsable des cytopénies périphériques.

Ce premier clone myélodysplasique peut ensuite acquérir d'autres anomalies génétiques touchant le contrôle du cycle cellulaire ou des facteurs de transcription affectant la prolifération des cellules myéloïdes et conduisant à l'expansion clonale du contingent cellulaire anormal par avantage prolifératif.

L'instabilité génétique du clone favorise l'apparition d'anomalies génétiques additionnelles précédentes (58), l'évolution vers la leucémie aiguë, avec un blocage de la différenciation cellulaire à un stade précoce de maturation et une résistance à l'apoptose (59, 60). Ces anomalies du caryotype sont

connues et associées aux SMD depuis des décennies, des anomalies moléculaires de gènes intéressant de nombreuses voies cellulaires, non visibles à l'examen cytogénétique classique, ont été récemment décrites, ainsi que des anomalies de la régulation épigénétique de l'expression de certains gènes, ou encore un rôle du microenvironnement médullaire ou du contexte immunitaire de l'hôte.

Ce large spectre d'anomalies génétiques et épigénétiques pourrait expliquer l'hétérogénéité du phénotype clinique des SMD.

3. 2 Un excès d'apoptose (Figure n° 2,3)

3.2.1 Les voies de mort cellulaire normale :

La mort cellulaire physiologique est principalement une mort cellulaire programmée de type apoptose qui est soit dépendante, soit indépendante de l'activation de cystéine protéases ou caspases. Le récepteur Fas et son ligand sont surexprimés à la membrane des précurseurs érythroïdes et fonctionnellement actifs. Après activation, la protéine BAP31 qui réside dans le réticulum endoplasmique est clivée par une caspase et le calcium est mobilisé.

L'augmentation de perméabilité de la membrane mitochondriale contribue au phénotype apoptotique (61).

Les voies d'apoptose sont contrôlées, en amont de l'activation des caspases, par les protéines de la famille Bcl-2 localisées sur la membrane externe de la mitochondrie du réticulum endoplasmique et du noyau. (Figure n° 2).

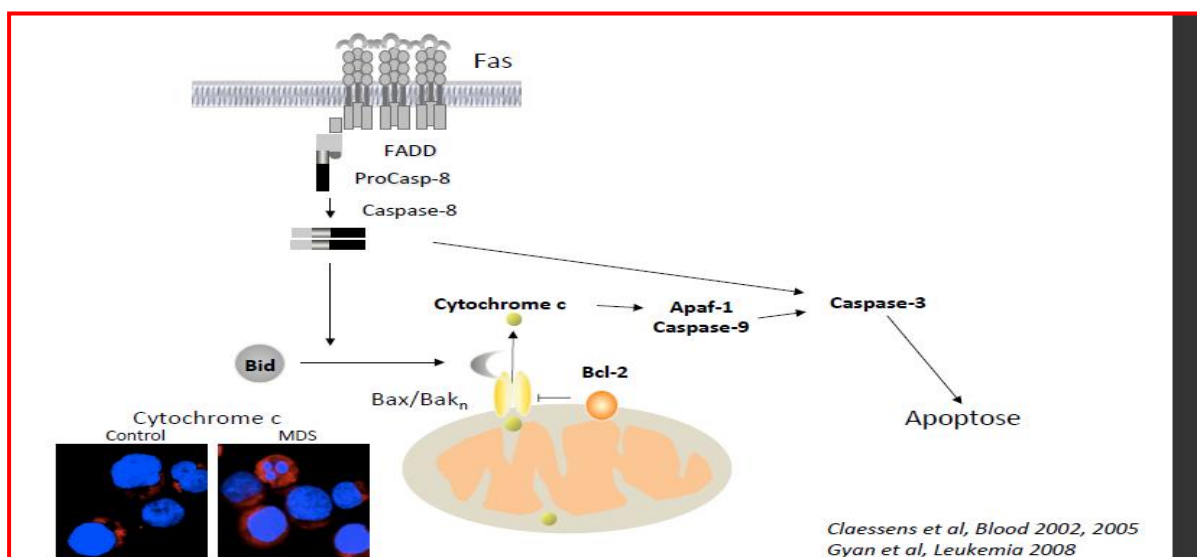


Figure n° 2 : Voies de signalisation impliquées dans l'apoptose des précurseurs érythroïdes de SMD : Apoptose de type II Fas/ FasL dépendante (61).

3.2.2 Anomalies d'apoptose et de différenciation dans les SMD (Figure n° 3)

L'apoptose est un mode de régulation négative de l'hématopoïèse normale. L'hématopoïèse inefficace des SMD est en partie due à une apoptose accrue des précurseurs de la moelle, mise en évidence par plusieurs équipes depuis les années 1990.

Compte tenu du rôle des caspases dans la différenciation érythroïde normale, il pourrait exister une relation entre activation excessive des caspases et anomalies de différenciation observées dans les SMD aussi bien dans la lignée érythroïde que dans la lignée mégacaryocytaire. Dans les SMD, la surexpression de Fas et l'activation excessive des caspases est corrélée avec un défaut de croissance des progéniteurs érythroïdes engagés de type BFU-E (burst forming unit-erythroid) et à un défaut d'acquisition des marqueurs érythroïdes (glycophorine A, β et γ -globines) (61) (Figure n° 3).

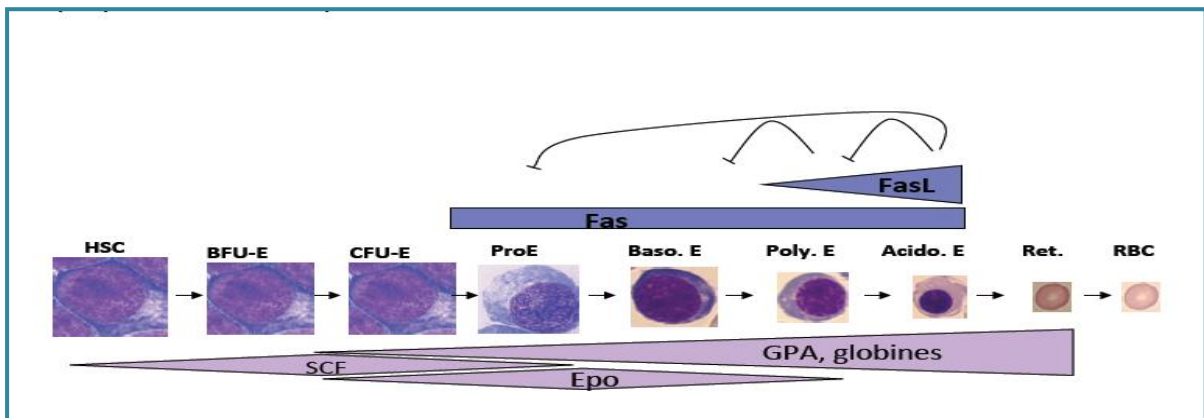


Figure n°3 : Apoptose Fas-dépendante (61).

3.3 Anomalies chromosomiques et moléculaires (Tableau n° I ; Figure n°1, 5)

Des anomalies chromosomiques clonales sont observées dans la moelle osseuse de 30 à 50 % des patients atteints de SMD primaires et chez 80 % des patients atteints de SMD secondaires.

Les anomalies prédominantes sont des délétions chromosomiques non aléatoires qui suggèrent un mécanisme pathogénique basé sur la perte de gènes suppresseurs de tumeurs ou une haplo-insuffisance de gènes nécessaires à l'hématopoïèse normale.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes des SMD incluent la perte totale ou partielle du chromosome 7 (monosomie 7, del (7q), du chromosome 5 (monosomie 5, del (5q), les délétions, del (20q) et del (11q), la trisomie 8 et la perte du Y. (4) (48).

La cytogénétique et la biologie moléculaire des SMD /LA secondaires et des SMD de novo sont impossibles à distinguer, il est donc légitime d'extrapoler le modèle de leucémogénèse des SMD secondaires aux SMD primaires ; les voies génétiques altérées dans la transformation leucémique étant mieux étudiées dans les leucémies induites par les chimiothérapies génotoxiques (62, 63).

La biologie moléculaire des SMD secondaires diffère selon leur étiologie et semble suivre des voies d'activation génétiques spécifiques avec des anomalies chromosomiques distinctes. Plusieurs sous-types génétiques de SMD sont décrits, les deux principaux étant le sous-type lié aux agents alkylants et le sous-type lié aux agents inhibiteurs de topo isomérase II (Tableau II) (59).

3.3.1 Le sous-type – alkylant

Le sous-type alkylant des SMD se présente avec des délétions ou pertes des chromosomes 5 et 7 qui se déclarent en phase chronique précoce de SMD après une période de latence de 5 à 10 ans après le traitement alkylant. Parmi les patients avec anomalies du ch 7 et chromosome 5 normal, on observe souvent des mutations du facteur de transcription AML1 (RUNX1) et des mutations associées des gènes RAS (KRAS et NRAS). Une méthylation du promoteur de P15 (INK4B) est associée à la progression de la maladie avec un excès de blastes et transformation en LAM (64). Les patients avec délétion partielle ou totale du ch 5, avec ou sans anomalie du ch 7, ont classiquement un caryotype complexe (plus de trois anomalies cytogénétiques) et leur pronostic est extrêmement sévère. Chez ces patients, on observe une association significative de la délétion du ch 5 avec des mutations de TP53, et avec une perte d'hétérozygotie du gène TP53 par une délétion 17p (63) (65). Cette perte de p53 est responsable d'une instabilité génétique conduisant aux caryotypes complexes avec des réarrangements chromosomiques importants, des amplifications ou duplications des bandes 11q23 et 21q22 concernant les gènes MLL et AML1 respectivement (65). Parmi les SMD / LA de novo, des délétions similaires des bras longs des chromosomes 5 et 7 peuvent être observées, bien que moins fréquentes que dans les SMD secondaires .

3. 3.2 Le sous-type - inhibiteurs de topoïsomérase II (60, 66, 67).

Les anthracyclines, les épipodophyllotoxines et la mitoxantrone ont été impliquées dans la leucémogénèse. Les leucémies compliquant les traitements par ces agents cytotoxiques se présentent en phase de leucémie aiguë après une période de latence courte de un à cinq ans. Les anomalies cytogénétiques retrouvées sont des translocations réciproques équilibrées impliquant les bandes 11q23 (MLL), 21q22 (AML1 ou RUNX1), plus rarement l'inversion du ch 16 (inv 16) ou la translocation t(15;17) (60). Des mutations coopératrices de cette leucémogénèse sont retrouvées sur la voie de la protéine RAS avec des mutations activatrices de RAS et de BRAF (66). Les inhibiteurs de topo isomérase II inhibent la relégation de la cassure double-brin de l'ADN induite par la topoïsomérase II. Ce mécanisme d'action augmente le risque de recombinaisons chromosomiques illégitimes. Il a été montré que l'étoposide et la doxorubicine ont des sites spécifiques de clivage dans les gènes MLL et AML1 (67).

Ces SMD /LA secondaires avec translocations équilibrées et gènes de fusion résultent donc d'un effet direct des inhibiteurs de topo isomérase II.

3.3.3 Coopération entre les mutations de classe I et de classe II

Il existe une coopération dans la leucémogénèse entre des mutations des gènes de classe I qui activent constitutionnellement les voies de signalisation des MAP kinases comme FLT3, KIT, FMS, RAS et BRAF, et des mutations de classe II inactivant des facteurs de transcription hématopoïétiques tels AML1, CBFβ, MLL et RARA. Les mutations de classe I des voies des récepteurs à activité tyrosine kinase et des molécules de transduction du signal en aval semblent être mutuellement exclusives. Elles s'associent de manière significative aux mutations de classe II, tels que RAS muté associé à AML1 réarrangé ou RAS muté avec les réarrangements du gène MLL (63). Cette coopération entraîne une augmentation de la prolifération et un blocage de la différenciation caractéristique des phases de transformation en LAM.

3.3.4 Le syndrome 5q- (Figure n°4)

Les cas de SMD primaires avec délétion interstitielle du bras long du chromosome 5 comme anomalie cytogénétique unique, associée à une anémie réfractaire sans excès de blastes, représentent une entité clinico-biologique spécifique : le syndrome 5q- ; ces patients ont un taux de plaquettes normal, voir augmenté, et un pronostic très favorable avec un risque très faible de progression vers la leucémie aigüe.

À la différence des anomalies du ch 5 associées à d'autres anomalies, où on observe souvent des caryotypes complexes, où la région commune délétée est en 5q31, alors que la région délétée dans le syndrome 5q- isolé est plus distale, en 5q33.1. Son étude a permis l'identification d'un gène impliqué directement dans la genèse de ce syndrome (68). Ce gène, le RPS14 dont l'haplo-insuffisance est directement responsable du phénotype de la maladie a été identifié par stratégie d'ARN interférence. La perte de fonction de la sous-unité ribosomale RPS14 dans les progéniteurs hématopoïétiques normaux reproduit la maladie et la réexpression de cette protéine restaure le phénotype normal. Une étude récente a montré que la délétion de deux micro-ARN situés en 5q33, miR-145 et miR-146, coopère avec la délétion 5q33.1 du gène RPS14, en donnant un avantage sélectif au clone 5q- (69).

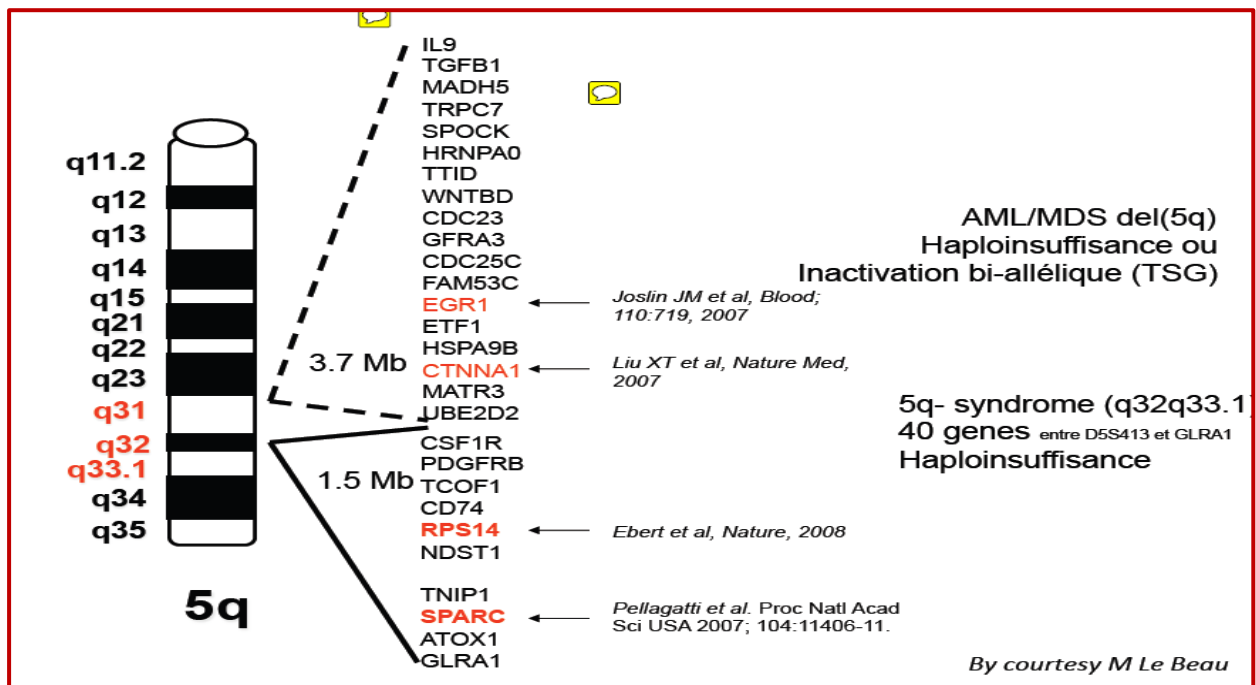


Figure n°4 : Points de cassure du bras long du chromosome 5 dans le syndrome 5 q- (61).

3.3.5 Autres anomalies chromosomiques

La perte du ch Y et la délétion du ch 20q, isolées, offrent un pronostic favorable de risque identique à celui des caryotypes normaux chez les patients atteints de SMD.

La perte du Y n'apparaît pas avoir de rôle pathogénique, son incidence augmente avec l'âge chez les hommes en dehors de toute pathologie myéloïde.

La del (20q) est une anomalie commune des syndromes myéloprolifératifs et des LAM.

Ces deux anomalies peuvent être utiles pour confirmer la présence d'une hématoïèse clonale mais ils ne sont pas suffisants pour affirmer un diagnostic de SMD (70).

Des translocations et inversions impliquant la bande 3q26 sont identifiées dans les SMD.

Ces anomalies activent l'expression du gène EVI1 qui à son tour dérégule l'activité de plusieurs facteurs de transcription, tels MDS1-EVI1, GATA1, PU.1 et RUNX1, responsables d'un défaut de l'hématoïèse. L'hyper expression d'EVI1 est associée à un mauvais pronostic (71).

3.3.6 Autres anomalies moléculaires (Tableau n° I ; Figure n°1, 5)

Les anomalies moléculaires précédemment décrites comme souvent associées à des sous-types cytogénétiques particuliers(80)(TP53, RAS, BRAF, FLT3, KIT); des anomalies moléculaires ont été décrites dans les SMD/LA et indique que de multiples mécanismes moléculaires sont impliqués dans la pathogénie de ces leucémies. De plus, une régulation épigénétique aberrante pourrait entraîner la répression de gènes au rôle important dans l'arrêt du cycle cellulaire et la différenciation, contribuant à la transformation maligne des cellules souches hématoïétiques normales (63).

3.3.6.1 TET2 (Ten Eleven Translocation 2)

TET2 est le gène le plus fréquemment muté dans les SMD, chez près de 20 % des patients, et sa mutation est également retrouvée dans les syndromes myéloprolifératifs (10 %), LMMC (30 % à 50 %) et les LAM post-SMP et post-SMD (25 %) (72).

3.3.6.2 ASXL1 (Additional Sex-Comb Like1)

Des mutations d'ASXL1 ont été décrites dans 10 % des SMD et SMP, 17 % des LAM et plus de 40 % des LMMC qui sont classées comme syndromes frontières entre SMD et SMP (73).

3.3.6.3 IDH1 et IDH2 (Isocitrate déshydrogénases 1 et 2)

Les mutations d'IDH1 et IDH2 sont retrouvées dans les cas de SMD (5%), de syndromes frontières SMP/SMD (9 %) et de LAM post-SMP et post-SMD (10 %) (74,75).

3.3.6.4 JAK2 (Janus kinase 2)

La mutation V617F du gène JAK2, a été décrite dans les SMD. On la retrouve dans 5 % des cas de SMD où elle n'a pas de valeur pronostique. Une forme particulière de SMD, l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS,) et thrombocytose (ARS-T), montre une association très fréquente avec cette mutation retrouvée dans 60 % des cas d'ARS-T. La mutation activatrice de cette protéine à activité tyrosine kinase dans le groupe des ARS avec thrombocytes, et son acquisition lors du passage des formes ARS à ARS-T, font suggérer que cette forme clinique est en fait un syndrome frontière entre SMD et SMP(76).

3.3.6.5 Anomalies du spliceosome (Tableau n° I ; Figure n°1, n°5)

Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) ont permis d'identifier des mutations de facteurs d'épissage ayant un rôle important dans le système du spliceosome. Une mutation de la sous-unité de facteur d'épissage SF3B1a d'abord été décrite dans les SMD. SF3B1muté est retrouvé dans 68 à 81 % des ARS et ARS-T et dans 7 % des cas de SMD et SMP/SMD sans sidéroblastose (77). D'autres mutations de facteurs d'épissage impliquent une régulation post-transcriptionnelle anormale comme mécanisme potentiel dans la pathogénie des SMD (78). Récemment une étude française a montré, à partir de 220 patients atteints de SMD, que près de la moitié des patients présentaient des mutations de quatre gènes de la régulation de l'épissage : SF3B1, SRSF2, ZRSR2, U2AF35 (79).

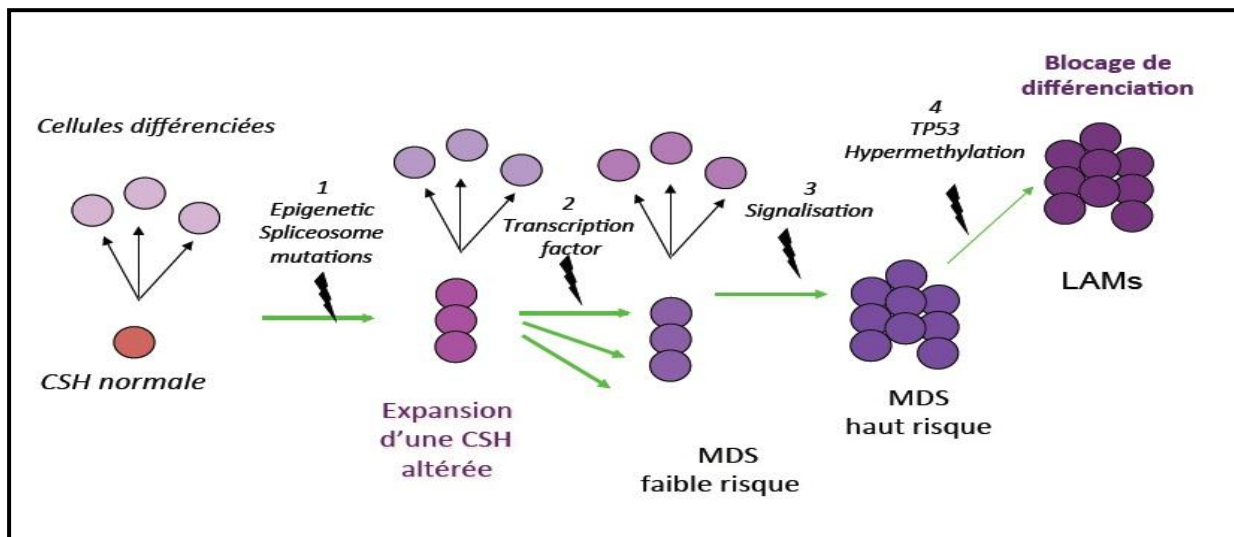


Figure n°5: Physiopathologie des SMD avec différents types de mutations (61).

3.4 Régulation épigénétique (Tableau n° I ; Figure n° 1, n° 5)

Les SMD présentent fréquemment des anomalies de la régulation épigénétique avec des hyperméthylations de promoteurs de gènes impliqués dans la prolifération, comme les régulateurs du cycle cellulaire CDKN2A, CDKN2B, l'adhésion cellulaire avec la E-cadhérine (CDH1) et CTNNA1 (81). Ces anomalies épigénétiques fréquentes offrent des possibilités thérapeutiques avec l'utilisation des agents déméthylants qui ont permis des stabilisations prolongées des SMD. L'hyperméthylation du promoteur de CDKN2B (ou INK4B ou p15), est un inhibiteur de CDK4 et CDK6 régulant ainsi l'entrée des cellules en phase G1. Son promoteur est hyper méthyle dans 30 à 80 % des cas de SMD tous stades confondus, mais cette extinction génique est associée à la progression de la maladie vers la LAM, au pourcentage de blastes médullaires, aux délétions du 5 et du 7, au groupe des SMD / LA secondaires et à un pronostic défavorable (82) (83) (84). Une hyperméthylation globale du génome est associée à un pronostic défavorable des SMD avec une progression plus rapide vers la LAM (85).

3.5 Anomalies du microenvironnement médullaire (Tableau n°I) (Figure n°1, n° 5)

L'hématopoïèse est régulée par les étroites relations existant entre les cellules hématopoïétiques et le microenvironnement médullaire. Les cellules hématopoïétiques produisent des cytokines qui influencent la survie, la prolifération, la différenciation et la mobilisation des cellules hématopoïétiques (86). Les cellules du microenvironnement médullaire sont à l'origine de la production de cytokines impliquées dans la prolifération des cellules CD34+ normales comme le Granulocyte-Macrophage Colony Stimulation Factor (GM-CSF), le Stem Cell Factor (SCF) et la thrombopoïétine (87). Ces cytokines inflammatoires sont augmentées dans les prélèvements médullaires des patients atteints de SMD (88).

3.6 Les anomalies immunologiques (Tableau n°I, Figure n°1)

Un dysfonctionnement du système immunitaire semble jouer un rôle dans la physiopathologie des SMD. Les associations entre SMD et manifestations dysimmunitaires notamment avec des dermatoses neutrophiliques, la polyarthrite séronégative, la polychondrite atrophiante ou des vascularites sont classiques. On note aussi fréquemment la présence d'auto anticorps ou de gammopathies monoclonales chez les patients atteints de SMD. Ces changements sont plus prononcés dans les SMD à faible risque, qui se caractérise par une diminution du nombre des cellules T régulatrices (CD4 +, CD25 high, et FOXP3+) (89).

3. 6 Angiogenèse (Tableau n°I; Figure n°1, n°5)

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

L'hématopoïèse semble être particulièrement vulnérable aux effets des facteurs angiogéniques, car ces facteurs semblent être sécrétés par les cellules hématopoïétiques (33). L'utilisation des inhibiteurs de l'angiogenèse comme traitement des SMD peut améliorer la prise en charge thérapeutique de ces syndromes. Des thérapeutiques en cours d'évaluation ont pour cible l'angiogenèse comme les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Mécanisme physiopathologique	Type de SMD	Thérapeutique
Apoptose	Faible risque	Bortezomib, Anti TNF, Thalidomide, Lénalidomide
Hématopoïèse inefficace	Faible risque	EPO , G-CSF
Angiogenèse	Faible risque	Thalidomide, Lénalidomide, Arsenic, inhibiteurs Angiogenèse VEGF(RTK)
Réponse immune anormale	Faible risque	Immunosuppresseurs (thymoglobuline), cyclosporine
Hyperméthylation	Haut risque	Agents hypométhylants (5-azacytidine), hyperméthylation (Decitabine)
Acétylation des histones	Tous types	Inhibiteurs des histones déacétylases acideValproïque, phényle-butyrates, SAHA
Mutations de ras	Haut risque	Inhibiteurs de la farnésyl-transférase (tipifarnib)
Activation d'AKT/ Mtor	Tous types	Rapamycine, RAD001
Prolifération clonale Haut risque	Haut risque	Agents cytotoxiques, greffe de moelle

Tableau n° I : Mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques (90) .

4. DIAGNOSTIC DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

L'histoire naturelle de ces syndromes débute par une phase chronique évoluant plus ou moins rapidement en LAM. Alors que certains patients restent stables cliniquement pendant plusieurs années, la majorité d'entre eux (80%) présente des cytopénies qui s'aggravent et qui sont à l'origine du décès du patient. Les manifestations cliniques des SMD sont non spécifiques, il existe par ailleurs des SMD atypiques, soit par leur caractères prolifératifs, soit au contraire par leur caractères très cytopéniques d'emblée.

4.1 Diagnostic Positif

4.1.1 Clinique :

4.1.1.1 Circonstances de découverte

Les SMD sont asymptomatiques dans la moitié des cas, découverts à la suite d'un bilan de contrôle ou pour explorer une autre affection ; dans les autres cas, les signes sont avant tout ceux des cytopénies:

- **Signes de l'anémie** le plus souvent, 7 à 8 gr/dl d'Hb adapté à un mode de vie, voir des manifestations cardiaques à type d'angor, ou douleurs d'artérite qui peuvent révéler la maladie. L'âge souvent avancé fait que la tolérance à l'anémie est moins bonne, avec risque de décompensation cardiaque, voir d'infarctus du myocarde.

- **Risque infectieux lié à la neutropénie**, très important si PNN < 0.5 G/L, avec des épisodes infectieux récidivants le plus souvent pulmonaires ou digestifs. Le risque est majoré par la dysplasie qui entraîne un déficit fonctionnel.

- **Risque hémorragique lié à la thrombopénie**, non proportionnel à la numération plaquettaire, car il existe fréquemment une thrombopathie associée aggravée par la prise des médicaments comme les antiagrégants, Il est souvent spontané, un purpura cutanéomuqueux, plus rarement hémorragies viscérales révélatrices.

Manifestations auto-immunes: La relation entre SMD et maladies systémiques sont multiples et les mécanismes en sont variés, les SMD peuvent être secondaires aux traitements utilisés dans ses manifestations systémiques, ils peuvent être d'évolution paranéoplasique et certains sont manifestement d'origine auto-immune.

Une splénomégalie palpable dans certaines formes comme les anémies réfractaires sidéroblastiques (dans 1/3 des cas)

Infiltration des séreuses dans les formes très prolifératives

Hépatomégalie dans 10% des cas.

4.1.1.2 Signes cliniques :

L'interrogatoire : Rechercher en particulier dans les antécédents, une exposition à des substances particulières ; les signes en rapport avec les cytopénies, l'évolution.

4.1.1.2.1. Les signes d'insuffisance médullaire sont en général (4,37) :

- Un syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, vertiges, pâleur cutanéomuqueuse
- Un syndrome infectieux : fièvre isolée, infection persistante, habituellement lié à des bacilles gram-négatifs ou des Cocci gram-positifs, mais parfois infection fongique (candidose, aspergillose)
- Un syndrome hémorragique : habituellement modéré au diagnostic, en cas de thrombopénie, il peut être observé un purpura cutané, pétéchial ou ecchymotique.

La présence de signes hémorragiques muqueux, notamment de bulles endo-buccales est un signe de gravité rarement observé lors du diagnostic. Les signes hémorragiques peuvent exister par thrombopathie, les plaquettes sont issues du clone pathologique.

Des manifestations systémiques et auto-immunes

Non fortuites peuvent être détectées ou associées au cours des syndromes myélodysplasiques dans 13 à 25% des cas, elles se répartissent en :

- Une vascularite cutanée (lésions nodulaires et papuleuses des membres **(91) (92)**).
- Des manifestations articulaires, arthrites séronégatives (arthrites bilatérales et symétriques non déformantes ni destructrices, corticosensibles **(93)**).
- Polychondrite atrophiante, 40% des patients de plus 60 ans (surtout AR) **(94) (95)**.
- Une atteinte cutanée est très fréquente et non spécifique : papules, nodules, bulles, purpura, ulcérations traînantes, Syndrome de Sweet .
- Pyoderma gangrenosum : association de cette dermatose neutrophilique et SMD dans 7% des AREB.
- Le syndrome de Sjögren, les connectivites mixtes, l'hypo- ou l'hyperthyroïdie , mais la fréquence de ces affections rend possible une association purement fortuite.
- Maladie de Behçet ou pseudo-maladie de Behçet, on peut noter des localisations digestives (ulcérations intestinales).
- Une glomerulopathie est signalée dans 0,5% à 4%.
- Un syndrome néphrotique dans 0,4% à 2, 4%.
- Une maladie de crohn : 4 observations décrites dont 3 ASI et une AR.
- Une protéinose alvéolaire : 13 cas ont été décrits.

4.1.2 Biologie

Le diagnostic des syndromes myélodysplasiques repose sur l'hémogramme, le myélogramme, la coloration de Perls et sur l'étude cytogénétique médullaire.

4.1.2.1 Données de l'hémogramme (96 ,97)

L'hémogramme chez un patient myélodysplasique retrouve :

- Une anémie normocytaire, macrocytaire, normochrome régénérative avec un taux de réticulocytes diminué sauf dans certaines formes débutantes d'anémie réfractaire sidéroblastique où il est augmenté.
- Une neutropénie accompagnée d'une diminution parallèle des monocytes.
- Une Thrombopénie.

L'anémie peut être associée à d'autres cytopénies, donnant un tableau de pancytopenie, alors qu'une thrombopénie ou une neutropénie isolées sont un mode de révélation plus rare.

4.1.2.2 Frottis sanguin (98, 99, 100,101)

- La sémiologie cytologique des principales anomalies qualitatives observées pour chacune des trois lignées sur les frottis de sang à une valeur informative pour le diagnostic des syndromes myélodysplasiques.
- L'examen du frottis de sang peut permettre d'emblée d'évoquer le diagnostic, d'où là confection d'un frottis et une coloration de de bonne qualité est obligatoire.

4.1.2.2.1 Signes de Dysérythropoïèse (Figure n° 6)

- Les macrocytes : fréquemment observées sur le frottis et confirment les données du Volume globulaire moyen (VGM) .
- Une anisochromie définie la présence d'hématies de coloration variable, pouvant aller jusqu'à la présence d'une double population.
- La coexistence d'hématies normochromes et hypochromes est un signe de dysérythropoïèse de grande valeur diagnostique, en l'absence de toute transfusion ou de traitement d'une carence martiale.
- L'anisocytose définie la présence d'hématies de tailles diverses.
- La poikilocytose définie la présence d'hématies de formes diverses.

Ces anomalies sont fréquentes et doivent attirer l'attention mais elles ne sont pas spécifiques.

- D'autres anomalies, relativement peu spécifiques, telle la présence de quelques ponctuations basophiles (**Figure n° 6B**).

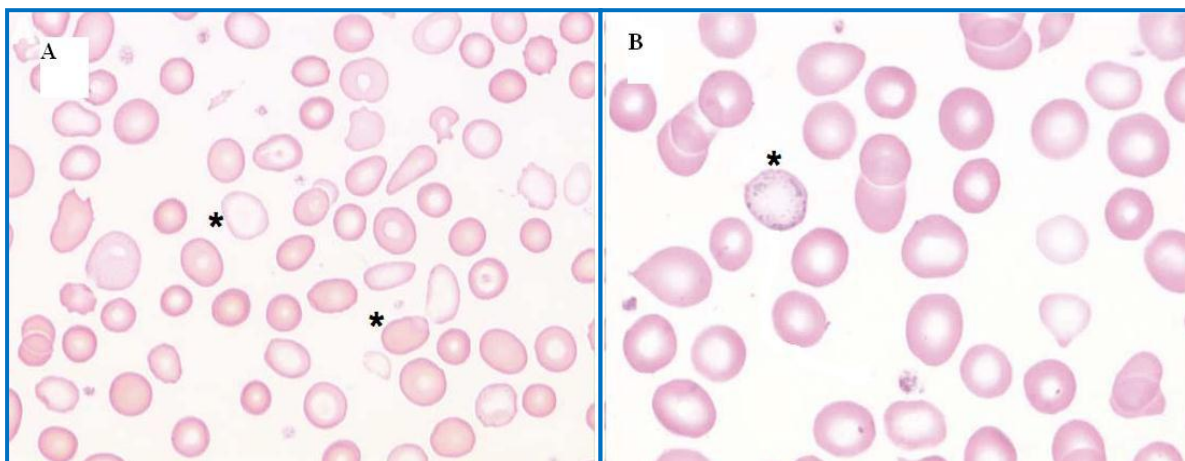


Figure n°6 : Dy érythropoïèse sur un Frottis de sang (x 40).L'anisocytose et la poikilocytose (6A, 6B).

L'anisochromie, allant jusqu'à une double population avec coexistence d'hématies vides et pleines (*) A.

Les ponctuations basophiles (*) B (61).

4.1.2.2.2 Signes de dysgranulopoïèse : (Figure n°7)

Les signes de dysgranulopoïèse sont les anomalies qualitatives ayant la plus grande valeur diagnostique, ils comprennent :

- **Des anomalies du cytoplasme** avec la présence de polynucléaires neutrophiles hypogranulés ou dégranulés (conférant parfois un aspect transparent au cytoplasme).
- La coexistence de cellules pathologiques et normales est fréquente dans les syndromes myélodysplasiques et permet d'exclure un éventuel artefact lié à un problème de coloration.
- Cette dégranulation visible par les colorations usuelles correspond à l'échelon ultra structural à un défaut des granulations secondaires neutrophiles et/ou des granulations primaires, avec parfois la mise en évidence d'un défaut en myeloperoxydase.
- Il est également fréquent d'observer dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles dégranulés, une ou plusieurs inclusion(s) basophile(s) de taille variable, souvent localisées à la périphérie du cytoplasme, définissant le corps de Dohle.
- Des anomalies de segmentation du noyau. : Les polynucléaires neutrophiles hyposegmentés ou (pseudo-Pelger) par analogie avec l'anomalie constitutionnelle de Pelger-Huet, sont caractérisés par un noyau possédant deux lobes ou un seul lobe, s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine.
- L'hyposegmentation extrême des polynucléaires neutrophiles ne doit pas les faire confondre avec des myélocytes neutrophiles dont la chromatine est moins dense.
- La dégranulation, associée à une hypo segmentation, peut poser un problème avec des cellules monocytaires dont le cytoplasme garde toutefois une discrète basophilie.

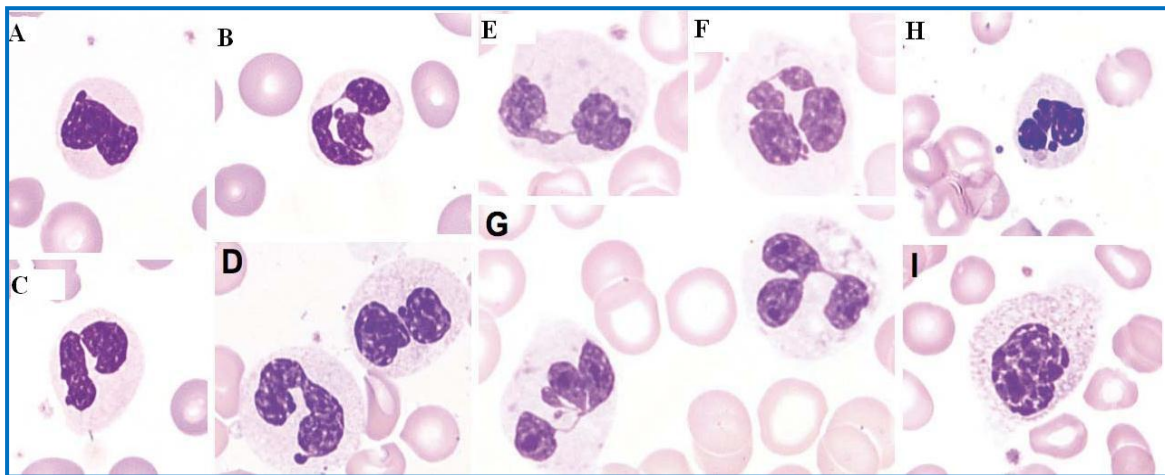


Figure n ° 7: Dysgranulopoïèse sur un Frottis de sang (A à I, x 4). Les polynucléaires hyposegmentés (A à I), s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine (I), hypogranuleux ou dégranulés (A à I), avec parfois des corps de Dohle (E, G). Les noyaux sont parfois dystrophiques (F, G, H) (61).

4.1.2.2.3 Signes de dysmegacaryopoïèse : (Figure n°8)

La dysmegacaryopoïèse se traduit dans le sang par la présence de plaquettes géantes, d'une taille supérieure à celle d'un globule rouge, et/ou de plaquettes présentant des variations de contenu, parfois vides de granulations. Ces anomalies morphologiques s'accompagnent, d'anomalies fonctionnelles des plaquettes avec de fréquentes thrombopathies acquises.

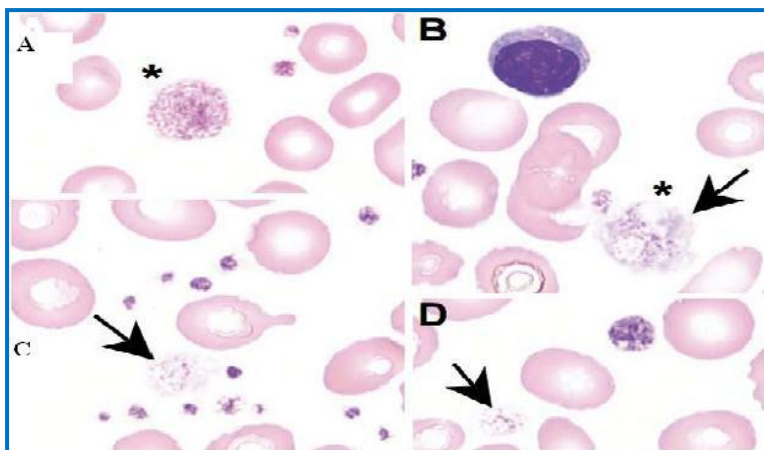


Figure n°8 : Dysmégacaryopoïèse : anomalies des plaquettes sur un Frottis de sang (A à D x 40). Exemples de plaquettes géantes (*, A, B). Hétérogénéité du contenu en granulations parfois peu nombreuses (flèche, B, C, D) (61).

4.1.2.3 Myélogramme (96,102, 103, 104,105)

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

Le myélogramme donne une moelle de cellularité normale ou augmentée, et des anomalies morphologiques d'une ou de plusieurs lignées en plus du pourcentage des blastes variable mais qui ne dépasse pas 19 % , et qui est un élément fondamental dans la classification de la myélodysplasie et un facteur pronostique essentiel.

Dans les rares cas de frottis pauvres, une biopsie ostéo-médullaire s'avérera indispensable pour diagnostiquer les formes de syndromes myélodysplasiques hypoplasiques ou associées à une myélofibrose.

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

Selon la classification OMS, une lignée est considérée comme dysplasique si au moins 10 % de ses éléments présentent une ou des anomalies qualitatives.

4.1.2.3.1 Signes de dysérythropoïèse :(Figure n° 9)

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

- **Anomalies nucléaires** : Les érythroblastes présentent parfois un gigantisme, un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. Cet asynchronisme est surtout visible dans les stades avancés de maturation polychromatophile et acidophile. La présence d'un noyau dystrophique, aux contours irréguliers, et d'une bi-nucléarité peut être observée, une multi-nucléarité étant plus rare.

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

Ces signes de dysérythropoïèse, sont pour la plupart d'entre eux relativement peu spécifiques.

- **Anomalies cytoplasmiques** : L'observation d'érythroblastes au cytoplasme feuilleté est très fréquente. Cette hétérogénéité de coloration du cytoplasme est mieux visible au stade d'érythroblaste polychromatophile, et surtout acidophile. Des ponctuations basophiles et des vacuoles peuvent être observées

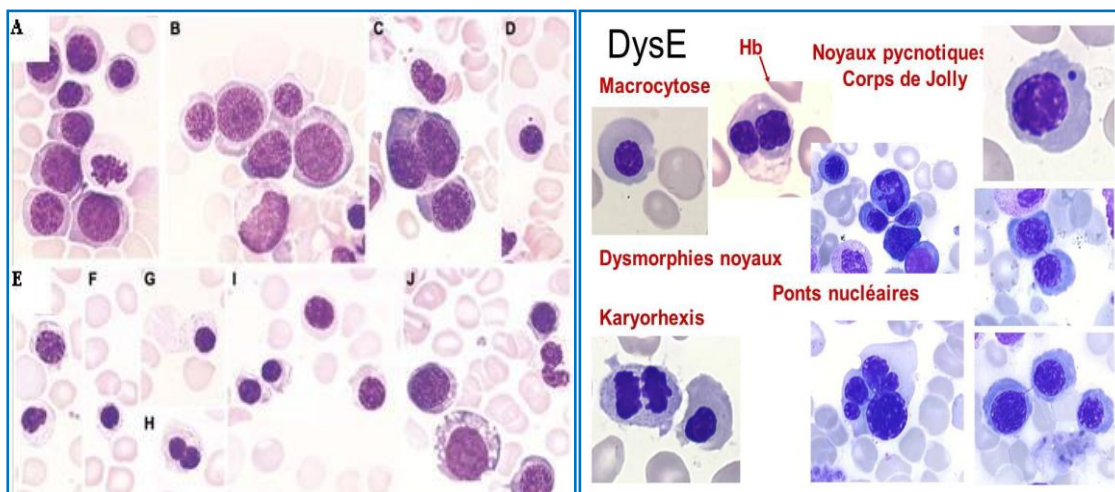


Figure n° 9: Dysérythropoïèse sur un Frottis de moelle osseuse (A à J, x40). Le gigantisme de certains érythroblastes (A, B) et l'asynchronisme de maturation nucleo cytoplasmique (B). La binuclearité (C), les noyaux dystrophiques (E, H) et le corps de Jolly (D). Le cytoplasme est fréquemment feuilleté (E, F, G, H) avec des ponctuations basophiles (F, G, H, I) et parfois des vacuoles (J) (61).

4.1.2.3.2 Signes de dysgranulopoïèse : (Figure n° 10, n° 11)

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

- **Anomalies cytoplasmiques :** Une dégranulation ou une hypogranulation, parfois associée à la présence de corps de Dohle, concerne les polynucléaires neutrophiles mais également les précurseurs myéloïdes tels les métamyélocytes et les myélocytes neutrophiles, il est possible d'observer des promyélocytes renfermant de nombreuses granulations azurophiles parfois plus épaisses que normalement. Ces éléments immatures sont à distinguer des myéloblastes en s'appuyant sur la présence d'un archoplasme qui est une zone blanche juxta-nucléaire correspondant à l'appareil de Golgi bien visible à ce stade et sur le nombre de granulations azurophiles.

-**Anomalies nucléaires :** Une hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles, une condensation anormale de la chromatine, est également observée dans la moelle osseuse. Une hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles, caractérisée par un noyau comprenant plus de 6 lobes, est plus rare. Des Polynucléaires neutrophiles au noyau dystrophique sont parfois retrouvés.

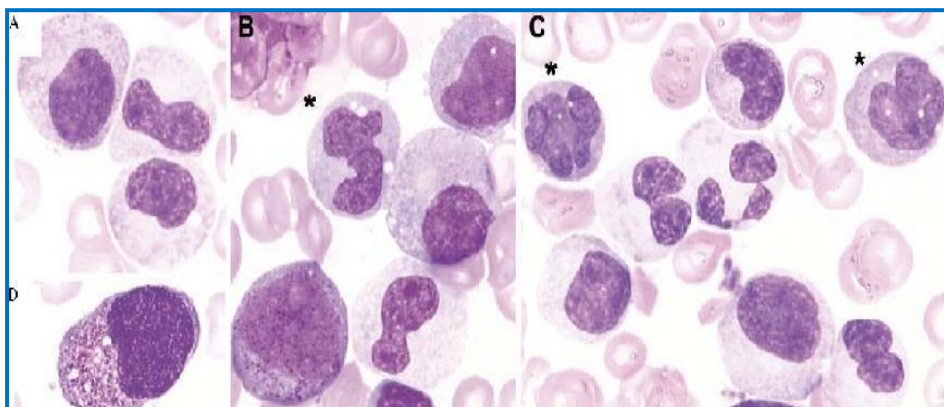


Figure n°10: Dysgranulopoïèse. Frottis de moelle osseuse (A à D, x 63).L'hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles (C) et la dégranulation des précurseurs neutrophiles (A, B, C), à ne pas confondre avec des monocytes (*). Les corps de Dohle (C) et la présence de promyélocytes parfois dystrophiques (D) (61).

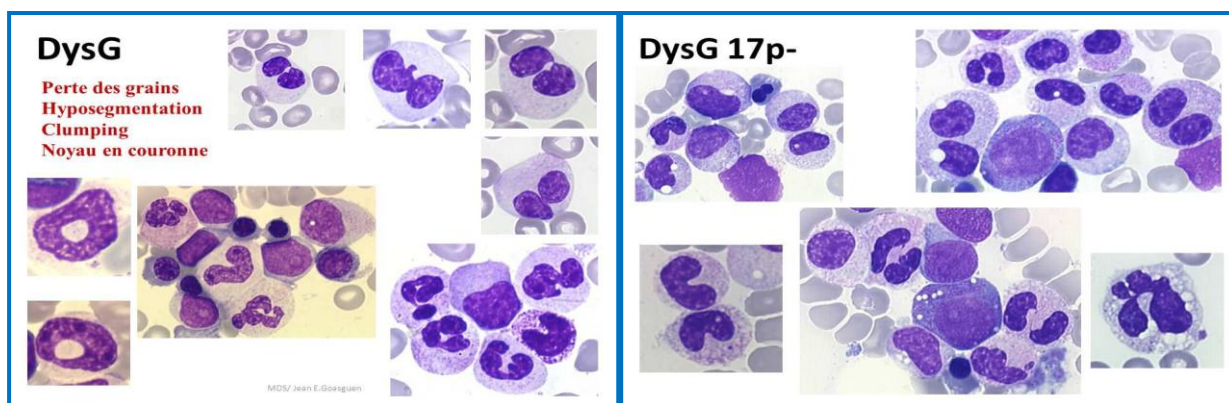


Figure n°11: Dysgranulopoïèse : Frottis de moelle osseuse. L'hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles. La dégranulation des précurseurs neutrophiles. Clumping. Noyaux en couronne. Présentation cytologique particulière d'une del 17 p : dysgranulopoïèse avec hypolobulation des PN (pseudo - pelger) et vacuoles cytoplasmiques (61).

4.1.2.3.3 Signes de dysmégacaryopoïèse :(Figure n°12, n°13, n°14)

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

Ils comprennent des anomalies de lobulation, ou de fragmentation du noyau, ainsi que la mise en évidence de micro mégacaryocytes.

-Hypolobulation du noyau : Les mégacaryocytes au noyau hypolobé (**Figure n°12**), sont caractérisés par un noyau ayant perdu sa polylobulation habituelle. Il faut distinguer l'hypolobulation caractéristique d'une entité particulière, le syndrome 5q-, correspondant à un mégacaryocyte au noyau de petite taille totalement arrondi et au cytoplasme abondant rose, aisément identifiable. Les hypolobulations moins prononcées sont rencontrées également dans d'autres syndromes myélodysplasiques (non 5q-).

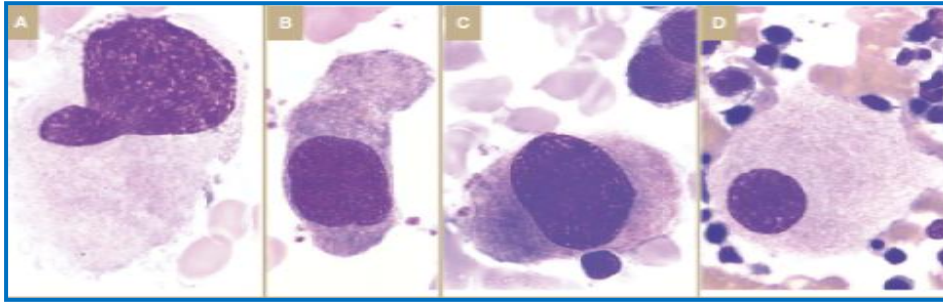


Figure n°12 : Dysmegacaryopoïèse : Mégacaryocytes hypolobés. Frottis de moelle osseuse (A à D x 40). Hypolobulation (A, B, C). Mégacaryocyte hypolobé de type (5q-) (D) (61) .

-Bi ou multi-nucléarité : une bi-nucléarité (**Figure n° 13**) ou le plus souvent une multi-nucléarité conférant au mégacaryocyte un noyau à aspect fragmenté (**Figure 13**), peut également être observée.

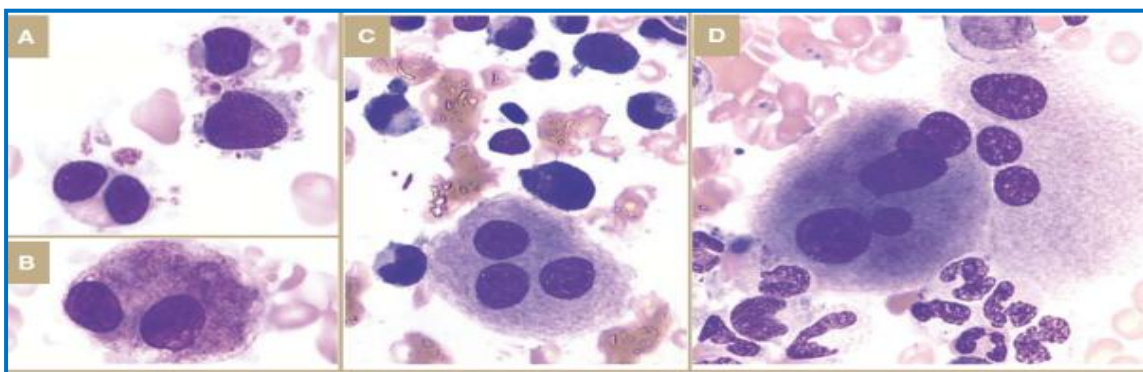


Figure n°13 : Dysmégacaryopoïèse : Mégacaryocytes bi et multi-nucléés. Frottis de moelle osseuse (A à D, x 40). (binuclearité (A, B) et de noyaux fragmentés ou séparés (C) (61).

- Micromégacaryocytes : La présence de micromégacaryocytes (**Figure n° 14**) est un signe de dysmegacaryopoïèse ayant une grande valeur diagnostique.

Il s'agit de mégacaryocytes de petite taille, environ celle d'un lymphocyte, au noyau régulier, arrondi, à la chromatine très dense, au cytoplasme peu visible, mal délimité, présentant parfois des expansions, parfois entouré de plaquettes à proximité.

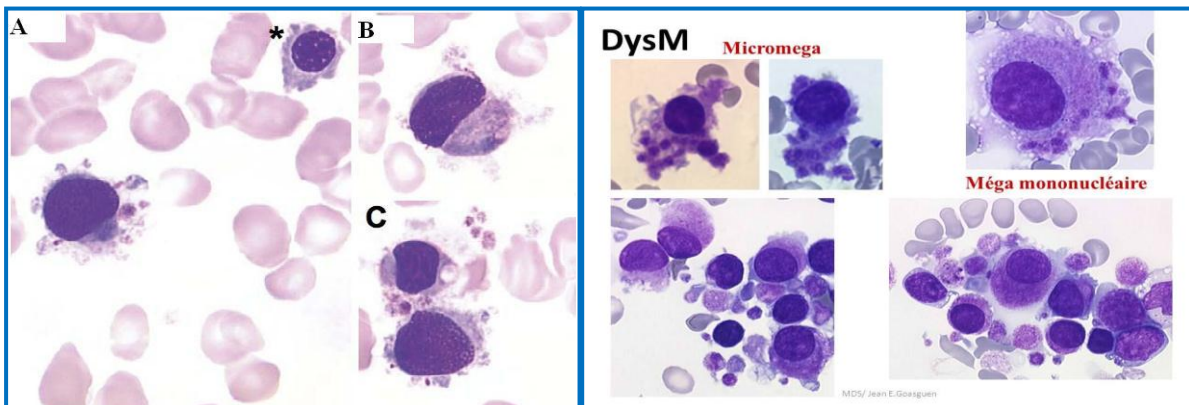


Figure n°14 : Dysmegacaryopoïèse : Micromégacaryocytes. Frottis de moelle osseuse (A à C, x 40). (Exemples de micromégacaryocytes (A, B, C). Comparer la taille avec celle de l'érythroblaste (* A) (61).

4.1.2.3.4 Blastés sanguins et médullaires :(Figure n°15)

Le décompte des blastés est un élément majeur pour la classification des syndromes myélodysplasiques. Il est conseillé d'effectuer le décompte sur 200 éléments sur les frottis de sang et sur 500 éléments sur le myélogramme.

- Les blastés (**Figure n° 15**) sont des cellules de présentation cytologique variée, de taille variable, au noyau régulier ou non, à chromatine le plus souvent déliée à fine, renfermant fréquemment un ou plusieurs nucléoles, au cytoplasme d'abondance et de basophilie variables, renfermant parfois des granulations azurophiles.
- La présence d'un corps d'Auer est rare dans les syndromes myélodysplasiques et associé dans la classification des SMD à des catégories de mauvais pronostic.
- Dans les syndromes myélodysplasiques les blastés sont de type I sans granulations et de type II avec granulations, sur les frottis de sang ou de moelle.
- En cas d'hyperplasie de la lignée érythroblastique (> 50 % des éléments nucléés), un décompte des éléments nucléés sans les érythroblastes était nécessaire, mais dans la nouvelle classification OMS 2016, il n'est plus nécessaire de faire le décompte sans érythroblastes. Le pourcentage de blastés médullaires était prédominant pour la classification des syndromes myélodysplasiques, mais dans la dernière proposition de l'OMS 2008 et 2016, la présence et le pourcentage de blastés circulants peuvent également faire changer de catégorie indépendamment du pourcentage des blastés médullaires.
- Dans un syndrome myélodysplasique, un excès de blastés médullaires est défini à partir de 5 % jusqu'à 19 %.

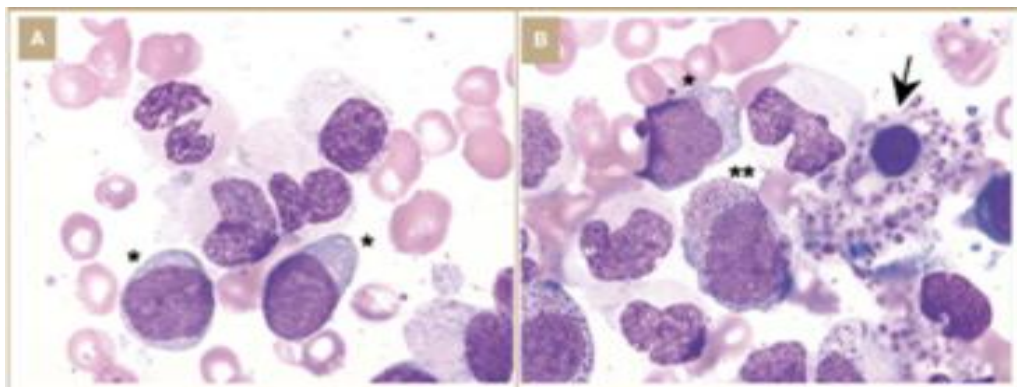


Figure n° 15 : Blastés sur un Frottis de moelle osseuse (A et B, x 40). Blastés sans grains ou de type I (*) et blastés avec grains ou myéloblastes ou de type II (**) (A et B). La présence des micromégacaryocytes (flèche, B) (61).

4.1.2.4 La coloration de Perls :(Figure n °16)

L'examen du frottis de moelle après coloration de Perls est un complément indispensable à l'analyse cytologique effectuée sur le frottis coloré au MGG.

Cette coloration spécifique permet de mettre en évidence le fer lié à l'hémosidérine sous forme de grains bleu/vert bien visibles au microscope optique. La définition des sideroblastes en type 1, type 2 ou type 3 encore appelés sidéroblastes en couronne repose sur le nombre de grains contenus dans le cytoplasme.

A l'état physiologique, des sidéroblastes de type 1 (contenant 1 ou 2 grains) (62,105) ou de type 2 (contenant 3 grains ou plus) sont habituellement présents dans la moelle osseuse.

Les sideroblastes en couronne ou de type 3 (Figure n°16), possèdent des grains de fer repartis en couronne sur plus d'un tiers du contour du noyau selon la définition classiquement utilisée.

Le Groupe international de travail sur la morphologie des syndromes myélodysplasiques (IWGM-MDS) a récemment revu la définition des sideroblastes : Dans la classification OMS 2008

- Les sideroblastes de type 1: contenant moins de 5 grains
- Les sideroblastes de type 2 : contenant 5 grains ou plus dispersés dans le cytoplasme
- Les sideroblastes en couronne : contenant 5 grains ou plus de répartition péri-nucléaire ou sur au moins un tiers de la circonférence du noyau.
- Le décompte des sideroblastes en couronne est important pour le diagnostic, et la classification des syndromes myélodysplasiques.
- Un pourcentage supérieur à 15 % est considéré comme significatif, notamment pour définir une anémie sidéroblastique.

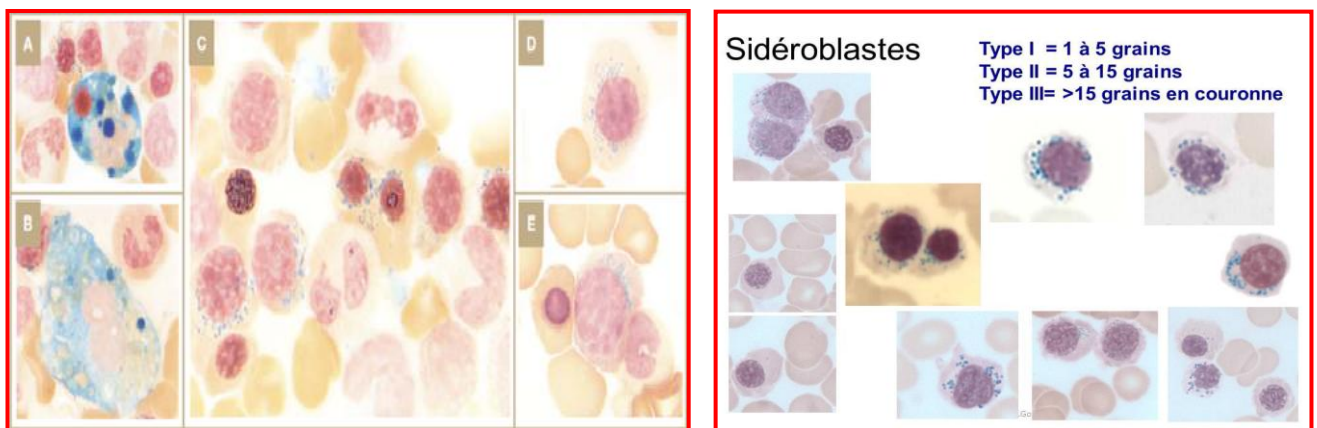


Figure n °16: Dysérythropoïèse sur la coloration de Perls sur un Frottis de moelle osseuse (A, à E, x 40). Présence de fer dans les macrophages (A, B). Sideroblastes en couronne à différents stades de maturation des érythroblastes (C, D, E). La présence de plus de 5 grains sur un tiers de la circonférence du noyau (E) (61).

4.1.2.5 La biopsie ostéo -médullaire (BOM) (106, 107, 108, 109, 110, 111,112)

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) peut être très utile dans le diagnostic et le recueil des éléments du pronostic dans plusieurs variétés de SMD.

Elle permet de reconnaître les SMD hypoplasiques, les SMD avec fibrose, les SMD avec excès de blastes et la transformation en leucémie aiguë myéloïde. Elle joue également un rôle important pour le diagnostic différentiel avec diverses hémopathies.

4.1.2.5.1 Les informations apportées par la BOM utiles pour le diagnostic des syndromes myélodysplasiques:

L'étude histologique de la moelle osseuse donne des informations qui complètent celles de la cytologie sur la richesse cellulaire et la répartition des différentes variétés de cellules.

En particulier, elle permet d'étudier des modifications de l'architecture et de la distribution topographique des trois lignées.

La BOM permet de bien apprécier certaines modifications morphologiques signant une myélodysplasie ; l'appréciation de la richesse cellulaire, le diagnostic de SMD de type hypoplasique, cette variété représente environ 10 % des SMD. (Entre les adipocytes de la plupart des espaces médullaires, seules de rares cellules des trois lignées myéloïdes sont visibles accompagnées de macrophages contenant un peu de fer et de plasmocytes) .

La BOM est très utile pour rechercher les blastes qui permettent de séparer des SMD hypoplasiques appartenant aux AREB et des SMD hypoplasiques appartenant aux cytopénies réfractaires avec dysplasie d'une lignée ou de plusieurs lignées. L'immunohistochimie est alors très utile. La méconnaissance de blastes ou la sous-estimation de leur nombre sur frottis faisant évoquer soit une simple cytopénie réfractaire, soit une SMD de type anémie réfractaire avec excès de blastes, alors que l'étude de la BOM montre une infiltration massive correspondant à une leucémie aiguë, par exemple associée à une fibrose médullaire.

4.1.2.5.2. Syndrome myélodysplasique avec del (5q) isolée

La BOM permet de reconnaître, au sein d'une moelle hyperplasique ou normale, avec souvent une hypoplasie érythroblastique, parfois au contraire une hyperplasie érythroblastique sans dysérythropoïèse, mais toujours une hyperplasie particulière de la lignée mégacaryocytaire.

Celle-ci est caractérisée par la présence de mégacaryocytes de taille normale ou petite montrant un noyau arrondi, hypolobé ou monolobé, sans nucléole bien visible entouré d'un cytoplasme abondant excentré.

4.1.2.5.3. Syndromes myeloprolifératifs/Syndromes myélodysplasiques inclassables

La BOM ne permet pas le diagnostic précis de la plupart de ces syndromes myeloprolifératifs, et syndromes myélodysplasiques, et apportent seulement un certain nombre de précisions morphologiques complétant la cytologie.

4.1.2.6. Etude cytogénétique médullaire : (113,114)

La cytogénétique humaine est une discipline récente dont l'essor date de 1956 avec la détermination du nombre exact des chromosomes chez l'homme. En 1970, l'introduction des techniques de marquage en bandes des chromosomes a grandement amélioré la résolution et la sensibilité de l'analyse cytogénétique. Enfin l'hybridation in situ fluorescente (FISH) apparue en 1986 est une technique puissante utilisée dans la détection d'anomalies chromosomiques avec une haute sensibilité, une grande spécificité et une analyse rapide.

Le diagnostic de clonalité est établi sur les critères suivants : il faut avoir au moins 02 mitoses pathologiques quand il s'agit d'une anomalie de structure (translocation, deletion...); pour une anomalie du nombre, au moins 03 mitoses pathologiques lorsqu'il s'agit d'une monosomie et au moins 02 mitoses pathologiques lorsqu'il s'agit d'une trisomie.

4.1.2.6.1 Cytogénétique conventionnelle : Caryotype (4, 37,115, 116,117)

Lorsque le diagnostic d'un SMD est ambigu, ou que le myélogramme n'est pas contributif, la mise en évidence d'anomalies cytogénétiques sur le caryotype, permet de suspecter une prolifération clonale, ou affirme l'existence d'un clone pathologique **(115 ,117)**.

L'étude cytogénétique réalisée par l'analyse du caryotype constitue un élément majeur pour l'étude du pronostic des syndromes myélodysplasiques en révélant des anomalies cytogénétiques clonales.

Le caryotype est effectué sur des cultures de moelle à court terme sans facteur de croissance, selon les recommandations de l'ISCN (International System for HumanCytogenetic Nomenclature) **(115)**.Un minimum de 20 métaphases est analysé **(115)**.

Dans certains cas de diagnostic difficile, comme l'absence de critères morphologiques suffisants au myélogramme, la présence d'une des anomalies chromosomiques récurrentes est un argument présomptif pour établir le diagnostic de SMD devant des cytopénies d'origine indéterminée. **(116)**.

De point de vue cytogénétique, les SMD sont hétérogènes, SMD primaires et secondaires, se distinguant en outre par le degré de complexité du caryotype établi au moment du diagnostic de la maladie, caryotype normal ou anormalement simple dans les SMD de novo s'opposant aux caryotypes anormalement complexes des SMD secondaires.

- La fréquence des anomalies au caryotype est évaluée à 40-60 % des syndromes myélodysplasiques de novo contre 80 à 85 % des syndromes myélodysplasiques secondaires.

Les anomalies les plus fréquentes sont des délétions complètes ou partielles d'un chromosome :

- Délétion partielle du bras long du chromosome 5 (5q-)
- Délétion du bras long du chromosome 7 (7q-)
- Délétion du bras long du chromosome 20 (20q-)
- Comme on trouve aussi des anomalies de nombre (monosomies et trisomies) :
 - Monosomie 5 complète (-5)
 - monosomie 7 complète (-7)
 - Trisomie 8 (+8)
 - Trisomie 21 (+21)
- Les translocations chromosomiques équilibrées sans perte apparente du matériel chromosomique sont rares.

En outre l'intérêt est aussi dans l'évaluation du pronostic puisque la survie des patients atteints de SMD est influencée de façon significative et indépendante par la présence de certaines anomalies.

En cas d'échec du caryotype, le nombre de mitoses étant insuffisant pour affirmer l'existence d'un clone pathologique, il faut renouveler le prélèvement médullaire et/ ou avoir recours à la FISH (4,37).

Le recours à la FISH est souvent nécessaire, ce qui facilite la mise en évidence d'anomalies ciblées comparativement au caryotype conventionnel.

4.1.2.6.2 Cytogénétique moléculaire : L'Hybridation In Situ en Fluorescence(FISH) (117,118, 119,120 ,121)

La FISH est la technique la plus facile à mettre en œuvre dans les laboratoires de diagnostic, elle nécessite un microscope en fluorescence, avec analyseur d'image, et une station d'hybridation en plus de l'équipement habituel du laboratoire. L'avantage de la FISH est sa plus grande sensibilité par rapport au caryotype puisqu'il est possible d'analyser une à plusieurs centaines de cellules en interphase (non proliférantes) par rapport à une vingtaine de métaphases pour la cytogénétique conventionnelle.

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

1. Intérêt de la FISH dans les SMD à caryotypes normaux (122, 138, 139,140, 141, 142, 143)

Les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) à caryotype normal constituent un groupe hétérogène d'un point de vue biologique et leur évolution est souvent imprévisible. En effet, le clone anormal non détecté par la cytogénétique conventionnelle pourrait être impliquée dans la progression vers une leucémie aiguë à caryotype normal. La fréquence des anomalies chromosomiques peut être

sous-estimée avec les techniques classiques, lorsque le clone anormal ne prolifère pas dans les cultures cellulaires.

De plus, certaines anomalies comme les anomalies de structure sont soit trop petites pour être détectées au caryotype (de taille < 1 bande : 5 000 Kb environ), soit trop complexes pour être identifiées.

Les études ayant évalué l'utilité de la FISH dans les SMD à caryotype normal sont nombreuses. Il ressort de ces études que la FISH est recommandée pour la détection des anomalies chromosomiques cryptiques (139) dans le cas de clone anormal à faible index mitotique en complément du caryotype, en particulier dans les cas de SMD avec excès de blastes à caryotype normal ou lorsque le nombre de métaphases analysables est insuffisant (< 20).

Enfin lorsqu'une seule mitose anormale est détectée au caryotype, la FISH sur noyaux permet de vérifier la clonalité de cette anomalie.

2. Intérêt de la FISH dans les SMD à caryotypes complexes (122,140, 141, 142, 145,146)

Les caryotypes anormaux complexes, présentant plus de deux réarrangements chromosomiques quelle que soit la nature de ces anomalies, sont des facteurs de mauvais pronostic, tant en terme de risque de transformation en LAM qu'en terme de survie, et se voient donc attribuer le score maximal (score =1) dans l'IPSS.

Contrairement à ce qui est observé dans le syndrome 5q- où la del (5q) est considérée de bon pronostic, toute association avec plus d'une autre aberration chromosomique supprime son caractère favorable. En effet, comparés au syndrome 5q-, ces patients ont un pronostic beaucoup plus sévère et une survie beaucoup plus courte. Dans les cas de SMD/LAM secondaires, la del (5q) est souvent associée à d'autres anomalies chromosomiques, en particulier du chromosome 7, que ce soit une monosomie ou une délétion partielle.

L'étude par FISH des chromosomes 5 et 7 a permis d'observer que, pour certains cas, les délétions ne sont pas simples, mais accompagnées de translocations déséquilibrées, pouvant être terminales, à bras entiers ou de petites insertions. Les chromosomes 5 et 7 peuvent se fragmenter en plusieurs segments, et se transloquer sur différents partenaires donnant des marqueurs impossibles à identifier sans l'aide de la FISH.

De nombreuses autres délétions sont répertoriées. La délétion du bras court du chromosome 12 (12p-), peut être présente au sein de caryotypes complexes. Dans ce cas, le pronostic est défavorable alors qu'il est plutôt favorable lorsque cette anomalie est isolée. Les points de cassure sont variables, allant de 12p11 à 12p13. Les approches de cartographie moléculaire par FISH ont permis de délimiter une région commune de délétion située entre les gènes ETV6 et KIP1; ces études ont également mis en évidence des microdélétions masquées, par des réarrangements chromosomiques du bras court du

chromosome 12 de type translocation équilibrée ou déséquilibrée, aboutissant à des dérivés caractérisés seulement par la FISH.

L'utilisation de la peinture chromosomique est essentielle lorsqu'une délétion 5q est observée en dehors du tableau typique décrit par Van den Berghe (11), en particulier lorsqu'elle est associée à des marqueurs, pour éviter de méconnaître un remaniement complexe. Ces études systématiques permettront peut-être de savoir si ces remaniements complexes sont ou ne sont pas l'évolution de vraies délétions typiques du syndrome 5q-. Par ailleurs, d'autres techniques plus sensibles telles que la multiplex FISH (M-FISH) permettent l'identification simultanée de l'ensemble des chromosomes humains.

Cette technique est très utile dans la caractérisation des marqueurs et des dérivés chromosomiques non identifiées par le caryotype. Des études récentes utilisant la technique de M-FISH sur des patients atteints de SMD de novo ont pu révéler des dérivés ayant été définis comme des translocations par le caryotype.

Ces études ont ainsi conclu que les chromosomes les plus souvent impliqués sont les dérivés des chromosomes 5, 7 et 8.

3. Intérêt de la FISH dans les SMD avec anomalies rares : exemple des réarrangements du gène EVI-1 localisé dans la région 3q26 : (25,145,146)

Les réarrangements chromosomiques impliquant la région 3q26 dus à une inversion ou une translocation avec différents partenaires chromosomiques sont des anomalies récurrentes dans les hémopathies myéloïdes. Ces aberrations contribuent à l'expression, et à la formation de gènes de fusion impliquant le proto-oncogène EVI1. Les translocations $t(3;3)(q21;q26)$ ou l'inversion $inv(3)(q21;q26)$ sont les plus fréquentes. La FISH permet de confirmer l'implication du gène EVI1, il en résulte une hyper-expression de ce gène.

Il est reconnu que l'hyper-expression d'EVI1 consécutive à sa translocation avec des partenaires identifiés ou non est un facteur pronostique défavorable, qui va être pris en compte dans la décision thérapeutique d'un SMD. Ces patients présentent une dysplasie des mégacaryocytes, et dans la plupart des cas, elle est associée à une monosomie 7, également de mauvais pronostic.

Les différentes anomalies cytogénétiques décrites dans les SMD (Tableau n°II, n°III, n°IV,n°V)

Anomalies non équilibrées	SMDde novo	SMD Secondaires
Trisomie 8	10 %	
Monosomie 7 ou del (7q)	10 %	50 %
Monosomie 5 ou del (5q)	10 %	40 %
del (20q)	5 - 8 %	
- Y	5 %	
i (17q) ou t (17p)	3 - 5 %	
Monosomie 13 ou del (13q)	3 %	
del (11q)	3 %	
del (12p) ou t(12p)	3 %	
del (9q)	1- 2 %	
idic(X)(q13)	1- 2 %	
Anomalies équilibrées		
t (11;16) (q23;p13.3)	1 %	3 %
t (3;21) (q26.2;q22.1)	1 %	2 %
t (1;3) (p36.3;q21.2)	1 %	
t (2;11) (p21;q13)	1 %	
inv(3) (q21q26.2)		
t (6;9) (p23;q34)		

Tableau n° II : Fréquences des anomalies cytogénétiques décrites dans les SMD.

En dehors de ces trois anomalies (+8, del 20q et -Y) et en absence des critères morphologiques suffisants au myélogramme devant des cytopénies chroniques d'origine indéterminée, les autres anomalies cytogénétiques sont considérées comme des arguments en faveur du diagnostic de SMD (V. Eclache) (12).

Anomalies	Fréquence estimée	Gènes impliqués
Monosomie 7/del (7q)	10% chaque	?
Monosomie 5/del (5q)	40-50% si MDS 2aires	RPS14; SPARK;RBM22...
i(17q); t(17p)	3 - 5%	P53
Monosomie 13; del(13q)	3%	?
del(11q)	3%	ETV6
del(12p); t(12p)	3%	
del(9q)	1- 2%	
idic(X) (q13)	1- 2%	
t (11;16) (q23;p13)	3% MDS 2aires	MLL; CREBBP
t (3;21) (q26;q22)	2% MDS 2aires	RUNX1; EVI1
t (1;3)(p36;q26)	< 1%	PRDM16;EVI1
t (2;11) (p21;q23)	< 1%	miR-125b1
inv(3) (q21q26); t (3;3)	< 1%	EVI1; RPN1 regulator
t (6;9)(p23;q34)	< 1%	DEK-NUP214

Tableau n° III: Anomalies cytogénétiques considérées comme prédictives des SMD en l'absence de dysplasie (12)

Anomalie	Fréquence estimée	Gènes impliqués
i(17q); t(17p)	3 - 5%	P53
Monosomie 13; del(13q)	3%	?
del(11q)	3%	ETV6/TEL
del(12p); t(12p)	3%	
del(9q)	1- 2%	
idic(X) (q13)	1- 2%	

Tableau n°IV: Anomalies cytogénétiques déséquilibrées : (le réarrangement du matériel chromosomique s'accompagne de perte ou de gain du matériel génétique) (12) .

Anomalies 17p : Présentation cytologique particulière : dysgranulopoïèse avec hypolobulation des PN (pseudo-pelger) et vacuoles cytoplasmiques. ; Mutation de P53 sur le 2ème allèle ; Cytogénétique : translocations déséquilibrées ex t (5;17) et t (7;17) ; Délétions partielles ou complètes ex : iso(17) (q10) (12).

Anomalie	Fréquence estimée	Gènes impliqués
t (11;16) (q23;p13)	3% MDS 2aires	MLL; CREBBP
t (3;21) (q26;q22)	2% MDS 2aires	RUNX1; EVI1
t (1;3) (p36;q26)	< 1%	PRDM16;EVI1
t (2;11) (p21;q23)	< 1%	miR-125b1
inv(3) (q21q26); t (3;3)	< 1%	EVI1; RPN1 regulator
t (6;9) (p23;q34)	< 1%	DEK-NUP214

Tableau n °V: Anomalies cytogénétiques équilibrées : (le réarrangement du matériel chromosomique ne s'accompagne ni de perte ni de gain de matériel génétique) (12).

inv(3)(q21q26); t(3;3)(q21;q26) : Associées à une perturbation de la thrombopoïèse aboutissant à une association paradoxale : conservation/augmentation du taux de plaquettes malgré la présence de blastes médullaires ou sanguins . Dystrophie mégacaryocytaire : anomalies de ploïdie et de segmentation des noyaux et micro mégacaryocytes ; proposée comme anomalie de haut risque pour la survie dans l'indice révisé de Bernasconi 2007.

4.1 .2.7 Les autres paramètres biologiques (4, 37)

4.1.2.7.1 Parmi les examens obligatoires

- Le dosage sérique de l'EPO dans les SMD de faible risque ou intermédiaire 1, c'est 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.
- À visée diagnostique différentiel, le dosage des folates sériques, érythrocytaires et de la vitamine B12 sérique, la créatininémie, le bilan biologique hépatique.
- La recherche d'un syndrome inflammatoire, la bilirubinémie et le dosage de la TSH et les sérologies VIH, hépatites B et C.
- Le phénotypage érythrocytaire est indispensable chez tous les patients.
- Le typage HLA du patient âgé de moins de 65 ans et de sa fratrie doit être systématique si une allogreffe est une option thérapeutique envisagée à un moment ou un autre de l'évolution des SMD.
- Bilan immunologique : Les anomalies immunologiques décrites aux cours des SMD sont variés (4, 129,130), elles concernent l'immunité humorale (l'hypogammaglobulinémie dans les ASI, gammopathie monoclonale, anticorps anti-hématies, auto –anticorps et agglutinines froides sans hémolyse (AR et ASI), anticorps anti cytoplasme des polynucléaires.
- La présence de FAN peut atteindre 50%.

- Myelodysplasie auto-immune : Cette entité associe une pancytopenie macrocytaire et une réticulocytose entre 50 à 100.000/ μ l, signes de dysplasie mais blastes médullaires inférieurs à 5% et absence d'anomalies cytogénétiques.

4.1.2.7.2. Parmi les examens recommandés ou en cours d'évaluation :

- L'immunophénotypage du sang et de la moelle : devant une suspicion de SMD, avec caryotype normal et signes dysplasiques médullaires faibles et avec absence d'excès de blastes, la cytométrie en flux peut renforcer l'évaluation de la dysplasie par la mise en évidence de modifications d'intensité des marqueurs de maturation granuleuse et érythrocytaire **(147)**.
- La recherche d'un clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne est recommandée dans les SMD hypoplasiques par l'étude en cytométrie en flux des marqueurs CD59 et CD55 sur les populations granulocytaires du sang et de la moelle **(118)**.
- Dans le cas de critères insuffisants pour le diagnostic de SMD : un caryotype normal, une dysplasie médullaire inférieure à 10 % des cellules d'une lignée, des 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) **(148)**.
- Ces catégories pré-malignes doivent être surveillées sur l'évolution de leur cytopénies et cytologie médullaire à la recherche d'un SMD.
- Biologie moléculaire : Intérêt des marqueurs moléculaires (mutations +++) dans la démarche diagnostique, la classification et l'évaluation pronostique
- Environ 70% des patients ont au moins une mutation parmi 16 gènes
- Comme les mutations du gène *RAS*, les anomalies du gène *P53* ou d'autres anomalies de gènes suppresseurs de tumeurs.
- Les mutations des gènes *RAS* sont l'anomalie moléculaire connue la plus fréquente dans les SMD (15 % lors du diagnostic) **(234)**. Elles ne s'accompagnent généralement pas d'anomalie caryotypique des chromosomes où sont situés ces gènes. Elles sont plus fréquentes dans les SMD de mauvais pronostic (excès de blastes médullaires et/ou anomalies cytogénétiques) **(234, 235)**.
- Une anomalie du gène *P53* est retrouvée dans environ 5 % des SMD. Les mutations touchent les exons 5 à 8 comme dans les tumeurs solides malignes **(236)**. Il existe en général une perte de l'autre allèle non muté qui se traduit en cytogénétique par une délétion du bras court du chromosome 17.

- Ces formes sont de mauvais pronostic : elles sont souvent associées à un excès de blastes, elles sont extrêmement résistantes à la chimiothérapie. La survie n'excède pas quelques mois.
- De nombreuses recherches de gènes suppresseurs de tumeur sont menées au niveau de 7q , 5q et 20q , les chromosomes le plus souvent touchés dans les SMD .
- Les mutations du gène SF3B1 sont observées plus fréquemment dans les SMD avec sidéroblastes en couronne
- La mutation ATRX est souvent associée à l'alpha thalassémie acquise
- Les mutations JAK2, CAL-R, MPL, FLT3, NPM1 sont indispensables à rechercher.
- Cependant malgré leur intérêt potentiel, les anomalies moléculaires ne sont pas recherchées systématiquement en pratique courante et n'entrent pas dans le calcul des scores pronostiques actuels.

4.2 Diagnostic différentiel

En pratique, aucun diagnostic de SMD ne devrait être réalisé sans connaissance des données cliniques et de la notion de prise de médicament (interrogatoire, anamnèse, et hémogrammes antérieurs sont importants), et le classement ne devrait jamais être réalisé si le patient reçoit des facteurs de croissance, notamment de l'EPO.

- 1- Une cytopénie persistante sans dysplasie et sans anomalie cytogénétique considérée comme évocatrice de SMD devrait être classée initialement comme "cytopénie idiopathique de signification indéterminée".
- 2- Hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé et sa distinction à partir de syndromes myélodysplastiques : l'acquisition de mutations somatiques qui entraînent l'expansion clonale en l'absence de cytopénies et d'hématopoïèse dysplasique peut être considérée comme une hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP), analogue à la gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et à la lymphocytose à cellules B monoclonales, qui sont des états précurseurs d'hémopathies malignes. Étant donné que les mutations sont fréquemment observées chez des personnes âgées en bonne santé, la détection d'une mutation somatique associée à un SMD chez un patient cytopénique sans autre preuve de SMD peut causer une incertitude diagnostique (237) .
- 3- La présence d'une dysérythroïèse isolée ne suffit pas pour porter le diagnostic de SMD, car elle est peu spécifique (149,150).
- 4- **Les cytopénies avec blastes sanguins** : La présence de blastes sanguins, avec dysplasie nette sur les leucocytes et les plaquettes, et ou l'existence de micro mégacaryocytes, correspond soit à un SMD soit à une LAM. Les LAM de novo avec une dysplasie multilignée peuvent

apparaitre de novo ; mais elles appartiennent à l'histoire naturelle de l'évolution d'un SMD en transformation.

5- Les cytopénies dépourvues de blastes sanguins :

- Quand l'anémie est nettement macrocytaire : On élimine facilement une carence en vitamine B12 ou une carence en folates grâce aux dosages appropriés.
- Quand l'anémie est modérément macrocytaire : savoir exclure une grande hémolyse, une insuffisance thyroïdienne.
- L'anémie macrocytaire de la cirrhose éthylique ne touche que la lignée rouge.
- Quand l'anémie est normocytaire : savoir exclure une insuffisance rénale, une anémie hémolytique, une anémie inflammatoire (anémie des maladies chroniques), ou une maladie cœliaque.
- Une supplémentation excessive en zinc peut s'accompagner de cytopénie sévère avec signes temporaires de dysplasie.
- Au cours des carences en fer, des maladies inflammatoires ou infectieuses, la moelle peut prêter confusion avec une AR, mais dans ces cas, le medullogramme n'est pas indiqué et les anomalies régressent sous traitement adapté.
- Une neutropénie isolée doit faire discuter des causes médicamenteuses, infectieuses ou auto-immunes.
- Une thrombopénie isolée doit éliminer une thrombopénie périphérique auto-immune.

6- Le myélogramme riche permet souvent le diagnostic différentiel :

On observe une dysmyélopoïèse dans diverses situations :

- Les chimiothérapies peuvent provoquer une dysplasie importante de toutes les lignées.
- Divers médicaments peuvent être responsables de dysérythropoïèse (isoniazide, Chloramphénicol, pyrazinamide, dapson), mais le contexte clinique permet de faire le diagnostic.
- Certaines anémies réfractaires peuvent avoir un aspect mégaloblastique au niveau des érythroblastes de la moelle, mais l'aspect typique des granuleux ou au contraire les anomalies non mégaloblastiques associées permettent le diagnostic par rapport à une carence en vitamine B12/folates.
- Anémies hémolytiques auto-immunes, grandes régénérations médullaires après allogreffe, traitement par G-CSF, infection VIH

7 -Quand le frottis médullaire est pauvre en cellules :

- Savoir exclure les autres pathologies avec myélofibrose : leucémie à tricholeucocytes, myélofibrose primitive, tumeurs solides, LAM avec fibrose.
- Quand la moelle est réellement pauvre à la BOM : savoir exclure une aplasie médullaire et une hémoglobinurie nocturne paroxystique.

- Quand il existe un excès de sidéroblastes en couronne : toxicité de l'alcool, du plomb, du benzène, de médicaments (isoniazide), administration de zinc, déficit en cuivre, exceptionnellement les anémies sidéroblastiques congénitales.

8- Les syndromes frontières : Les manifestations cliniques des SMD sont non spécifiques, il existe des SMD atypiques soit par leur caractère prolifératif ou leur caractère cytopéniant (**4, 16, 162,163**):

- SMD et thrombocytose (le syndrome 5q-, syndrome 3q26- q27, ARSC-T) : Eliminer une LMC (bcr/abl) ou une thrombocytemie essentielle (JAK2)
- SMD et monocytose : dans la pratique courante en raison de la fréquence de la monocytose dans les SMD (30%) (**4**), la LMMC reste le diagnostic différentiel le plus fréquent.
- SMD et polynucléose neutrophile : l'existence d'une hyperleucocytose à PNN fait évoquer la LMC atypique à bcr/abl négatif.
- SMD et hypereosinophilie : Il faut éliminer une hémopathie rare avec hypereosinophilie et anomalies du PDGFRA ou PDGFRB .

5. CLASSIFICATION DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

5.1. Historique

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

Les termes historiques d'état pré leucémique, ou de leucémie subaiguë ou atypique ont été utilisés pour définir les syndromes myélodysplasiques, puis est apparue la première classification internationale.

En 1976, la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) des leucémies aiguës décrit deux formes de syndromes myélodysplasiques : L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) et la leucémie myelomonocytaires chronique (LMMC) (**151**).

La classification FAB de l'ensemble des SMD, publiée en 1982 (**152**), était largement utilisée jusqu'à l'apparition de nouvelles propositions de classification de syndromes myélodysplasiques, sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), premièrement en 2001, puis une deuxième classification en 2008.

Les classifications successives (FAB - 1982, OMS - 2001, OMS - 2008) (**152,154, 155**) ont eu pour but de préciser les critères minimaux de diagnostic des SMD cytopénie(s) et $\geq 10\%$ d'éléments dysplasiques dans une ou plusieurs lignées , de distinguer ces syndromes des autres pathologies myéloïdes notamment des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (définies par $\geq 20\%$ de blastes sanguins et ou médullaires ,et des leucémies myelomonocytaires chroniques (monocytose $\geq 1 \times 10^9/L$)

et de définir des sous-groupes les plus homogènes sur le plan cytologique et éventuellement pronostique.

5. 2 Classifications morphologiques et diagnostiques

5.2.1 Classification Franco-Américano-britannique FAB (152) (Tableau n° VI)

La classification FAB des syndromes myélodysplasiques élaborée en 1982 s'appuyait sur des critères morphologiques comme la présence de signes de dysplasie, de sideroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et celui des monocytes circulants; elle définit 5 catégories diagnostiques. L'intérêt de cette classification est limité par la diversité clinique et biologique qui persiste au sein de ses sous types :

1. L'anémie réfractaire (AR).
2. L'anémie sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA).
3. L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB).
4. L'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t).
5. La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

L'anémie réfractaire et l'anémie sidéroblastique se présentent comme une anémie normo ou macrocytaire arégénérative, parfois associée à une neutropénie et/ou à une thrombopénie avec un taux de blastes circulants < 1%. La moelle est normo ou hypercellulaire et il existe une hyperplasie érythroïde avec dysérythropoïèse, isolée ou associée à une dysgranulopoïèse et/ou une dysmégacaryopoïèse et un taux de blastes médullaires <5%. La présence de plus de 15% de sideroblastes en couronne dans la moelle après coloration de Perls permet de porter le diagnostic d'ASIA. L'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) se caractérise par l'existence de cytopénies sanguines, touchant 2 ou 3 lignées le plus souvent, associées à des anomalies qualitatives importantes. Le taux de blastes circulants est inférieur à 5%. La moelle est le plus souvent hypercellulaire avec une dysmyélopoïèse marquée et le taux de blastes médullaires est compris entre 5% et 20%. L'AREB en transformation (AREB-t) se distingue de l'AREB par un taux de blastes circulants supérieur à 5%.

Classification FAB des SMD Sous type de dysplasie	Blastes circulants	Blastes médullaires
Anémie réfractaire (AR)	< 1	< 5
Anémie réfractaire avec sideroblastes en Couronne(ARSC)	< 1	< 5, présence de plus de 15% de sideroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	< 5	5 – 20
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)	> 5	21 – 29
Leucémie myélomonocytaire chronique (monocytes circulants > 1.10 ⁹ /L(LMMC)	< 5	< 20

Tableau n° VI : Classification morphologique FAB des SMD (1982) (152).

5.2.2 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé de 2001 (OMS) (153, 154 ,155)

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

- Le nombre de lignées touchées par la dysplasie myéloïde
- Le pourcentage de blastes médullaires et sanguins
- Les syndromes myélodysplasiques sont définis par un nombre de blastes inférieur à 20 % dans le sang et dans la moelle ; le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation est supprimé et un pourcentage de blastes sanguins ou médullaires supérieur à 20 % définit une leucémie aigüe (LA) .
- Le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes est divisé en deux types, 1 et 2, définis respectivement par 5 à 9 % et 10 à 19 % de blastes médullaires.
- La monocytose sanguine, inférieure à $1.10^9/L$; la leucémie myélomonocytaire chronique est classée dans le nouveau groupe des syndromes frontières myélodysplasiques/myeloprolifératifs.
- Le rôle diagnostique de la cytogénétique, définissant un nouveau sous-type, le syndrome myélodysplasique 5q-.

5.2.3 Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS2008) (116, 155, 164) (Tableau n°VII).

Le développement et l'introduction récente de nouveaux traitements incitent à élaborer des classifications de plus en plus performantes. Celles-ci doivent permettre d'identifier des groupes de patients homogènes dans leur évolution clinique, non seulement en termes de survie ou de transformation en LAM, mais aussi en termes de réponse au traitement et de qualité de vie. Cela a conduit l'OMS à affiner en 2008, les critères de la précédente classification.

En 2008, l'OMS propose les valeurs seuils suivantes :

- Un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dl pour l'anémie
- Moins de $1,8 \times 10^9/L$ polynucléaires neutrophiles pour la neutropénie
- Moins de $100 \times 10^9/L$ plaquettes pour la thrombopénie.
- La notion de persistance des cytopénies est également à prendre en compte en absence d'étiologie
- La monocytose sanguine est inférieure à $1 \times 10^9/L$ et le pourcentage de blastes sanguins et médullaires est inférieur à 20 %.
- Les taux blastes médullaires entre 5 et 9 % et entre 10 et 19 % sont maintenus.

Pour considérer une lignée comme significativement dysplasique, l'OMS recommande :

- Au moins 10 % des précurseurs érythroblastiques dysplasiques pour la dysérythropoïèse.
- Au moins 10 % des éléments granuleux sanguins ou médullaires dysplasiques pour la dysgranulopoïèse.
- Au moins 10 % des mégacaryocytes dysplasiques pour la dysmégacaryopoïèse, à condition d'en avoir observé plus de 30.

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

(tableau n°VII)

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

Classification morphologique OMS 2008 :

Sous types des MDS / OMS 2008	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée(RCUD) - Anémie réfractaire(RA) - Neutropénie réfractaire(RN) - Thrombopénie réfractaire(RT)	- Cytopénie isolée ou bicytopénie - Absence ou rare blastes (< 1%)	- Dysplasie unilignée \geq 10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques - < 5% blastes - < 15% des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC)	- Anémie - Pas de blastes	- Dysplasie érythroïde isolée - \geq 15% des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne - < 5% des blastes**
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	- Cytopénie(s) - Absence ou rares blastes (< 1%) - Pas de corps d'Auer - < 1.10^9 /L monocytes	- Dysplasie \geq 10%des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégacaryocytaire) - < 5% blastes - Pas de corps d'Auer

Tableau n° VIIa : Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008 (116,155, 164) .

Sous types des MDS / OMS 2008	Sang	Moelle
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB1)	- Cytopénie(s) - < 5% blastes - Pas de corps d'Auer - < 1.10 ⁹ /L monocytes	- Dysplasie uni ou multilignées - 5-9% blastes - Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB2)	- Cytopénie(s) - 5-19% blastes - Corps d'Auer± - < 1.10 ⁹ /L monocytes	- Dysplasie uni ou multilignées - 10-19% blastes - Corps d'Auer ±
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	- Cytopénies - < 1% blastes	- Dysplasie évidente dans moins de 10% des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes
Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée	- Anémie - Plaquettes normales ou augmentées - 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 n° VII b: Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008 (116, 155, 164).

- Une bicytopénie peut parfois être observée. Les cas avec pancytopénie sont classés en syndrome, myélodysplasique inclassable (MDS-I). Si le pourcentage de blastes médullaires est < 5 % mais que le pourcentage de blastes circulants est compris entre 2 % et 4 %, le diagnostic est celui d'anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1.
- Si le pourcentage de blastes médullaires est < 5 % mais que le pourcentage de blastes circulants est de 1%, le diagnostic est celui de syndrome myélodysplasique inclassable.
- Les cas avec corps d'Auer, < 5 % blastes circulants et < 10 % de blastes médullaires doivent être classés comme anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2.

5.2.3.1 Cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (CRDU) (156):

- L'anémie réfractaire pure (AR, refractory anemia RA), est caractérisée par une atteinte isolée de la lignée érythroïde dans la moelle, avec une dysérythropoïèse touchant plus de 10 % des érythroblastes. Deux autres entités sont définies en 2008 :

- La neutropénie réfractaire (NR, refractory neutropenia RN), avec dysgranulopoïèse isolée de plus de 10 % des éléments granuleux sanguins ou médullaires.

- La thrombopénie réfractaire (TR, refractory thrombocytopenia), avec dysmégacaryopoïèse isolée de plus de 10 % des mégacaryocytes.

Ces trois entités sont regroupées sous le terme de cytopénies réfractaires, avec dysplasie unilignée (CRDU, refractory cytopenia with unilineage dysplasia RCUD).

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée représentent 10 à 20 % des SMD et la grande majorité d'entre elles sont des anémies réfractaires, les neutropénies et thrombopénies réfractaires étant exceptionnelles ; l'âge médian est d'environ 65 à 70 ans au diagnostic. Une cytopénie isolée est

le plus souvent observée, rarement une bicytopénie, généralement la cytopénie périphérique correspond à la lignée dysplasique dans la moelle, mais une discordance peut être observée.

Les blastes circulants sont absents ou rares, inférieurs à 1 %.

L'anémie des anémies réfractaires est normochrome, normo ou macrocytaire ; une anisocytose ou une poikilocytose peuvent être observées ; la dysérythropoïèse est souvent modérée.

Dans la neutropénie réfractaire, la dysgranulopoïèse se manifeste généralement par des polynucléaires neutrophiles hypolobés et/ou hypogranulés voir dégranulés dans le sang et la moelle.

Dans les thrombopénies réfractaires, la lignée mégacaryocytaire est typiquement touchée, avec des anomalies variables (noyaux hypolobés ou multiples, micromégacaryocytes)

La moelle des cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée est généralement riche, parfois normo- ou hypoplasique ; la lignée dysplasique est souvent augmentée plus rarement diminuée. On compte moins de 5 % de blastes et moins de 15 % de sideroblastes en couronne.

Les anomalies cytogénétiques peuvent atteindre jusqu'à 50 % des patients, mais aucune n'est spécifique de ce sous-groupe.

5.2.3.2 Anémie réfractaire avec sideroblastes en couronne(ARSC) (157):

L'anémie réfractaire avec sideroblastes en couronne (ARS, refractory anemia with ring sideroblasts RARS), représentent 3 à 11 % des SMD, et touchent des sujets dont l'âge médian varie de 60 à 73 ans, et la médiane de survie est de 69 à 108 mois, alors que l'évolution vers une leucémie aigüe est rare, 1 à 2 % des cas. Elle est définie par une anémie, et une dysérythropoïèse médullaire isolée caractérisée par plus de 15 % de sideroblastes en couronne parmi les précurseurs érythroïdes. Il n'y a pas de blastes circulants et moins de 5 % de blastes médullaires.

L'anémie est en général normochrome, normocytaire ou typiquement macrocytaire. Les anomalies des hématies sont souvent marquées. Une double population d'hématies normo et hypochrome, en l'absence de traitement particulier, est un bon élément d'orientation. De rares patients peuvent avoir une neutropénie ou une thrombopénie.

Dans la moelle, la lignée érythroïde est fréquemment hyperplasique et nettement dysplasique, les autres lignées ne montrent pas de dysplasie significative.

Une anomalie cytogénétique est retrouvée chez 5 à 20 % des patients, n'impliquant, généralement, qu'un seul chromosome.

5.2.3.3 Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée(CRDM) (158) :

La cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM, refractory cytopenia with multilineage dysplasia RCMD) représente approximativement 30 % des SMD avec un âge médian au diagnostic d'environ 70 ans, et une légère prédominance masculine. L'évolution des cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée est variable et dépend du nombre de cytopénies, du degré de dysplasie, de la

nature et de la complexité des anomalies cytogénétiques observées. La fréquence d'évolution en leucémie aigüe myéloïde est voisine de 10 % à 2 ans et une médiane de survie qui est proche de 30 mois.

Elle est caractérisée par une ou plusieurs cytopénies associée (s) à une dysplasie de 2 ou 3 lignées dans la moelle; le pourcentage de blastes est inférieur à 1 % dans le sang périphérique et inférieur à 5 % dans la moelle et ils n'y'a pas de corps d'Auer.

Dans le sang, la dysplasie des neutrophiles est souvent révélée par une hypogranulation et ou une hyposégmentation du noyau avec condensation plus ou moins marquée de la chromatine. La moelle est généralement riche, avec 2 ou 3 lignées dysplasiques, la dysgranulopoïèse est souvent marquée, la dysérythropoïèse est variable avec parfois la présence de sideroblastes en couronne, et des anomalies des mégacaryocytes sont fréquemment observées. La fréquence des anomalies cytogénétiques, touchant un ou plusieurs chromosomes, jusqu'aux caryotypes complexes peut atteindre 50 % des cas de cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée.

Les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée avec caryotype complexe ont un pronostic voisin des anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1.

5.2.3.4 Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) (159):

La différence de pronostic entre les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1 et de type 2 a été validée par différentes études et conservée dans la classification de 2008. Les anémies réfractaires avec excès de blastes touchent préférentiellement les patients de plus de 50 ans, et représentent plus de 40 % des syndromes myélodysplasiques. Les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1 se transforment en leucémies aigües myéloïdes dans environ 25 % des cas, les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 2 dans un peu plus de 30 %. Elles ont des médianes de survie respectives d'approximativement 16 et 9 mois.

L'anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 est définie soit par :

- 1- Une blastose médullaire comprise entre 5 et 9 % .
- 2- Un pourcentage de blastes circulants compris entre 2% et 4 % si le nombre de blastes médullaires est inférieur 5%.
- 3- Les blastes n'ont pas de corps d'Auer.

L'anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 est définie soit par :

- 1- Une blastose médullaire comprise entre 10 et 19 %.
- 2- Un pourcentage de blastes circulants compris entre 5 % et 19 % si le nombre de blastes médullaire est inférieur à 10 %.
- 3- Indépendamment du nombre de blastes circulants ou médullaires, par la présence de corps d'Auer.

Le nombre des cytopénies est variable, sur un frottis sanguin on trouve fréquemment des anomalies des 3 lignées, notamment une anisopoikilocytose marquée des érythrocytes, des polynucléaires hypo- ou dégranulés, avec des anomalies de segmentation nucléaire, et des plaquettes de grande taille voir géantes, parfois dégranulées.

La moelle est hypercellulaire, une dysplasie variable, la dyserythropoïèse ou la dysgranulopoïèse sont plus ou moins marquées, la dysmegacaryopoïèse est très fréquente avec des mégacaryocytes de petite taille, incluant des micro- mégacaryocytes, des formes avec des noyaux séparés.

Rarement, la moelle est normo voir hypocellulaire.

Les anémies réfractaires avec excès de blastes ont des anomalies cytogénétiques clonales, d'un ou plusieurs chromosomes voir un caryotype complexe dans 30 à 50 %

Les patients ayant une anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 avec une blastose périphérique élevée ont un pronostic se rapprochant de celui des leucémies aiguës myéloïdes avec dysmyelopoïèse.

5.2.3.5. Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée (5q-) (160):

Le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée avait déjà été identifié dans la classification de 2001 sous le terme de (syndrome 5q-).

Le syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée est plus souvent observé chez les femmes avec un âge médian de 67 ans ; une médiane de survie de 145 mois, et moins de 10 % des patients évoluent vers une leucémie aigüe myéloïde.

Il est défini par une anémie, souvent isolée, et/ou une thrombocytose, et pour lequel la seule anomalie cytogénétique retrouvée est la délétion du bras long du chromosome 5 (del (5q)). Les blastes circulants sont absents ou rares < 1 %, < 5 % au niveau médullaire, et n'ont pas de corps d'Auer.

L'anémie macrocytaire, est souvent sévère et révélatrice. Une thrombocytose est présente dans un tiers à la moitié des cas, alors qu'une thrombopénie est peu fréquente.

La cytologie médullaire est particulière, avec une dysmegacaryopoïèse souvent évocatrice : le nombre de mégacaryocytes est normal ou augmenté ; leur taille est légèrement diminuée et leur noyau hypolobé.

Généralement la dysplasie des autres lignées est absente ou discrète, avec souvent une hypoplasie de la lignée erythroïde.

Par définition, la seule anomalie cytogénétique retrouvée est une délétion du bras long du chromosome 5, avec au moins une délétion de la bande q31-q33.

Si une autre anomalie cytogénétique est retrouvée, à l'exception de la perte du chromosome Y, le patient ne doit pas être classé dans cette catégorie.

Certains patients avec un syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée ont également une

mutation de la tyrosine kinase JAK2 (V617F): en l'absence de données suffisantes concernant l'évolution de ce sous-groupe, l'OMS recommande de le classer dans le groupe des syndromes myélodysplasiques avec del (5q) isolée, plutôt que dans celui des syndromes frontières myélodysplasiques/myeloprolifératifs.

5.2.3.6 Syndromes myélodysplasiques inclassables (MDS I) (161):

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

- Présence de rares blastes circulants (1 %) sans excès de blastes médullaires avec une cytologie médullaire répondant aux critères des cytopénies réfractaires avec une ou plusieurs lignée(s) atteinte(s), sans excès de blastes (comme dans les cytopénies réfractaires avec dysplasie uni- ou multilignée) mais avec 1 % de blastes circulants.
- Présence d'une pancytopenie avec dysplasie médullaire d'une seule lignée : dont la cytologie médullaire montre une dysplasie dans une lignée isolée, sans excès de blastes (comme dans les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée), mais présentant une pancytopenie.
- Présence d'une cytopénie sans dysplasie significative, avec anomalie cytogénétique : cette situation regroupe des patients :
 - Avec une des cytopénies réfractaires persistantes, une absence ou de rares blastes circulants ($\leq 1\%$).
 - Dont la moelle présente des signes de dysplasie $< 10\%$ des cellules d'une ou plusieurs lignées, et un taux de blastes $< 5\%$.
 - Des anomalies cytogénétiques classiquement observées dans les syndromes myélodysplasiques.

Cette catégorie doit faire l'objet d'une surveillance afin de dépister leur évolution vers un SMD.

5.2.4 Classification OMS 2008 des Syndromes frontières myélodysplasiques / myéloprolifératifs (16, 162, 163) (Tableau n° VIII).

En 2008, l'OMS a également modifié la classification 2001 des syndromes frontières /myeloprolifératifs, qu'elle a renommé mixed myelodysplastic/ myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). Cet ensemble présente à la fois les caractéristiques des syndromes myélodysplasiques et des syndromes myeloprolifératifs.

Certaines affections, telles la leucémie myelomonocytaires chronique ou les anémies réfractaires avec sideroblastes en couronne, avec thrombocytose, précédemment classées parmi les syndromes myélodysplasiques dans les classifications FAB ou OMS 2001, appartiennent désormais à ce groupe **(16,162, 163)**

Sous types	Sang	Moelle
Leucémie myelo-monocytaire chronique	- Monocyte $>1.10^9/L$ - Absence du gène BCR- ABL - Blastes $<20\%$	- Dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s) - Blastes (myéloblastes, monoblastes, promonocytes) $< 20\%$ - Pas de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB
Leucémie myéloïde chronique atypique	- Hyperleucocytose, neutrophilie - Dysplasie neutrophile - Myélémie $> 10\%$ - Blastes $< 20\%$ - Absence de BCR- ABL - Pas de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB	- Dysplasie granuleuse \pm une autre lignée - Blastes $< 20\%$
Leucémie myelo-monocytaire chronique juvénile	- Monocytes $>1.10^9/L$ - Blastes $< 20\%$ - Hyperleucocytose	- Blastes myéloblastes, monoblastes, promonocytes) $< 20\%$
Syndrome frontière myelodysplasique/ myeloprolifératif inclassable	- Association de caractères myélodysplasique et myéloprolifératif - Pas d'antécédent de syndrome myélodysplasique ou myeloprolifératif - Pas de traitement récent par facteurs de croissance ou chimiothérapie - Absence de BCR- ABL - Pas de réarrangement PDGFRA ou PDGFRB	- Association de caractères myélodysplasique et myéloprolifératif - Blastes $< 20\%$
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (entité provisoire)	-Thrombocytose persistante $> 450.10^9/L$ - Absence de BCR-ALB1 - Absence de t (3 ; 3) (q21 ;q26), Inv(3) (q21q26) et del (5q) isolée	- Aspect cytologique d'une anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne - Sideroblaste en couronne $>15\%$ - Mégacaryocytes anormaux semblables à ceux des syndromesmyéloprolifératifs non BCR-ABL

Tableau n° VIII :Classification de l'OMS des syndromes frontières myélodysplasiques/ myéloprolifératifs en 2008(16).

5.2.5 Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2016 (OMS 2016)(165 ,166)(Tableau n° IX).

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

5.2.5.1 Classification des Syndromes Myélodysplasiques OMS 2016 : 3 critères majeurs :

- Nombre de lignées dysplasiques : une, deux, ou les trois
- Le % de sidéroblastes en couronne: significatif si $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ si mutation SF3B1 présente).

5 .2.5.1.1 SMD sans Ring Sidéroblastique (RS)

5 .2.5 .1.1.1 SMD avec dysplasie unilignée : SMD – SLD ou DU :

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

5 .2.5 .1.1.2 SMD avec dysplasie multilignée : SMD – MLD ou DM :

- Blastes < 1% dans le sang et < 5% dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Dans ces 2 catégories : des anomalies cytogénétiques sont présentes ou non.
- S'il existe des critères définissant un SMD avec del (5q): classer en SMD avec del 5q isolée.

5 .2.5 .1.2 SMD avec Ring Sideroblastique (RS) \geq 15% (ou \geq 5% si mutation SF3B1 présente).

5 .2.5 .1.2.1 SMD -RS avec dysplasie unilignée : SMD - RS- SLD ou SMD -S-DU.

5 .2.5 .1.2.2 SMD - RS avec dysplasie multilignée : SMD - RS -MLD ou SMD-S-DM.

- En plus des RS, mêmes critères de diagnostic que ceux des SMD sans RS.

5 .2.5 .1.3 SMD avec délétion 5q isolée :

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

5 .2.5.1 .4 SMD avec Excès de Blastos (SMD – EB)

5 .2.5.1.4.1 SMD - EB 1 :

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

5 .2.5.1.4.2 SMD - EB 2 :

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

5 .2.5.5 SMD inclassables (Unclassifiable) (SMD - U) : 3 catégories

5 .2.5.5.1 Avec 1 % de blastos dans le sang :

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

5 .2.5.5.2 Avec dysplasie unilignée et pancytopénie :

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

5 .2.5.5.3 Du fait de la découverte d'une anomalie cytogénétique associée aux SMD

- 1 à 3 cytopénies, aucune lignée myéloïde dysplasique. RS : absents ou < 15 % (si $\geq 15\%$ de RS donc classement en SMD-RS-SLD).
- Blastes < 1 % dans le sang et < 5 % dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Anomalies cytogénétiques : au moins l'une de celles qui sont associées aux SMD
- Pour le seuil des cytopénies, celles décrites par l'IPSS :
- Seuil de blastes à 1% : doit avoir été signalé à au moins 2 occasions distinctes.

Classification morphologique OMS 2016 :

Sous -classes	Lignée(s) Dysplasique(s)	Cytopénies	Sideroblastes en couronne	Blastes sanguin et médullaires	Anomalies cytogénétiques (caryotype)
SMD avec dysplasie unilignée : SMD -DU	1	1 ou 2	< 5% avec ou sans mutation SF3B1 5-15% si absence mutation SF3B1	MO < 5% Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD avec dysplasie multilignée : SMD -DM	2 ou 3	1 à 3	< 5% avec ou sans mutation SF3B1 5 -15% si absence mutation SF3B1	MO < 5% Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD -S avec dysplasie unilignée : SMD -S -DU	1	1 ou 2	$\geq 15\%$ avec ou sans mutation SF3B1 5 -15% si présence mutation SF3B1	MO < 5% Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD -S avec dysplasie multilignée : SMD -S-DM	2 ou 3	1 à 3	$\geq 15\%$ avec ou sans mutation SF3B1 5 -15% si présence mutation SF3B1	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD avec délétion 5q isolée	1 à 3	1 ou 2	Indifférent	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	Del (5q) isolée ou associée à une seule anomalie (hors monosomie 7 ou del (7q))
SMD - EB-1	0 à 3	1 à 3	Indifférent	MO : 5 – 9 % ou Sang : 2 -4% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle
SMD - EB-2	0 à 3	1 à 3	Indifférent	MO : 10 – 19% ou Sang : 5-19% Corps d'Auer	N'importe laquelle
Avec 1 % de blastes sanguins	1 à 3	1 à 3	Indifférent	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle
Avec 1 % de blastes dans le sang	1	3	Indifférent	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle
Basé sur la présence d'une anomalie cytogénétique	0	1 à 3	< 15%	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle

Tableau n° IX: Classification OMS des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) 2016 (165) .

5.2.5.5.4 Difficultés du diagnostic (OMS 2016) (Tableau n °X)

Dans cette nouvelle classification, la référence au % de blastes pour 100 cellules non érythroblastiques est totalement supprimée. La modification majeure est qu'une bonne partie des érythroleucémies (LAM6-FAB) se reclasse parmi les SMD - EB.

Erythroblastes	% (myéloblastes) blastes dans l'ensemble des cellules de la MO ou du Sang)	Chimiothérapie préalable ?	Anomalie CG récurrente OMS ?	Critères de LAM avec anomalies de myélodysplasie ?	OMS 2008	OMS 2016
≥ 50%	NA	Oui	NA	NA	Néoplasie myéloïde post-traitement	Néoplasie myéloïde post-traitement
≥ 50%	≥ 20%	Non	Oui	NA	LAM avec anomalies CG récurrentes	LAM avec anomalies CG récurrentes
≥ 50%	≥ 20%	Non	Non	Oui	LAM avec anomalies de myélodysplasie	LAM avec anomalies de myélodysplasie
≥ 50%	≥ 20%	Non	Non	Non	LAM (ancienne LAM6)	LAM (sans autre spécificité)
≥ 50%	< 20% mais ≥ 20% des cellules non érythroblastiques	Non	Non	NA	LAM (ancienne LAM6)	SMD
≥ 50%	< 20 % et < 20% des cellules non érythroblastiques	Non	Non	NA	SMD	SMD
≥ 80% De précurseurs Erythroïdes immatures avec ≥ 30% proérythroblastes	< 20%	Non	Non	NA	LAM – NOS (leucémie proérythroïde pure)	LAM (leucémie proérythroïde pure)

Tableau n °X: Approche diagnostique des néoplasies myéloïdes quand le nombre d'érythroblastes dépasse 50% du total des cellules nucléées de la MO (165).

Les Mutations récurrentes dans les SMD. Les gènes les plus fréquemment mutés sont : SF3B1, TET2, SRSF2, ASXL1, DNMT3A, RUNX1, U2AF1, TP53, et EZH2. (166). Une mutation TP53 est en général associée à une maladie agressive, et elle prédit une survie faible chez les patients ayant une del (5q) et traités par Lénalidomide. La recherche de cette mutation est préconisée chez les pts ayant une del (5q) isolée.

5.3 Classifications cytogénétiques

Environ 50% des SMD primaires montrent un caryotype altéré. Les SMD les plus affectés par des anomalies chromosomiques sont les formes les plus avancées (AREB1 et 2). Les anomalies chromosomiques des SMD sont essentiellement représentées par des pertes de matériel génétique, sous forme de délétions partielles ou totales d'un chromosome, ou sous forme de gains de matériel génétique résultant de trisomies.

Les principales anomalies sont par ordre décroissant : la perte partielle ou totale d'un chromosome 5, la perte partielle ou totale d'un chromosome 7, la trisomie 8, la délétion 20q, la del 17 p et la perte d'un chromosome X ou Y.

5.3.1 Anomalies cytogénétiques

5.3.1.1 Délétion partielle du chromosome 5 (del 5q) (167,168,169)

C'est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée dans les SMD, les principaux réarrangements sont des délétions interstitielles du bras long (del 5q ou 5q-), que l'on trouve dans environ 30% des SMD avec caryotype anormale ; on observe également des monosomies 5q partielles résultants de translocations. Les anomalies du bras long du chromosome 5 donnent deux entités cliniques :

- Le syndrome 5q- indolent, caractérisé par une anémie et une dépendance aux transfusions de globules rouges, la présence de mégacaryocytes hypolobés, un faible risque de transformation.
- Les SMD avec excès de blastes ou LAM avec del (5q) de pronostic défavorable.

5.3.1.1.1 Le syndrome 5q- :

Décrit en 1974 par Van den Berghe et al (170) comme première anomalie chromosomique récurrente dans un type d'anémie réfractaire, le syndrome 5q- est une entité clinique et morphologique particulière. Il apparaît généralement après 60 ans, avec une plus grande fréquence chez la femme.

Elle associe une anémie réfractaire macrocytaire, un taux de plaquettes normal ou élevé, une discrète leucopénie et de nombreux mégacaryocytes de petite taille ayant un noyau hypolobulé. Un taux de blastes dans le sang et la moelle osseuse est < 5 %.

Le risque majeur a longtemps été celui d'une surcharge martiale et une hémochromatose transfusionnelle. La transformation en leucémie aigüe est rare.

Sur le plan cytogénétique l'évolution clonale est également rare (171). Plusieurs types de délétions sont décrits variant par la taille et la localisation des points de cassure (172).

- Les bandes chromosomiques impliquées sont 5q12-14 au niveau proximal et 5q31-33 au niveau distal.
- Les recherches des gènes mis en cause par ces délétions, par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et plus récemment par puces à ADN de type SNP de haute résolution, ont permis de délimiter une région de délétion minimale commune (RDC) caractérisant le syndrome 5q-, de 1.5 mégabases (M.b), située en 5q32-5q33.1 contenant 40 gènes entre le marqueur D5S413 et le gène GLRA1. Aucune délétion bi-allélique ou mutation n'a été identifiée sur ces gènes. Le phénomène suggère un effet d'haplo insuffisance, et que l'expression d'une seule copie est suffisante pour qu'apparaisse le phénotype caractéristique du syndrome. Parmi ces gènes, 33 sont exprimés dans les cellules souches pluripotentes CD34+ et les précurseurs myéloïdes (173,174). Il n'est pas encore possible de déterminer avec certitude tous les gènes de la région responsables de ce syndrome. Une avancée importante dans le domaine a été obtenue en 2008 par Ebert et al(175), utilisant une approche fonctionnelle basée sur l'utilisation d'ARN interférence; ces auteurs ont montré qu'une perte de

fonction partielle de la protéine RPS14 (membre du complexe protéique de la sous-unité ribosomale 40S) reproduit le phénotype du syndrome 5q dans les cellules CD34+ normales . Inversement, la réexpression de RPS14 dans des cellules CD34+ provenant de patients ayant un syndrome 5q- corrige le phénotype 5q- (175). Une des conséquences de la perte de fonction de RPS14 est un défaut dans la transformation des ARN pré-ribosomiaux, anomalie fonctionnellement équivalente à ce qui est observé dans l'anémie de Blackfan-Diamond et le syndrome de Shwachman-Diamond; ceci suggère un lien entre les insuffisances médullaires d'origine congénitale et le syndrome 5q-. Une revue récente sur le syndrome 5q- décrit également les mécanismes par lesquels les anomalies des protéines ribosomales pourraient affecter l'hématopoïèse et favoriser la transformation oncogénique dans le syndrome 5q- (167). D'autres gènes situés dans la RDC peuvent être également impliqués dans le syndrome 5q-, tel SPARC qui code pour une protéine ayant un rôle important dans la régulation de la matrice extracellulaire et dans l'adhésion cellulaire : Lehmann et al (168) ont montré que des souris SPARC -/- présentent une thrombopénie et une capacité médullaire de production de BFU-E significativement réduite. Pellagatti et al (176) ont montré qu'un traitement par Lenalinomide in vitro induit une up-régulation de SPARC et une augmentation d'expression de la protéine dans les érythroblastes, confirmant le rôle potentiel de ce gène dans le syndrome 5q- (176).

5.3.1.1.2 Del (5q) autres que le syndrome 5q-

Des délétions partielles du 5q et des monosomies complètes du chromosome 5 sont également rencontrées dans les SMD chimio-induits, les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) et AREB en transformation (AREB-T).

La zone minimale critique de délétion, distincte de celle du syndrome 5q-, est située en 5q31 (177). L'anomalie est rarement isolée. La présence d'anomalies surajoutées à la del (5q) a un impact négatif sur la survie des patients (5).

Dans leur étude incluant 193 cas de SMD avec del (5q), Haase et al (5) ont montré que la survie médiane des patients ayant un 5q- passe de 80 mois si le 5q- est isolé à 47 mois si le 5q- est associé à une deuxième anomalie ; la survie médiane n'est plus que de sept mois si le 5q- est présent au sein d'un caryotype complexe. Les patients présentant une délétion 5q au sein de caryotypes anormaux complexes ont donc un pronostic beaucoup plus sévère que les patients ayant un syndrome 5q-.

5.3.1.2 Perte partielle ou délétion 7q (del 7q-) ou totale, monosomie 7

Anomalies parmi les plus caractéristiques des SMD et LAM secondaires, la monosomie 7 et les délétions partielles du bras long du chromosome 7 sont également observées dans les SMD de novo ou il n'est pas rare de les rencontrer comme seul réarrangement du caryotype (62).

Leur incidence cumulée approche 15 % dans les SMD de novo (principalement AREB et AREB-T)

(4), ce qui en fait l'anomalie la plus fréquente après la délétion 5q. Le risque élevé de transformation leucémique et une survie médiane globalement diminuée qui leur sont associées justifient le caractère péjoratif de ces anomalies (22).

Dans la cohorte publiée par Haase et al (5), la survie médiane des patients ayant une monosomie 7 isolée est de 14 mois, elle est de 11 mois en présence d'une anomalie surajoutée et de 8 mois lorsqu'elle est observée au sein d'un caryotype anormal complexe.

La monosomie se retrouve dans les différents composants cellulaires des lignées myéloïdes et lymphoïde B (178).

Les délétions se situent, dans 80 % des cas, entre 7q11-22 (point de cassure proximal) et 7q31-36 (point de cassure distal), les 20 % des cas restants ayant une délétion de la région distale 7q32-33 7q22 (179). Il semble être la zone minimale de délétion dans les SMD (180,181). Cette sous-bande chromosomique contient de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN mais la recherche d'un gène spécifiquement impliqué est difficile. Des analyses de profil d'expression génique de cellules CD34+ provenant de patients SMD avec monosomie 7 retrouvent un phénotype malin associant un potentiel hautement prolifératif et une diminution de l'expression de gènes suppresseurs de tumeur tels que P21, GATA2 et MAP (181,182). La monosomie 7 et le 7q- sont souvent associées au développement de SMD et de LAM chez des enfants atteints d'anémie de Fanconi, neutropénie congénitale et neurofibromatose de type I (183).

5.3.1.3 La trisomie 8 (184, 185,186, 187,188)

Présente dans toutes les métaphases ou seulement dans une fraction des cellules médullaires, on l'observe dans 10 à 15 % des SMD (186), les SMP et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Elle peut être d'origine acquise ou constitutionnelle. Lorsqu'elle est isolée, son incidence est élevée chez les hommes que chez les femmes (187).

La trisomie affecte des cellules progénitrices déjà engagées dans une voie de différenciation (CFU-GEMM) mais ne semble pas atteindre les cellules souches CD34+, ni la lignée lymphoïde(188). Une fluctuation de la trisomie 8 durant l'évolution de la maladie, semble être sans rapport avec une augmentation ou une diminution du nombre de blastes ni avec une progression de la maladie, suggérant un rôle complexe de cette anomalie dans la pathogénie des SMD. Des études de profil d'expression génique des LAM avec trisomie 8 comme seule aberration chromosomique confirment un effet attendu de surdosage génique. Le syndrome de trisomie 8 constitutionnelle en mosaïque (CT8M), anomalie rare associée à un syndrome dysmorphique variable ou à un phénotype pratiquement normal, peut être observé chez 15-20 % des patients atteints d'hémopathies myéloïdes ; il serait assimilé alors à la première mutation d'un processus de cancérogenèse multi-étapes qui prédisposerait au développement de SMD avec progression rapide vers une leucémie aiguë (184,185).

5.3.1.4 La délétion 20q (20q-) (5, 22,189, 190, 191,192)

Elle n'est pas spécifique des SMD, elle est observée dans moins de 5 % des SMD (5). Sur le plan clinique, la del (20q) est caractérisée par une dysplasie des lignées érythroïde et mégacaryocytaire (189). Des études retrouvent l'anomalie dans des cellules hématopoïétiques pluripotentes capables de s'engager vers la voie de différenciation lymphoïde B (189). Certains auteurs ont montré l'absence de del(20q) dans les granulocytes matures du sang périphérique chez des patients présentant par ailleurs une del(20q) au niveau médullaire(190), ce qui supposerait une apoptose médullaire accrue des précurseurs myéloïdes porteurs de la délétion. La délétion est toujours interstitielle et s'étend de 20q11.2 à q13.2. Les gènes cibles en priorité par les del (20q) dans les SMD ne sont pas encore connus bien que certains, tel le gène suppresseur de tumeur h-l(3) mbt (human lethal (3) malignant brain tumor), semblent de bons candidats (191).

La del (20q) peut être la seule anomalie du caryotype au moment du diagnostic de SMD. Dans ce cas, elle est considérée comme facteur de pronostic favorable selon l'IPSS (22). Les patients évoluent en effet rarement vers une transformation leucémique de la maladie et leur médiane de survie est longue (192) ; associée à d'autres anomalies, la del (20q) n'est plus un facteur de pronostic favorable (22).

5.3.1.5 Délétion du bras court du chromosome 17 ou Syndrome 17p- (4,193 ,194)

Les délétions du bras court du chromosome 17 (17p-) sont observées dans 3 à 7 % des SMD et résultent le plus souvent d'une translocation déséquilibrée entre le 17p et un autre chromosome, le 5 en particulier (4). Les 17p- peuvent être associées à une forme particulière de dysgranulopoïèse avec anomalie de type pseudo-Pelger-Huet et présence de vacuoles dans les neutrophiles (193). Des mutations ponctuelles sont retrouvées au niveau des exons 5 à 8 de l'allèle non délété du gène P53, gène suppresseur de tumeur situé en 17p13.1, entraînant une perte de fonction de la protéine P53 chargée de veiller sur l'intégrité du génome et dont on sait le rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la mort cellulaire programmée (194). Les SMD avec 17p- sont pratiquement toujours associés à un excès de blastes.

5.3.1.6 La perte du chromosome Y (5,22, 195,196, 197).

Elle est fréquente également dans la moelle osseuse de sujets âgés en bonne santé (195 ,196), sa détection ne signe pas toutefois l'existence d'une hémopathie myéloïde clonale (51). Une augmentation des erreurs au moment de la division cellulaire cumulée a un avantage prolifératif des cellules (-Y) remplaçant peu à peu les cellules médullaires XY normales pourrait expliquer l'incidence élevée des clones (-Y) avec le vieillissement (197) . Il ne semble pas exister de corrélation entre le pourcentage de cellules (-Y) et l'évolution de la maladie. Si la signification clinique de la

nullosomie Y n'est pas totalement établie sa présence au diagnostic d'un SMD comme seule anomalie du caryotype est considérée comme un signe de bon pronostic (5, 22).

5.3.1.7 Anomalies impliquant le bras court du chromosome 12 (12p)

Environ 5 % des SMD et LAM de novo présentent des anomalies du bras court du chromosome 12 mais leur incidence est plus élevée dans les SMD et LAM secondaires (198) .

1- t (5;12) (q33;p13) et autres translocations impliquant TEL/ETV6 (199, 200)

Décrite dans les leucémies myélomonocytaires chroniques, la t (5;12)(q33;p13) est une des rares translocations équilibrées récurrentes dans les SMD de novo (199). Elle est également observée dans d'autres types de SMD et dans des formes frontière myéloproliférative / myélodysplasique. Elle est typiquement associée à une éosinophilie médullaire avec monocytose. Sur le plan moléculaire la t (5;12) aboutit à la formation d'un gène de fusion entre un gène de la famille ETS, TEL/ETV6 localisé en 12p13, et le gène codant pour la chaîne β du récepteur du platelet derived growth factor (PDGF β R), localisé en 5q33, entraînant une transformation cellulaire maligne par augmentation de l'activité tyrosine kinase du PDGF β R et altération de la voie RAS de transduction du signal (200) . Sur le plan thérapeutique, ces patients sont bons répondeurs aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

De nombreuses translocations impliquant le gène TEL/ETV6 ont été rapportées dans les SMD de novo (201), définissant un sous-groupe moléculaire de SMD dans lequel le rôle d'ETV6 de répresseur de la transcription est altéré.

2 -Délétions 12p partielles : (13, 202, 203)

Les délétions du bras court du chromosome 12 sont des anomalies rares mais récurrentes dans les SMD. L'anomalie est isolée (SMD de novo) ou présente au sein de caryotypes complexes (13).

Dans ce dernier cas, le pronostic est défavorable. Les points de cassure sont variables, allant de 12p11 à 12p13. Les études de cartographie moléculaire par FISH ont permis de délimiter une RDC située entre les gènes ETV6 et KIP1.

Ces études ont également mis en évidence des microdélétions masquées par des réarrangements chromosomiques du bras court du chromosome 12 de type translocation (202, 203) .

V.3.1.8 Autres délétions partielles : délétion 11q

Les délétions 11q ont été décrites dans tous les types de SMD ,intéressant surtout la région chromosomique comprise entre 11q14 et 11q23, elles semblent toutefois plus fréquentes dans les anémies sidéroblastiques (204).

5.3.1.9 Autres remaniements équilibrés récurrents :

A l'inverse de ce qui est observé dans les LAM, les translocations équilibrées récurrentes sont peu fréquentes dans les SMD de novo. Leur caractérisation moléculaire a permis de mettre en évidence des gènes impliqués dans la pathogénie des SMD.

1- 11q23 / inv(11) (p15q22) : (205,206)

Décrites principalement dans les leucémies aiguës de l'adulte ou de l'enfant et dans des SMD chimio-induits, de rares translocations équilibrées impliquant la bande chromosomique 11q23 et le gène MLL ont été rapportées dans des SMD de novo. La t(11;16)(q23;p13), qui a pour conséquence moléculaire la fusion de MLL avec un co-activateur de la transcription, CBP, conduisant à une altération de sa structure et à une dérégulation du cycle cellulaire, est récurrente dans les SMD le plus souvent d'origine secondaire (205). L'inversion du chromosome 11, inv(11)(p15q22), est une translocation équilibrée récurrente décrite dans les SMD qui implique le gène NUP98 codant pour une nucléoporine, composant protéique du pore nucléaire (206) ; NUP98 a de nombreux partenaires et est fréquemment réarrangé dans les SMD-LAM chimio-induits, à travers des translocations équilibrées telles les t(11;17)(p15;q21), t(11;12)(p15;q13), t(11;20)(p15;q11).

2- t(3;5) (q25.1;q34) :

Cette translocation peut être observée dans des LAM ayant des signes de dysplasie médullaire (207) et comme anomalie isolée dans les SMD de novo (208). La conséquence moléculaire du réarrangement est la formation d'un gène de fusion entre NPM, situé en 3q25.1, qui code pour une protéine de transport des nucléoprotéines ribosomales, et MLF1 en 5q34.

3- Translocations équilibrées impliquant 3q26 et le locus MDS1/EVI-1 :(209,210)

La bande chromosomique 3q26 est le siège de nombreuses translocations chromosomiques équilibrées récurrentes dans les hémopathies myéloïdes (209). Les plus fréquentes, telles les t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21q26), t(3;12)(q26;p13), ou t(3;21)(q26;q22), ont été caractérisées au plan moléculaire (209). Toutes impliquent le locus MDS1/EVI-1 qui code pour deux iso formes d'un facteur de transcription nucléaire, MDS1/EVI-1 et EVI-1. Les réarrangements chromosomiques en 3q26, dont de très nombreux sont décrits dans la littérature mais non encore entièrement caractérisés au plan moléculaire (210). Les anomalies 3q26 sont très souvent associées à une anomalie du chromosome 7 (monosomie ou délétion) : la majorité d'entre elles seront donc aussi retrouvées dans le groupe des patients ayant un mauvais pronostic.

5.3.1.10 Caryotypes anormaux complexes :(5, 22, 211)

Toutes les études portant sur la valeur pronostique du caryotype dans les SMD s'accordent sur le caractère très péjoratif des caryotypes anormaux complexes, présentant au moins trois réarrangements chromosomiques à l'intérieur d'un même clone cellulaire. Ils caractérisent un sous-groupe de patients SMD dont la survie médiane est inférieure à un an. La stratification pronostique IPSS leur attribue le score maximal (22). Ils sont observés chez 15 % des patients SMD et comptent pour 30 % des caryotypes anormaux (5). Ils peuvent être le résultat d'un processus multi-étapes avec accumulation séquentielle de réarrangements chromosomiques, encore appelé évolution clonale. Des analyses cytogénétiques répétées lors du suivi des patients permettent dans certains cas de détecter ces évolutions clonales, mettant en évidence l'accumulation d'anomalies cytogénétiques dites secondaires. Toutefois, ces caryotypes complexes sont fréquemment présents dès le diagnostic de la maladie.

L'apparition de caryotypes complexes soit la conséquence de dérégulation de gènes codant pour la réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire comme c'est le cas dans les syndromes congénitaux de déficit de réparation de l'ADN. Ceci semble confirmer par des études de profil d'expression génique réalisées chez ces patients (211).

Les caryotypes complexes associent typiquement des anomalies des chromosomes 5/7/17, que ce soit monosomies ou délétions partielles. De tels caryotypes sont l'apanage des SMD secondaires, en particulier chimio-induits, mais on les rencontre également dans des SMD primaires.

V.3.2 Intérêt des larges études multicentriques pour déterminer la valeur pronostique des anomalies chromosomiques dans les SMD : (22, 212, 213).

La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques a été largement étudiée. Pendant de nombreuses années, ces études ont été réalisées sur des cohortes de patients comportant un faible nombre de cas (≤ 200) avec caryotypes anormaux (212, 213). En 1997, l'IMRAW a entrepris une large étude multicentrique portant sur 816 cas dont 327 caryotypes anormaux, qui a permis d'établir le score IPSS (22) (Tableau n° XI).

5.3.2.1 Classification cytogénétique selon l'ancienne classification : Traditional cytogénétic risk classification(TCRC) (Tableau n° XI)

Risque	Anomalies	% de patients 816 pts	Médiane de survie/mois
Favorable	normal ou del 5q, del20q, -Y comme anomalie isolée	59%	54
Intermédiaire	Toutes les autres anomalies + 8, ≤ 2 anomalies	19%	31
Défavorable	-7/7q anomalies complexes (3 anomalies au moins)	22%	11

Tableau n° XI: classification cytogénétique : Traditional cytogénétic riskclassification (TCRC) (22).

En raison de la grande hétérogénéité des anomalies génétiques et de la combinaison de ces anomalies entre elles, la valeur pronostique des anomalies rares n'a pas pu être établie avec certitude. Deux études collaboratives récentes, portant respectivement sur 500 et 1080 caryotypes anormaux, permettent de déterminer plus précisément la valeur pronostique de quelques-unes de ces anomalies rares et de redéfinir les groupes pronostiques.

Haase et coll (12, 5) ont comparé les résultats obtenus après utilisation du score cytogénétique de l'IPSS versus leur nouveau système de stratification pronostique. Suivant l'IPSS (composant cytogénétique uniquement), 59 % des caryotypes de leur cohorte sont de bon pronostic avec une survie médiane de 54 mois, 19 % de pronostic intermédiaire avec une survie médiane de 31 mois et 22 % sont facteur de mauvais pronostic avec 11 mois de survie médiane.

L'utilisation de leur nouvelle échelle de stratification cytogénétique montre une répartition différente : 73 % des caryotypes, comprenant 14 types d'anomalies cytogénétiques, sont de bon pronostic (survie médiane : 55 mois) ; 15,5 % des caryotypes sont de pronostic intermédiaire I ou II, incluant 8 types d'anomalies chromosomiques liées à une survie médiane de 29 mois dans le cas des intermédiaires I et de 15 mois pour les intermédiaires II ; enfin, 11,5 % des caryotypes sont de mauvais pronostic et sont associés à une survie médiane de 8 mois.

Cette nouvelle stratification permet donc de définir précisément l'impact pronostique d'un grand nombre d'anomalies rares (**Tableau n° XII**).

5.3.2.2 Classification selon la nouvelle classification cytogénétique : Newley Proposed cytogenetic risk classification (NPCRC) (Tableau n° XII, n° XIII) (27)

1- Caryotypes de bon pronostic :

Le bon pronostic des caryotypes normaux est confirmé par ces deux études, contrairement à ce qui se passe dans les LAM où un caryotype normal confère au patient un pronostic intermédiaire. Il en va de même pour la perte du chromosome Y et les délétions 5q et 20q isolées. L'étude du groupe espagnol (12), qui porte sur 968 caryotypes dont 51 % anormaux, identifie les délétions 12p- et 11q- comme facteurs de bon pronostic.

L'étude multicentrique germano-autrichienne a répertorié 2 370 anomalies au sein de 1080 caryotypes anormaux (5), 59 % de ces anomalies sont des anomalies rares, observées chacune dans moins de 2 % des cas. En terme de survie médiane, les auteurs relèvent 11 anomalies facteurs de bon pronostic, associées à une survie médiane comprise entre 9 ans et 32 mois ; ce sont les t(1q), 5q-, t(7q), 9p-, 12p-, t(15q), t(17q), 20q-, +21, -21, -X, -Y. Toutefois, ces anomalies perdent leur caractère favorable si elles sont associées à plus d'une anomalie supplémentaire (**Tableau n° XII, n° XIII**)

2- Anomalies de pronostic intermédiaire :

Les deux études confirment le pronostic intermédiaire de la trisomie 8. L'étude espagnole place également dans cette catégorie les anomalies du chromosome 3q, la trisomie 9, les translocations 11q et les délétions 17p. L'analyse de la survie médiane permet au groupe germano-autrichien de définir deux groupes de pronostic intermédiaire. Les patients avec trisomie 8 et /ou 11q- ont une survie médiane comprise entre 23 et 26 mois et correspondent au groupe intermédiaire - I.

Le groupe pronostique intermédiaire - II a une survie médiane allant de 20 à 14 mois. On y trouve les translocations impliquant la 11q23, les anomalies du 3q, la trisomie 19, les 7q-, les monosomies 7 et les caryotypes complexes associant 3 anomalies.

3- Anomalies de mauvais pronostic :

L'étude de Haase et coll (5 , 25) confirme que la complexité du caryotype a un rôle pronostique majeur, la survie médiane des patients passe de 17 à 9 mois lorsque la complexité du caryotype passe de 3 à ≥ 4 anomalies (5) ; Sole et coll décrivent une survie médiane inférieure à 10 mois chez des patients présentant un iso chromosome 17q (12). La valeur pronostique de cette anomalie très rare n'a pu être analysée dans l'étude germano autrichienne (Tableau n°XII, n° XIII).

Risque	Anomalies
Bon	Caryotype normale Seule : -1/1p-, der(1 ;7), del(5q), t(5q), del(11q), del (12p) , -13/13q, del(16q) , +19, del(20q), -Y . Double : Double incluant une del (5q)
Intermédiaire -1	Seule : +8, -9/9q-, del (17p), iso (17q), +21,-21, -X, +Les autres anomalies isolées Double : les autres anomalies doubles
Intermédiaire -2	Seule : +1/+1q / dup1q , der (3) (q21/q26), -7/7q, t (11q23), +11 Double : double anomalies incluant le -7/7q- . Complexe = 3anomalies
Mauvais	Complexe : > 3 anomalies

Tableau n° XII : Nouvelle stratification cytogénétique basée sur l'exploitation combinée de trois bases de données de patients SMD (base SMD austro-germanique registre espagnol et SMD, cohorte IMRAW) (27)

Risque cytogénétique	Anomalies cytogénétiques	Nombres de patients %	Médiane de survie (mois)
Bon	12 p-	7 (0,6)	N.A
	9q-	6 (0,5)	N.A
	t (15q)	6 (0,5)	N.A
	15q-	5 (0,4)	N.A
	+21	13(1,1)	100,8
	5q-	132 (11)	77,2
	20q-	24 (2)	71
	-X	6 (0,5)	56,4
	Caryotype normal	622 (51,7)	53,4
	-Y	33 (2,8)	39,4
	t (1q)	7 (0,6)	34,7
	t (7q)	7 (0,6)	34,7
	t (17q)	6 (0,5)	32,1
	-21	6 (0,5)	32
Intermédiaire I	11q-	11 (0,9)	26,1
	+8	64 (5,3)	23
Intermédiaire II	t (11q23)	6 (0,5)	20
	toutes anomalies du 3q	16 (1,3)	19
	+19	5 (0,4)	19
	7q-	11 (0,9)	19
	Complexe = 3 anomalies	32 (2,7)	17
	-7	42 (3,5)	14
Mauvais	complexes > 3 anomalies	134 (11,1)	8,7
	t (5q)	7 (0,6)	4,4

Tableau n° XIII : Fréquence et médiane de survie en fonction des différentes anomalies cytogénétiques (27).

5.4 Classifications pronostiques des syndromes myélodysplasiques :

L'hétérogénéité clinico-biologique des syndromes myélodysplasiques se retrouve dans le pronostic de cette affection. En effet, la survie peut varier de quelques semaines à plusieurs années. Il est donc nécessaire d'évaluer le pronostic des patients avant la prise d'une décision thérapeutique grâce à des facteurs pronostiques et pour cela deux scores ont été proposés.

5.4.1 Facteurs pronostiques :

1- Classification - franco -américano-britannique FAB :

La valeur pronostique de la classification FAB s'appuie en grande partie sur la blastose médullaire

2 - Blastose médullaire :

La blastose médullaire est un facteur important, d'un point de vue pronostique, on distingue les patients ayant moins de 5 % de blastes médullaires, ceux ayant de 5 à 10% et ceux ayant plus de 10 %, pour lesquels la survie moyenne est respectivement de 5 ans, 3 ans et 1 an.

3-Valeur pronostique du caryotype : (Tableau n°XIV)

Une seule anomalie est nettement associée à un pronostic favorable : La del 5q (en l'absence d'un excès de blastes médullaires) (214 ,171).

La del 20q ou la perte de l'Y isolée semblent aussi être associées à un pronostic plutôt favorable

En revanche, la monosomie 7, les anomalies des régions 3q ou 17p et les anomalies complexes (plus de trois anomalies cytogénétiques) ont un pronostic très défavorable (215 ,216).

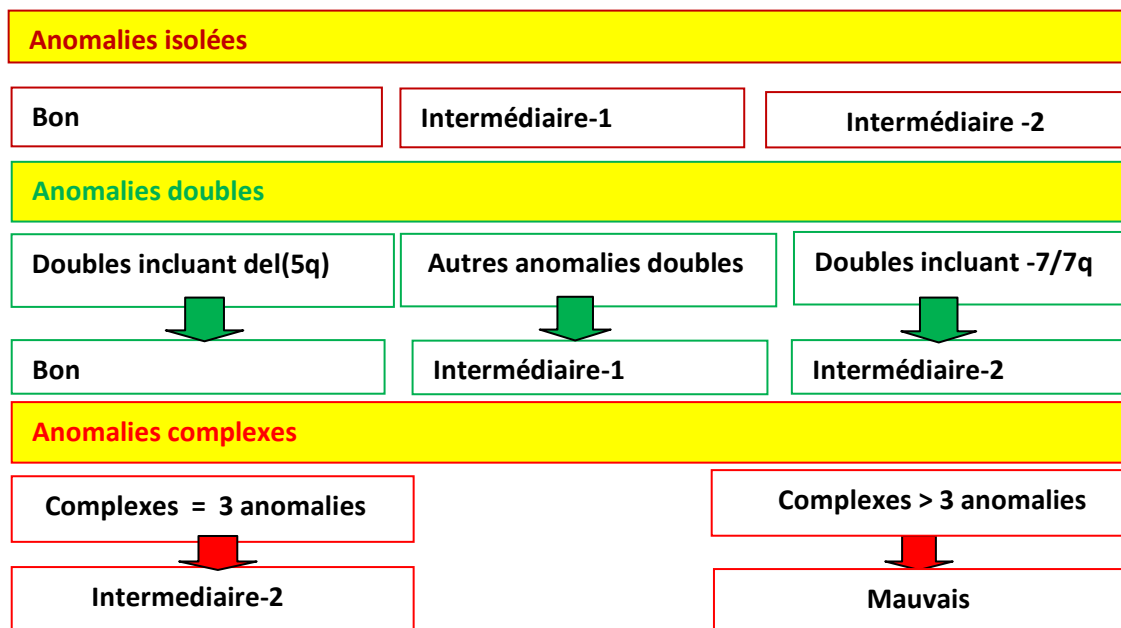


Tableau n °XIV : Valeur pronostique du caryotype (22, 27, 29)

5.4. 2. Score pronostique IPSS des syndromes myélodysplasiques : International Prognosis Scoring System (IPSS) (22,127, 164): (Tableau n° XV, n ° XVI)

Entre 1982 et 1997, il existait au moins sept systèmes de classification des risques visant à évaluer les issues cliniques potentielles pour les patients atteints de SMD. Chacun de ces systèmes s'appuyait sur des variables cliniques différentes pour classer les niveaux de risque, notamment la classification morphologique de la moelle osseuse (MO), le pourcentage de blastes dans la MO, les biopsies de la MO, les cytopénies spécifiques, l'âge, le taux de lactico déshydrogénase et la structure cytogénétique de la MO.

Une analyse globale de l'ensemble des données cytogénétiques, morphologiques et cliniques de 816 patients atteints de SMD primaire, qui avaient pris part à sept études ayant précédemment généré des systèmes pronostiques. Les variables critiques ont été réévaluées. Et ce sont ces analyses qui ont constitué le score de l'IPSS en 1997, par Greenberg et coll (22).

Les anomalies chromosomiques y sont réparties en trois groupes dits de bon, intermédiaire ou mauvais pronostic (22). En raison de la grande hétérogénéité des anomalies génétiques, de la combinaison de ces anomalies entre elles et du nombre limité de patients à caryotype anormal (n = 327) de la cohorte ayant permis à l'International MDS risk assessment working group (IMRAW) d'établir l'IPSS, seul l'impact pronostique des anomalies chromosomiques les plus fréquentes (5/5q-, -7/7q-, +8, 20q-, -Y, et caryotypes complexes) a été établi de manière rigoureuse ; alors qu'une valeur pronostique de type intermédiaire a été attribuée à des anomalies rares dont la faible fréquence dans la cohorte de patients de l'IMRAW ne permettait pas de connaître avec certitude l'impact sur la survie des patients. (Tableau n° XV, n° XVI)

Ce score est fondé sur trois facteurs pronostiques indépendants qui sont :

1. Le pourcentage de blastes médullaires.
2. Le nombre de cytopénies.
3. Le type d'anomalies chromosomiques clonales.

Selon le score total obtenu par la somme des 3 paramètres (pourcentage de blastes dans la moelle osseuse, étude cytogénétique, nombre de cytopénies), on distingue les patients :

- 1- A faible risque : score 0
- 2- A risque intermédiaire 1 : score 0,5 à 1
- 3- A risque intermédiaire 2 : score 1,5 à 2
- 4- A haut risque : score > 2

Paramètres	Critères	Score
Blastes médullaires	< 5%	0
	5 - 10 %	0,5
	11 - 20 %	1,5
	21 - 30 %	2
Caryotype	- Favorable : normal ou del 5q, del 20q,-Y anomalie Isolée	0
	- Intermédiaire : toutes les autres anomalies : +8, ≤2 anomalies	0,5
	- Défavorable : -7/7q anomalies complexes (≥3 anomalies)	1
Nombre de cytopénies - Polynucléaires neutrophiles < 1800/μl - Hb < 10 g/dl - Plaquettes < 100.000/μl	0 ou 1 2 ou 3	0 0,5

Tableau n° XV : Représentation du score IPSS selon ses critères et ses paramètres (22).

Score IPSS total /816 pts	%	Survie médiane/an	Survie moyenne/an	25% de transformation en LAM (années)
Faible (0)	37	5,7	11,8	9,4
Intermédiaire 1 (0,5 ou 1)	40	3,5	5,2	3,3
Intermédiaire 2 (1,5 ou 2)	16	1,2	1,8	1,1
Elevé (≥ 2,5)	7	0,4	0,3	0,2

Tableau n° XVI : Groupes à risque IPSS (22).

5.4.3 Score pronostique révisé (IPSS-R) (28, 29,164) (Tableau n°XVII, n° XVIII)

L'évaluation pronostique repose depuis 1997 sur le score IPSS (22). Ce score est prédictif du risque de décès et de celui de transformation leucémique aiguë : 70 % des SMD sont de faible risque (médiane de survie de huit ans) et 30% de risque élevé (médiane de survie de dix-huit mois). Certaines critiques de l'IPSS sont récemment apparues. Certains auteurs suggèrent de donner plus de valeur pronostique au caryotype qu'au taux de blastes.

Les données pronostiques découlant de l'IPSS s'appliquent aux anomalies cytogénétiques les plus fréquentes, l'impact pronostique des anomalies chromosomiques rares (< 2% des cas) et de leurs combinaisons n'est pas connu. Avec le large développement des techniques d'analyses cytogénétiques et les progrès réalisés dans la connaissance de la maladie ces 10 dernières années, des facteurs pronostiques additionnels ont été identifiés et il était nécessaire de revoir cette classification.

Bien que l'IPSS soit toujours apprécié, ses imperfections sont connues.

Le Professeur Peter Greenberg, avec l'aide d'autres membres clés Heinz Tuechler, Detlef Haase et Julie Schanz, a dirigé un groupe international d'experts MDS, pris en charge par l'IWG-PM. C'est grâce au travail collaboratif qu'il a été possible d'affiner les facteurs pronostiques notamment cytogénétiques sur une cohorte de 7012 patients (29).

Les objectifs pour ce nouveau score révisé (IPSS-R) est :

- D'utiliser les mêmes paramètres que l'IPSS, mais avec les groupements d'anomalies chromosomiques mises à jour.
- Des seuils plus cliniquement pertinents pour les valeurs de la numération formule sanguine (cytopénies).
- De déterminer la possibilité d'intégrer de nouveaux paramètres qui n'étaient pas dans l'IPSS.

L'IPSS révisé a permis de déterminer cinq groupes cytogénétiques de pronostics différents.

Sont prises en compte les anomalies du chromosome 3 comme étant de mauvais pronostic; la nouvelle catégorie de très bon pronostic inclut la perte du chromosome Y, et celle de très mauvais pronostic les caryotypes complexes avec strictement plus que trois anomalies. Egalement, la distinction des pourcentages de blastes médullaires entre < 2 % et 2 à 5%, ainsi que la profondeur des cytopénies, permet au final de définir cinq scores pronostiques corrélés à la survie médiane et au taux de transformation en LAM, au lieu des quatre de l'IPSS.

Suivant les groupes, la survie moyenne estimée va de 9 ans dans le groupe très faible à 0,7 an dans le groupe très élevé.

Sous-groupes pronostiques	Anomalies cytogénétiques / 7012 pts	% de pts	Survie médiane /an	25% de transformation en LAM/an
Très bon	- Y, del (11q)	4	5,4	NA
Bon	Caryotype normal, del(5q),del(12p),del(20q), ou 2 anomalies dont la del (5q)	72	4,8	9,4
Intermédiaire	del (7q), +8, +19, i (17q), toute autre anomalie simple ou double	13	2,6	2,5
Mauvais	-7, inv(3)/t (3q)/del (3q), Deux anomalies dont -7/del (7q) Caryotype complexe avec 3 anomalies	4	1,5	1,7
Très mauvais	Caryotype complexe avec > 3 anomalies	7	0,7	0,7

Tableau n ° XVII : L'IPSS-R propose 5 catégories d'anomalies cytogénétiques (29)

Variable pronostique	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Cytogénétique	Très bon		Bon		Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes MO %	≤ 2		> 2 - < 5		5 - 10 %	> 10 %	
Hémoglobine	≥ 10		8 - < 10	< 8			
Plaquettes	≥ 100	50 - < 100	< 50				
PNN	0,8	< 0,8					

Tableau n° XVIII : Les paramètres de l'IPSS-R ainsi que leurs valeurs de Score (29).

Groupe à risque	Score de risque / 7012 pts	Nbre et % pts	Survie médiane (années)	25 % de transformation en LAM (années)
Très faible	≤ 1,5	19 (1313)	8,8	NA
Faible	> 1,5 et = 3	38 (2646)	5,3	10,8
Intermédiaires	> 3 et = 4,5	20 (1433)	3,0	3,2
Haut	> 4,5 et = 6	13 (898)	1,6	1,4
Très haut	> 6	10 (722)	0,8	0,8

Tableau n° XIX : Groupes à risque IPSS-R (29) .

L'IPSS-R introduit 5 groupes à risque, plutôt que 4 de l'IPSS. Ainsi elle subdivise les MDS de faible risque en deux catégories " très faible et faibles" et les MDS de haut risque en deux groupes " haut et très haut risque. Elle regroupe les risques intermédiaires I et II en un seul groupe, ce qui nécessitera une étude plus approfondie pour définir s'il est plus proche des faibles ou des hauts risques.

5.4.4 Classification OMS et les besoins transfusionnels /Score pronostique WPSS (Scoring System. WHO adapted Prognostic) (23,24 ,217) (Tableau n°XX, n° XXI)

L'IPSS est initialement basé sur des variables cliniques évaluées au diagnostic ne permettant pas d'être appliquées lors de la progression de la maladie. Le WHO classification based prognostic scoring system (WPSS) intègre la dépendance transfusionnelle aux anciens critères de l'IPSS. Malcovati et al décrivent en 2005 une valeur pronostique de la classification OMS 2002, notamment de la dysplasie multilignée et de la dépendance transfusionnelle (217).

En 2007, ils proposent le WPSS dont les résultats ont été confirmés sur une cohorte de validation de 739 patients, basée sur la classification OMS, les besoins transfusionnels et le caryotype (tableau n° XX).

Il sépare les patients en cinq groupes de risque avec des médianes de survie de douze à 103 mois (**tableau n° XXI**).

Le désavantage de ce nouvel index vient du caractère subjectif de certains de ses paramètres, comme celui des besoins transfusionnels qui peut varier selon le seuil transfusionnel choisi par le médecin. Récemment, tant l'IPSS que le WPSS ont fait l'objet de réévaluation avec davantage de patients et de recul. Une stratégie de traitement des risques adaptée est obligatoire pour les SMD.

Le système de notation pronostique basée sur la Classification de l'OMS et WPSS est affiné en déterminant l'impact des caractéristiques cliniques et cytogénétiques les plus récentes. L'analyse des paramètres du WPSS a confirmé que la classification de l'OMS et l'anémie sévère donnent une information pronostique importante dans les MDS. Une forte corrélation a été trouvée entre le WPSS et le risque cytogénétique. Une corrélation hautement significative a été trouvée entre les classifications de risque WPSS et l'IPSS-R. Les écarts ne se produisent pas chez les patients à faible risque dans lesquels le nombre de lignées hématopoïétiques dysplasiques ne reflètent pas la gravité des cytopénies sanguines périphériques et / ou augmentation du nombre de blastes médullaires. En outre, une anémie sévère a un poids pronostique plus élevé dans le WPSS contre IPSS-R. Dans l'ensemble, les deux systèmes représentent ainsi le risque pronostique des patients atteints de SMD définies par des critères morphologiques de l'OMS.

Score	0	1	2	3
Classification OMS	AR/ARSC/ 5q-	CRDM /CRDMSC	AREB1	AREB2
Classification Cytogénétique (caryotype)	Faible : Caryotype normal, del (5q), del (20q), -Y	Intermédiaire : Les autres anomalies chromosomiques	Haut : Caryotype complexe (≥ 3 anomalies), anomalie du chromosome 7:	-
Dépendance transfusionnelle	Aucune	Régulière : chaque 8 semaine durant 3 mois	-	-

Tableau n° XX: Définition du WPSS (Système de score pronostique adapté par l'OMS) (24, 217)

Score	Groupes de risque	Survie moyenne/ mois
0	Très faible	141
1	Faible	66
2	Intermédiaire	48
[3 – 4]	Haut	26
[5 – 6]	Très haut	09

Tableau n° XXI: WPSS - Risque pronostique (24,217)

5.4.5 Les autres facteurs pronostiques

5.4.5.1 Myélofibrose : La présence d'une myélofibrose grade 2 et 3 apparaît comme un facteur pronostique défavorable d'où l'intérêt de la BOM avec immunohistochimie (CD34) dans le diagnostic et le suivi des SMD (218).

5.4.5.2 Ferritinémie : La valeur pronostique a été identifiée par Malcovati et al qui ont décrit une relation étroite entre une hyperferritinémie et une surcharge martiale préalable à une allogreffe (219).

5.4.5.4 Comorbidités (Tableau n ° XII)

Les SMD dont la fréquence augmente avec l'âge, les progrès thérapeutiques repoussent les limites d'âge pour proposer les traitements, ainsi l'allogreffe seul traitement curatif de la maladie peut être proposé jusqu'à 70 ans, et l'utilisation de nouvelles molécules comme les agents hypométhylants. Prendre en considération la particularité liée à l'âge des patients afin d'adapter un traitement personnalisé.

Les scores pronostiques actuels ne tiennent pas compte des autres comorbidités des patients (comme les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale ou hépatique) (220).

L'évaluation correcte des comorbidités devient de plus en plus importante dans une décision clinique. L'index de comorbidité de Charlson (221) et l'index de comorbidité utilisé dans la transplantation de cellules hématopoïétiques (HCT-CI)(222) ont été proposés, basés sur cinq différentes variables (tableau n ° XXII). Cet index a identifié trois groupes de patients avec différentes survies et risques d'une mort non leucémique (164). Chez les patients à faible risque, la présence de comorbidités affecte l'histoire naturelle des syndromes myélodysplasiques en augmentant directement le risque de décès. Chez les patients à haut risque, la pertinence clinique de la comorbidité légère ou modérée est inférieure à la sévérité du syndrome myélodysplasique.

Un patient qui n'a pas de comorbidité ou à l'inverse qui présente un score de comorbidité de 1, 2, 3, 4 et ≥ 5 à un taux de mortalité à 1 an de 12%, 26%, 52%, et 85%.

MDS-CI-risque	Somme des scores	Proportion des patients	Survie des patients SMD, Score WPSS Bas/très bas		Survie des patients SMD, Score WPSS Intermédiaire		Survie des patients SMD, Score WPSS Elevé/très élevé	
			12mois	24mois	12mois	24mois	12mois	24mois
Faible	0	65%	12mois	24mois	12mois	24mois	12mois	24mois
			99%	97%	99%	86%	73%	49%
Intermédiaire	1-2	29%	95%	89%	89%	71%	70%	46%
Elevé	> 2	06%	74%	54%	40%	0%	43%	0%
Comorbidités				Score final (Si comorbidités presentes)				
Maladie cardiaque				2				
Maladie hépatique (modérée ou sévère)				1				
Maladie pulmonaire sévère				1				
Atteinte rénal				1				
Cancer				1				

Tableau XXII: Calcul de l'indice de comorbidité du syndrome myélodysplasique spécifique (MDS-CI) (221, 222)

6. EVOLUTION ET COMPLICATIONS (4)

L'évolution des SMD est dominée par :

6.1 Aggravation progressive des cytopénies : 70% des patients

1. Majoration du risque infectieux, essentiellement bactériennes, liées à la neutropénie ou aux anomalies fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles.
2. Majoration du risque hémorragique par thrombopénie.
3. Complications de l'anémie et risque de surcharge ferrique.

6.2 Manifestations immunes.

Atteintes dermatologiques en premier lieu.

6.3 Hémochromatose transfusionnelle

Dans les ARSIA dont l'évolution est habituellement longue et les besoins transfusionnels importants. Elle peut entraîner le décès par cirrhose et/ou insuffisance cardiaque et nécessite un traitement préventif.

6.4 Evolution en leucémie aiguë : 30% des patients (Tableau n° XXIII)

- L'évolution est très variable, tous les intermédiaires étant possibles entre des cytopénies modérées stables pendant plusieurs années et des formes évoluant en quelques mois vers une LAM d'où la nécessité de disposer de facteurs fiables d'évaluation du pronostic. Les facteurs pronostiques ont été déterminés par la classification FAB qui est essentiellement basée sur le nombre de blastes médullaires.

- L'évolution en LAM est presque nulle pour les ARSI, faible pour les AR, mais élevée pour les CRDM et les AREB. Plus souvent myéloblastique, de mauvais pronostic à court terme.

FAB	Médiane de survie / (mois)	Progression en LAM %
AR	66	12
ARSC	72	8
Cytopénies Réfractaires	24	15 - 20
AREB	18	30 - 40
AREB-t	5	> 90
LMMC	15	14 - 20
SMD secondaires	10	100

Tableau n° XXIII : Risque de progression des SMD (4) .

D'autres facteurs pronostiques ont été proposés pour évaluer plus précisément le risque d'évolution vers une LAM et la survie, guidant ainsi la stratégie thérapeutique.

Pour l'évolution vers une LAM sont pris en compte:

1. Le pourcentage de blastes médullaires : plus il est élevé, plus le pronostic est péjoratif .
2. Le nombre de cytopénies : 1 cytopénie est de meilleur pronostic que 2 cytopénies qui sont de meilleur pronostic que 3 cytopénies.

Pour la survie

Ce sont les mêmes facteurs que pour la progression vers une LAM :

1. Pourcentage de blastes médullaires
2. Classification FAB
3. Anomalies cytogénétiques
4. Nombre de cytopénies sanguines

Il s'y ajoute :

1. Le degré de la cytopénie sanguine (valeur pronostique majeure)
2. La présence d'une blastose sanguine même faible
3. L'âge : avant ou après 70 ans, les sujets les plus âgés ayant le plus mauvais pronostic
4. Le sexe : pronostic classiquement légèrement meilleur chez la femme.

Ce score, basé sur les principaux facteurs pronostiques, est actuellement le plus utilisé et permet de prédire la survie spontanée d'un SMD.

Risque IPSS/ Score	Score	Survie mediane /ans	Incidence de LAM
faible	0	5, 7	25% à 10 ans
intermédiaire1	0,5 – 1	3,5	25% à 3,3 ans
intermédiaire 2	1,5 – 2	1	25% à 1 an
Score haut	> 2	4,5 mois	75%

Tableau n° XXIV : Score prédictif de la survie spontanée d'un SMD (4).

Le décès des patients est principalement du :

1. A une transformation en LAM pour les AREB
2. Aux complications de l'insuffisance médullaire dans les AR et ARSC
3. A l'apparition de maladies intercurrentes qui représentent un tiers des causes de décès.

7. TRAITEMENT

Les syndromes myélodysplasiques ont un pronostic très hétérogène. Une stratification du risque pour le choix du traitement optimal et du moment de sa mise en route est donc importante. Des scores pronostiques ont été proposés pour cela, dont l'IPSS, le plus utilisé jusqu'ici et entrant encore dans la plupart des algorithmes thérapeutiques. Le score IPSS-R est actuellement le meilleur outil pronostique pour les patients SMD. Il conserve toute sa valeur pronostique pour les patients intermédiaire, haut risque et très haut risque.

7.1 Moyens et methodes

7.1.1 SMD à faible risque (risques faible et intermédiaire 1) (4, 37,164)

- But du traitement : améliorer les cytopénies sanguines et améliorer la qualité de vie
- L'abstention thérapeutique quand les cytopénies sont modérées ou asymptomatiques

7.1.1.1 Les transfusions érythrocytaires (4, 37)

Elles ne comportent pas de particularité par rapport aux autres hémopathies, elles sont à envisager sur le long terme, il s'agit généralement de sujets âgés et la tolérance à l'anémie est médiocre.

La transfusion de seulement 2 concentrés érythrocytaires par série sur une seule journée, décidée lorsque le taux d'Hb devient inférieur à 8 g/dl (et souvent mise en œuvre à 7 g) maintient le plus souvent les patients au dessous de 10 g d'Hb.

7.1.1.2 Les Transfusions plaquettaires : (4,37)

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 des traitements myelosuppresseurs ou lors d'un geste opératoire, ou chez les patient ayant un syndrome hémorragique ou moins de 10 000 plaquettes/l.

7.1.1.3 Traitement des infections : (4,37)

Il est recommandé aux patients atteints de SMD avec neutropénie (spontanée ou induite par une chimiothérapie, les agents hypométhylants ou le Lenalidomide) de disposer à l'avance d'antibiotiques à large spectre à débiter au moindre problème infectieux.

7.1.1.4 Traitement de la surcharge en fer (4, 37, 223)

Le déférasirox est actuellement le traitement de choix dans les SMD pour la prévention de l'hémochromatose transfusionnelle.

La posologie de départ est de 20 mg /kg/j en une seule prise journalière, 30 minutes avant le repas, de préférence le matin en respectant scrupuleusement l'horaire de la prise du médicament. L'adaptation des doses se fait par paliers de 5 à 10 mg /kg en fonction de son efficacité. Un suivi des fonctions hépatiques et rénales est requis avec adaptation des doses en cas d'apparition de toxicités.

En plus du traitement de soutien transfusionnel et des facteurs de croissance, d'autres médicaments sont utilisés tel que développé ci dessous.

7.1.1.5 Les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) (4, 37, 224, 225)

- **EPO recombinante** ou **Darbepoietine**).

Si un traitement autre que purement transfusionnel de l'anémie est envisagé, on recommande de mettre en route un traitement par ASE chez les patients ayant moins de 9 à 10 g d'Hb et une mauvaise tolérance clinique à cette anémie, même s'ils ne sont pas transfusés, de préférence si le taux d'EPO sérique est < 500 U/l (le taux de réponse est plus faible au-delà de ce taux) .

Le traitement par EPO ou darbepoietine n'augmente pas le risque d'évolution en LAM, mais améliore la survie par rapport à un traitement purement transfusionnel, sans doute en réduisant le nombre de complications de l'anémie (accidents cardiovasculaires...) et les effets néfastes de la surcharge en fer.

7.1.1.6 Agents immunomodulateurs (4,37, 226, 227)

- **Lenalidomide**

L'anémie des patients porteurs d'un SMD, avec del5q et un score IPSS faible ou intermédiaire 1, répond dans 75 % des cas environ au lenalidomide.

Le lénalidomide se donne à la dose de 10 mg/jour pendant 21 jours d'un cycle de 28. Son principal

effet est une augmentation du taux d'hémoglobine, prévisible chez environ. Les deux tiers des patients avec del (5q) (226). Le Lénalidomide est susceptible d'induire, chez ces patients, pendant les 8 à 12 premières semaines du traitement une neutropénie et/ou une thrombopénie importantes, justifiant une surveillance étroite de la numération, et l'administration de G-CSF en cas de neutropénie, d'antibiotiques à large spectre en cas de fièvre, et un arrêt transitoire en cas de thrombopénie < 25 G/l (226); 90% de tous les patients ayant répondu à ce traitement l'ont fait au cours des 3 premiers mois. Cette augmentation du taux d'hémoglobine est acquise au prix d'une augmentation du nombre des premiers cycles de traitement. Les accidents thrombotiques ne sont pas plus fréquents sous Lénalidomide chez les patients SMD, mais il faut être très prudent chez ceux qui ont déjà eu des thromboses.

Le Lénalidomide, dans quelques cas, ait pu accélérer la progression des SMD de faible risque avec del 5q vers une LAM . Pour ces deux raisons, il paraît recommandé et particulièrement chez les sujets très âgés ou fragiles, de réserver le Lénalidomide aux échecs d'ASE, même si on sait que les ASE sont moins efficaces dans les formes avec délétion 5q.

Le Lénalidomide (en dehors des del5q) donne environ 30 % d'indépendance transfusionnelle érythrocytaire en cas de résistance aux ASE. Il peut induire une neutropénie et une thrombopénie, toutefois nettement moins prononcées qu'en cas de del5q (227).

- **Thalidomide (228)**

Il permet de corriger l'anémie dans 30% des cas résistants aux ASE, essentiellement en l'absence de blastose médullaire excessive.

Il est peu efficace sur la neutropénie et la thrombopénie. Au-dessus de 100 mg/jour, il est souvent mal toléré dans cette population généralement très âgée (sommolence, constipation, neuropathie périphérique), ce qui rend son utilisation difficile au-delà de quelques mois de traitement.

7.1.1.7 Les androgènes (229)

Le danazol est un androgène auquel sont attribués le potentiel de freiner un clone néoplasique hématopoïétique et des propriétés immunomodulatrices. Il stimule l'hématopoïèse et a un effet virilisant. Une tentative peut être entreprise (600–800 mg/jour) chez les patients SMD à faible risque, n'ayant pas répondu aux traitements de première ni de seconde intention et en l'absence d'autres options thérapeutiques. La réponse à ce traitement n'est obtenue définitivement qu'après 3-4 mois.

7.1.1.8 Les immunosuppresseurs (4)

Il semble y avoir un sous-groupe de patients SMD qui présentent avant tout des réactions auto-immunologiques à cellules T. Les prédictors de réponse au traitement immunomodulateur sont surtout l'âge jeune, le sexe féminin, la durée brève de maladie, un score IPSS-R bas et un HLA-DR15. Une moelle hypoplasique, la présence d'un clone HPN et des concentrations élevées de

thrombopoïétine endogène ont également été cités comme facteurs prédictifs.

Le traitement consiste classiquement en globuline antithymocytes (ATG) et ciclosporine.

La réponse à ce traitement est à prévoir après 3 à 4 mois.

7.1.2. SMD à haut risque (risques intermédiaire 2 et élevé) (4, 37,164)

- But du traitement : Obtenir une rémission complète, un allongement de la survie et ralentir la progression

Les patients SMD à haut risque sont qualifiés pour une chimiothérapie intensive et/ou une greffe allogénique de cellules souches si les conditions le permettent. Si ce n'est pas le cas, c'est d'abord un traitement par des agents hypométhylants qui entre en considération.

7.1.2.1 Les agents déméthylants (4,30, 31,37, 230,231)

- **L'azacitidine** est admise pour le traitement des patients SMD suivants :
 - Patients non candidats à une greffe allogéniques de cellules souches hématopoïétiques.
 - Patients à risque intermédiaire ou élevé selon l'IPSS, de type cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (RCMD) ou anémie réfractaire avec 5% à 19% de blastes médullaires (AREB I et II) ou aussi leucémie myélomonocytaire chronique.
- Un cycle de traitement comprend l'injection sous-cutanée de 75 mg/m² d'azacitidine pendant 7 jours consécutifs toutes les 4 semaines, et un minimum de quatre à six cycles doit être réalisé avant de pouvoir évaluer la réponse thérapeutique. Une augmentation des cytopénies est fréquente en début de traitement surtout, mais l'hématotoxicité diminue avec le nombre de cycles chez la plupart des patients.
- La réponse aux agents hypométhylants est variable, des réponses particulièrement intéressantes en cas d'anomalies cytogénétiques, notamment des chromosomes 7, 8, et en cas de cytogénétique complexe.

- **7.1.2.2 Cytarabine à faible dose (20 mg/m²/jour en une ou deux fois, deux semaines par mois) :**

Ce traitement induit environ 15 % de RC et 20 % de RP, durant 3 à 18 mois en général (très courtes pour les RP). Les cytopénies qu'il induit sont généralement compatibles avec une prise en charge généralement ambulatoire, mais peuvent être profondes, notamment après la première cure.

Le taux de réponse est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables

7.1.2.3 Chimiothérapie intensive et transplantation de cellules souches (TCS) hématopoïétiques allogénique

Les patients à haut risque et certains à faible risque sélectionnés doivent être évalués rapidement en vue d'une TCS allogénique. Il faut généralement peser le risque inhérent à la maladie (score IPSS-R) contre celui du traitement (HCT-Comorbidité Index) et le risque de complications secondaires **(128)**.

Il s'agit également de déterminer la stratégie en attendant la TCS allogène, vu que la recherche et/ou l'examen des donneurs peut prendre plusieurs mois, et qu'il y a des arguments en faveur du fait qu'une réduction de la charge de la maladie est associée à un meilleur pronostic pour les patients à haut risque avant une TCS allogénique **(232)**.

La chimiothérapie intensive pour les patients SMD à haut risque est généralement identique à celle des patients LAM. Comme autre traitement d'attente pour les patients qualifiés non pas pour une chimiothérapie intensive mais pour une greffe de cellules souches, il y a les substances hypométhylantes **(233)**. De nombreux centres recommandent un traitement avant la TCS aux patients ayant des blastes médullaires > 5%. Bien que certains patients sous chimiothérapie intensive et agents hypométhylants puissent atteindre une rémission de très longue durée, la TCS allogénique reste la seule option curative. L'amélioration de la technique de transplantation, et surtout avec moins de conditionnement, et le meilleur traitement de soutien, ont fait que la TCS allogénique s'est établie comme option thérapeutique aussi pour les patients SMD relativement âgés (> 50 ans).

7-2 Indications

7-2-1 Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou intermédiaire 1)

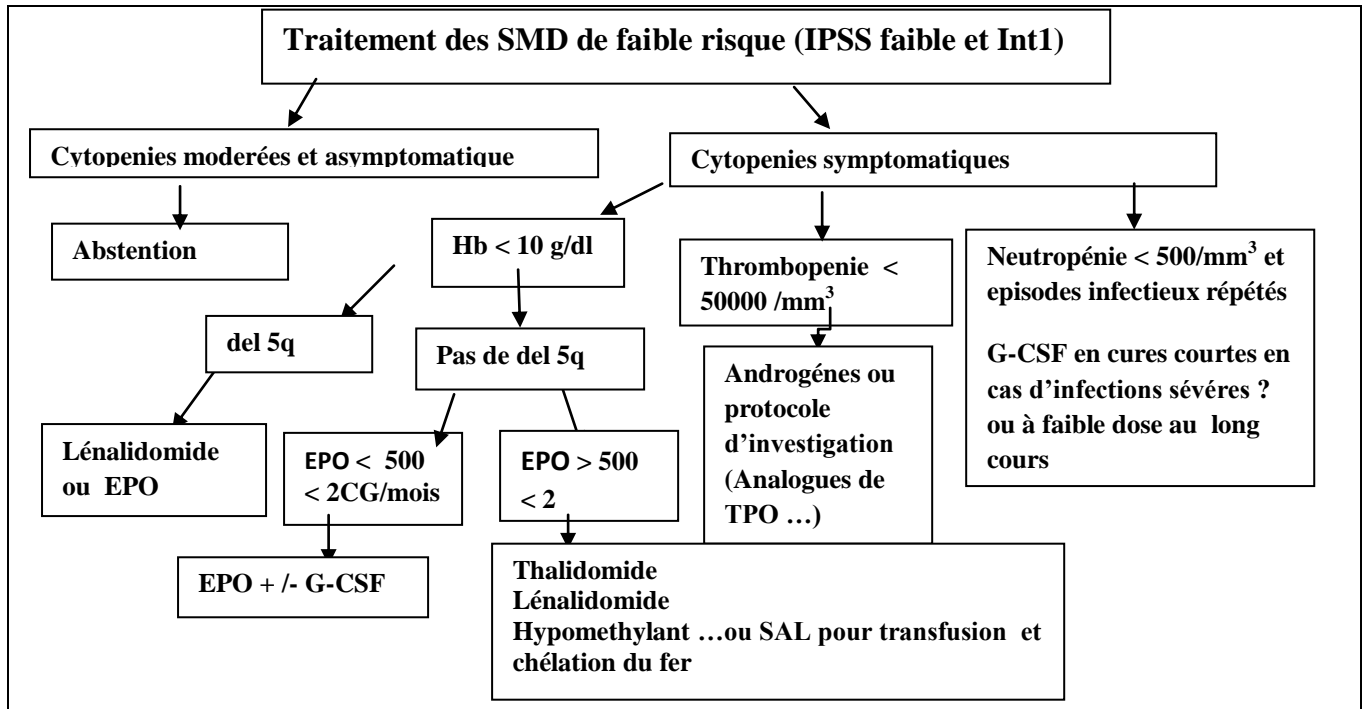


Tableau n° XXV : Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou int) (37).

7-2-2 Traitement des SMD de haut risque (Intermédiaire 2 et élevé)

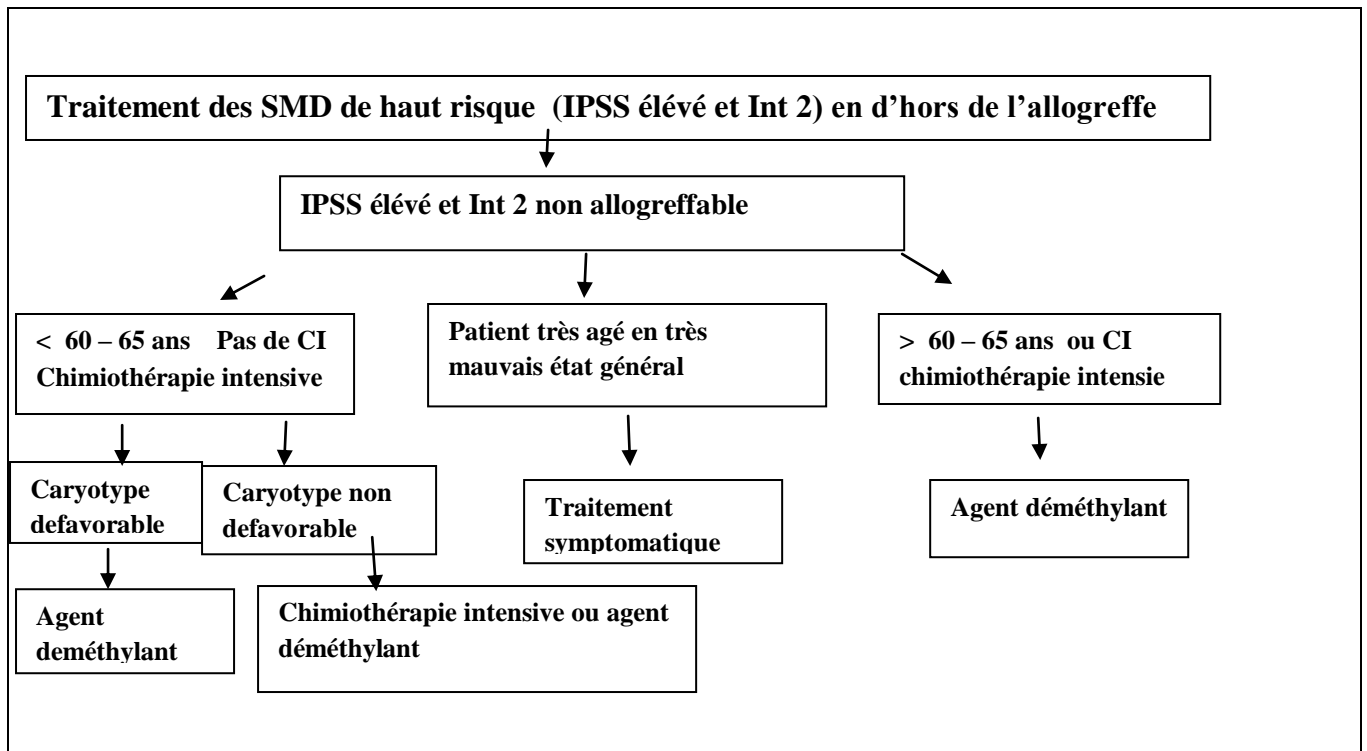


Tableau n° XXVI : Traitement des SMD de haut risque (Int 2 et élevé) (37).

7-2-3 Traitement des SMD par l'allogreffe en cas de donneur HLA compatible

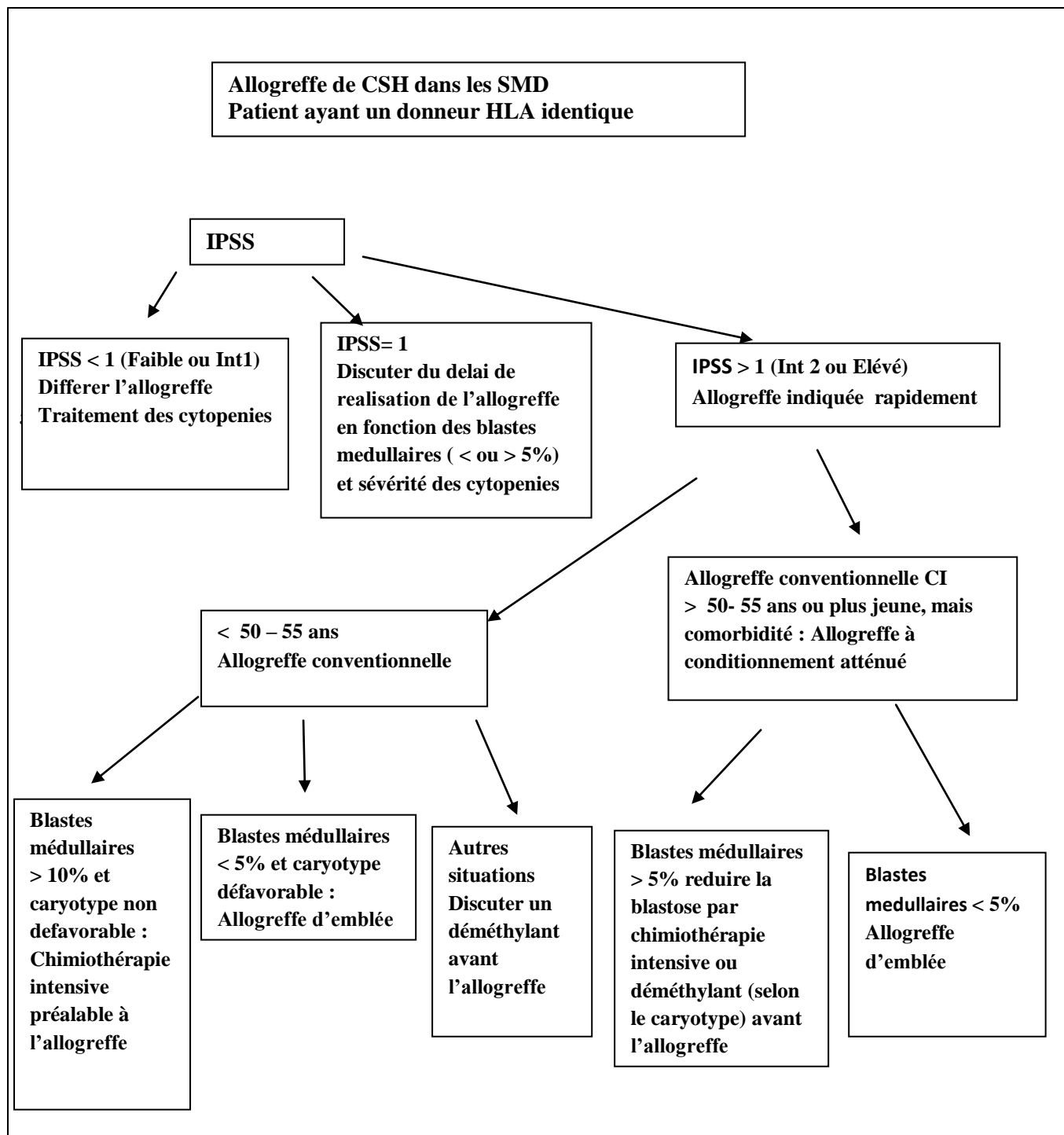


Tableau n ° XXVII:Allogreffe des CSH des SMD (37).

7.3 Réponse au traitement

L'analyse de la réponse au traitement des patients se fait selon les dernières recommandations du Groupe de Travail international (IWG) de 2006. L'appréciation de la réponse hématologique (HI) est surtout utile chez les patients SMD à faible risque pour juger de l'efficacité d'un traitement. Elle se base sur l'évolution des paramètres sanguins et les besoins transfusionnels. Le statut de rémission par analyse d'une ponction de moelle est standardisé dans des études, et très utile surtout chez des patients SMD à haut risque ayant >5% de blastes dans la moelle osseuse. Les recommandations indiquent cependant des ponctions de moelle de contrôle en cas de suspicion de progression de la maladie et avant un changement de traitement. L'analyse tous les 3 - 6 mois de la réponse aux agents hypométhylants ou au Lénalidomide est aussi indiquée .

7.4 Perspectives

Le séquençage du génome des cellules pathologiques prendra de plus en plus d'importance et grâce aux nouvelles méthodes très performantes, qu'il entrera à moyen ou long terme dans le diagnostic de routine. Il s'agit de préciser quelles modifications génétiques sont importantes pour le pronostic et le contrôle du traitement. Plusieurs autres stratégies thérapeutiques sont actuellement poursuivies, de nouvelles substances actives font l'objet de recherches d'une part, et d'autres sont testés déjà en nouvelles associations ou sous de nouvelles formes d'administration.

PARTIE PRATIQUE

1. Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective étalée sur 04 ans de janvier 2013 à septembre 2016 au sein du service d'Hématologie de l'EHS ELCC de Blida

1.1 Patients et critères d'inclusions

Nous avons procédé au recrutement des patients suivis pour suspicion d'un syndrome myélodysplasique à partir de la consultation du service d'hématologie de l'EHS ELCC CAC Blida.

1.1.1 Critères d'inclusion

- Tous les patients dont l'âge était supérieur à 15ans, nouvellement diagnostiqués
- Ayant consulté au Service d'Hématologie EHS ELCC Blida
- Entre janvier 2013 à septembre 2016
- Chez qui la confrontation clinique et cytologique ont permis de conclure au diagnostic de syndrome myélodysplasique selon les critères diagnostiques de l'OMS 2008 et 2016:

1.2 Description de la fiche technique d'exploitation (ANNEXE 23)

Nous avons utilisé une fiche technique d'exploitation pour analyser les données cliniques et biologiques des 70 patients recrutés :

1.2.1 Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques générales comprenaient l'identité, l'âge au moment du diagnostic, le sexe, la profession et l'origine géographique.

1.2.2 Les antécédents

Nous avons précisé dans les antécédents :

- Hématologiques : Ancienneté des cytopénies
- Les autres antécédents pathologiques
- Les antécédents oncologiques, une chimiothérapie antérieure, une irradiation ou la prise d'immunosuppresseurs
- Les antécédents de maladies auto-immunes
- La notion d'exposition aux toxiques et particulièrement au benzène et ses dérivés

1.2.3 Histoire de la maladie

Nous avons précisé :

- Les circonstances de découvertes et les premiers signes révélateurs
- La date de début de la symptomatologie, le délai entre le premier symptôme et la première consultation, le délai entre les signes révélateurs, la consultation et le diagnostic.

1.2.4 Examen clinique

L'examen clinique à la recherche :

- Le retentissement des cytopénies.
- Les manifestations en rapport avec les cytopénies :
 - L'anémie avec retentissement cardiaque selon la sévérité et l'ancienneté.
 - L'hémorragie cutané-muqueuse ou viscérale spontanée ou provoquée par thrombopénie ou thrombopathie.
 - Les infections isolées ou associées (pulmonaires et digestives) en cas de neutropénie surtout récidivantes ou un déficit immunitaire vu l'âge avancé.
- La recherche d'un syndrome tumoral :
 - La Splénomégalie en cas de LMMC, de transformation ou de myelofibrose associée
 - Les adénopathies
 - Une hépatomégalie
- La recherche de douleurs osseuses.
- Les manifestations extra hématologiques cutanées (vascularites) ou systémiques auto-immunes.
- La recherche des comorbidités.

1.2.5 Examens biologiques

- Hémogramme

Tous les éléments de l'hémogramme ont été précisés : Le taux de l'hémoglobine (Hb), le volume globulaire moyen (VGM), le taux de réticulocytes (Retic), le taux des globules blancs (GB), les polynucléaires neutrophiles (PNN), les lymphocytes, les monocytes et le taux des plaquettes.

- Frottis sanguin

Nous avons complété l'hémogramme par l'étude du frottis sanguin pour confirmer ces données quantitatives et qualitatives par la recherche des signes de dysplasie touchant les trois lignées, le taux de monocytes et le pourcentage des blastes périphériques.

- Myélogramme

Nous avons étudié la richesse médullaire, la recherche des signes de dysmyélopoïèse (dysmegacaryopoïèse, dyserythro-poïèse et la dysgranulopoïèse) isolés ou associés, le taux de blastes et la recherche des rings sidéroblastes en couronne par la coloration de Perls.

Le décompte des cellules s'est fait sur au moins 200 cellules et le décompte des mégacaryocytes sur 30 à 40 mégacaryocytes. Les lames de cytologie sont revues deux fois par moi et le professeur Abad

- **Etude cytogénétique**

Elle a comporté une étude cytogénétique conventionnelle par caryotype et une étude moléculaire par Hybridation In Situ en Fluorescente (FISH) sur un prélèvement médullaire à la recherche d'anomalies chromosomiques caractéristiques des MDS.

- **Biopsie osteo-medullaire (BOM)**

Elle a été nécessaire en cas de medullogramme hypocellulaire rendant le diagnostic difficile avec une aplasie médullaire ou une myélofibrose.

- **Cytomètre en Flux (CMF)**

Elle est actuellement non standardisée dans les MDS sauf en cas de leucose aigue secondaire à une myélodysplasie (CD34) ou la recherche d'un clone HPN en cas d'hypoplasie.

- **Autres explorations**

- Dosage de la ferritinémie de base
- Dosage vit B12
- Dosage acide folique
- A défaut : Les tests thérapeutiques
- Bilan rénal
- Bilan hépatique (bilirubinémie)
- Sérologies (HBS, HCV, HIV)
- VS
- Bilan d'autoimmunité : TCD, EDP (gammopathie monoclonale et hypogammaglobuline), anticorps anti-hématies, auto - anticorps et agglutinines froides, FAN.
- Le reste du bilan sera demandé en fonction des symptômes cliniques

1.2.5.1 Matériels et réactifs

1.2.5.1.1 Pour l'Hémogramme :

Fait au laboratoire d'hématologie du service d'hématologie EHS ELLC Blida .

Automate de numération sanguine : les automates d'hématologie modernes sont capable de distinguer les GR des GB ainsi que les 5 sous populations de leucocytes (PNN, PEos, PNB, Lym , Monocytes) ; les cellules pathologiques telles que les blastes ou des cellules lymphomateuses sont en général reconnues et signalées avec un message d'avertissement (alarme) ou le frottis sanguin doit être réalisé et contrôlé au microscope .

1.2.5.1.2 Pour la cytologie :

Faite au laboratoire d'hématologie du service d'hématologie EHS ELLC Blida .

- Automate de coloration de frottis (sanguin et médullaire)
- Microscope optique
- Colorations cytochimiques (réactifs pour coloration de Perls)

1.2.5.1.3 Pour la cytogénétique conventionnelle : Caryotype

Faite au laboratoire de cytogénétique, service d'hématologie EHS ELCC Blida par le Professeur S.Taoussi.

1.2.5.1.3.1 Equipement

- Hotte à flux laminaire
- Incubateur à CO₂
- Centrifugeuse
- Incubateur à 37°C
 - Agitateur magnétique
- Bain – marie à 90°C.
 - Frigidaire pour conservation (+4°C, - 20°C)
 - Microscope à contraste de phase
 - Système d'analyse et d'archivage des données type Cyto - Vision

1.2.5.1.3.2 Réactifs

- Réactifs pour la culture et la sortie de culture en cytogénétique :
 - RPMI complet = RPMI 1640 + SVF+ pénicilline streptomycine - L glutamine+ héparine
 - FRDU
 - Thymidine
 - Colchicine
 - KCL
 - Acide acétique
 - méthanol
- Réactifs pour la denaturation de la cytogénétique conventionnelle
 - Tampon phosphate PH à 6,7
 - Sodium phosphate monobasique (NaH₂PO₄)
 - Eau distillée
 - Giemsa

1.2.5.1.3.3 Consommables

- Prélèvement (coton, compresses, sparadrap, seringues, Bétadine, alcool)
- Trocards de moelle osseuse

- Tubes (héparine)
- Tubes coniques Falcon 20 ml
- Flasques de culture à bouchon ventilé
- Pipettes pasteur
- Pipettes en plastic de transfert de 15ml
- Portoirs tubes Falcon
- Lames super Frost, lamelles
- Bacs pour dénaturation en porcelaine pour 08 lames avec couvercle
- Bacs transparents en verre pour 08 lames
- Plateaux inox
- Minuteurs
- Portoirs de lames en verre
- Boîtes de conservation de lames dénaturées, colorées
- Eprouvettes de 100,500 et 1000ml
- Becher 1000 ml
- Pincés
 - Pissettes
 - Thermomètre de laboratoire (0° à + 100° C)

1.2.5.1.4 Pour la FISH

Faite au laboratoire de cytogénétique, service d'hématologie EHS ELCC Blida par le Professeur S.Taoussi.

1.2.5.1.4.1 Equipement

- En plus du matériel nécessaire à la mise et sortie de culture déjà cité dans le caryotype, on aura besoin :
 - Etuve à 37 °c sèche
 - Bain marie à 37 °c et 72°c
 - Balance de précision
 - Agitateur magnétique
 - Thermobrite (chambre humide avec plaque chauffante réglable pour dénaturation et Hybridation)
 - Microscope à fluorescence muni de filtres appropriés à chaque fluorochrome
 - logiciel pour le traitement d'images et l'archivage : Applied imaging (Cytovision)

1.2.5.1.4.2 Réactifs

- SCC
- HCL 0,01
- Pepsine
- MgCl₂
- Formaldéhyde 37%
- Tampon PBS 10x
- Ethanol
- IGEPAL (0, 1%; 0, 3%)
- DAPI
- Les sondes utilisées sont les suivantes :
 - Sonde pour rechercher la délétion 5q:del (5q 31.1)
 - Sonde pour rechercher la délétion 7q: del (7q)(q22q31)
 - Sonde pour rechercher la délétion 20q:del (20q) q12q13.12)
 - Sonde pour rechercher la délétion 17 p:del (17p13) ou del (p53)
 - Sonde pour rechercher l'inversion 3 (inv3) (q26.2) ou t(3,3) (q21;q23)
 - Sonde pour rechercher le réarrangement du MLL (11q23)

1.2.5.1.4.3 Consommables

- Bacs à lames en porcelaine avec couvercle
- Bacs à colorations
- Lames superFrost et lamelles 24x 60mm et 22 x 22 mm
- Graveur diamant
- PH mètre
- Portoirs pour lames en verre ; Eprouvette
- Pipettes de transfert : 1ml, 2 ml, 5 ml, 25 ml
- Pipettes de précision : 10, 100, 200, 500, et 1000 µl et pipette réglable de 2 à 10 µl
- Boîtes range lame- Para-film

1.2.5.1.5 Pour la Biochimie

1.2.5.1.5.1 Matériels

- Automate de biochimie
- Automate d'immunologie

1.2.5.1.5.2 Réactifs

Pour le dosage de la :Ferritinémie, Acide folique, Vitamine B12, Sérologies, le bilan rénal, Hépatique.

1.2.5.1.6 Pour la Cytométrie en flux

1.2.5.1.6.1 Matériels

Faite au laboratoire d'hématologie, service d'hématologie EHS ELCC Blida par le Pr Oukid

- Cytomètre en flux 4 et 8 couleurs FACS Calibur et Canto II, Becton – Dickinson (BD).

1.2.5.2 Méthodes appliquées

1.2.5.2 .1 Hémogramme : Rechercher les cytopénies isolées ou associées

- GR : Anémie normocytaire, macrocytaire ou microcytaire a régénérative, rarement régénérative (Certaines formes débutantes d'anémie réfractaire sidéroblastique).
- GB : Leucopénie et neutropénie isolée ou associée ; une hyperleucocytose avec une monocytose en cas de LMMC.
- Plaq : Thrombopénie modérée ou sévère, isolée ou associée, une thrombocytose, ou un taux de plaquettes normal.

1.2.5.2.2 Cytologie : le frottis sanguin au doigt et le medullogramme (au niveau du sternum ,1ère espace intercostal ou de l'épine iliaque postéro supérieure) ont une valeur diagnostique à condition qu'ils soient bien confectionnés, avec respect de la technique d'étalement .

- Matériel

Le matériel nécessaire comprend plusieurs lames de verre lavées et dégraissées, une lamelle rodée pour étalement, un crayon marqueur.

- Technique d'étalement

Principe : Le produit recueilli est étalé avec la lamelle rodée, selon la technique d'étirement entre deux lames perpendiculaires (goutte déposée à l'extrémité de l'une des lames) pour le frottis périphérique ou medullogramme ou parallèle (goutte déposée au centre) pour le medullogramme, permet d'obtenir une seule couche de cellules. L'étalement est séché à l'air sans agitation au moins 30 minutes avant la coloration. Les lames sont identifiées. Un prélèvement correct doit être fin (couche monocellulaire) et présenter de petits amas grumeleux en queue de frottis qui correspondent aux grains de moelle.

Les frottis doivent être nombreux pour permettre, si nécessaire, la réalisation de techniques cytochimiques dans le cadre des ASI ou des AREB transformées .

- Coloration

La coloration panoptique de May Grünwald Giemsa (MGG) repose sur l'action complémentaire de deux colorants neutres May Grünwald (éosine et bleu de méthylène) et Giemsa (éosine et azurs de méthylène). Le MG fixe le frottis par son méthanol, le MG dilué au 1/2 dans l'eau neutre colore les

éléments acidophiles et les granulations différenciées. Le Giemsa sur colore les noyaux et colore les granulations azurophiles.

1.2.5.2.2.1 Frottis sanguin : coloré au May Grunwald Giemsa (MGG) pour rechercher les signes de dystrophie uni ou multi lignées :

- GR : L'anisocytose (macrocytes, microcytes), la poikilocytose, l'anisochromie (double population : hypochromie et normochromie), ponctuations basophiles, parfois érythroblastes en périphérie.
- GB : Dégranulation, hypo- segmentation des PN (Pseudo -Pelger - Huet), hyper segmentation du noyau des PN, inclusions basophiles (le corps de Dohle), des vacuoles cytoplasmiques, la monocytose et la blastose périphérique.
- Plaq : Anisocytose plaquettaire, micro thrombocytes ou macro thrombocytes, des plaquettes présentant des variations de contenu, parfois vides de granulations ou granulations anormales.

1.2.5.2.2.2 Etude cytomorphologique médullaire : Application de la classification FAB et OMS, une lignée est considérée comme dysplasique si au moins 10 % de ses éléments présentent une ou des anomalies qualitatives.

Le myélogramme : bien confectionné, une bonne coloration MGG, apprécie la cellularité médullaire, normale ou augmentée, mais parfois diminuée (SMD à moelle pauvre dans 10%), les anomalies morphologiques recherchées sont les signes de dysmyélopoïèse sur une lignée ou multilignée et l'excès de blastes.

La lignée rouge est souvent hyperplasique.

La dysérythroïèse peut consister en un :

- Gigantisme de certains érythroblastes et l'asynchronisme de maturation nucleo cytoplasmique : macroblastose, mégaloblastose.
- Des anomalies d'hémoglobination.
- Des anomalies nucléaires (binuclearité, multinuclearité).
- Des anomalies du cytoplasme (feuilleté, granulations basophiles et parfois vacuoles).
- les noyaux dystrophiques et le corps de Jolly.
- La coloration de Perls met en évidence les sideroblastes en couronne à différents stades de maturation des érythroblastes ; La présence de plus de 5 grains sur un tiers de la circonférence du noyau (ring sideroblastes) dans l'ARSC.

La lignée granuleuse est souvent hyperplasique dans les formes avec excès de blastes.

Une dysgranulopoïèse comprend des anomalies du cytoplasme et du noyau, ainsi que la mise en évidence d'un éventuel excès de blastes.

- Anomalies cytoplasmiques : Une dégranulation ou une hypogranulation (parfois associée à la présence de corps de Dohle (persistance de la basophilie)).

- Anomalies nucléaires : Une hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles ou des troubles de la segmentation des noyaux.
- Une hyper segmentation des polynucléaires neutrophiles.

Lignée plaquettaire : La dysmegacaryopoièse :

- Micro- mégacaryocytes à noyaux matures uniques.
- Mégacaryocytes mononucléés volumineux, mégacaryocytes de taille plus modérée avec noyaux ronds uniques évocateur d'un 5q- .
- Grands mégacaryocytes à noyaux séparés et arrondis.

Blastes : le pourcentage des blastes est un élément clé du diagnostic et du pronostic dans toutes les classifications proposées, granulés ou agranulaires, présence ou absence de bâtonnet d'Auer.

Contraintes du medullogramme :

- En cas de moelle pauvre, on a recours à la BOM.

1.2.5.2. 3 Etude cytogénétique : elle sera déterminée par :

1.2.5.2. 3.1 Caryotype conventionnel standard

Il détecte les anomalies chromosomiques numériques et structurales présentes au cours de la métaphase de la mitose.

1.2.5.2. 3.1 .1 Mise en culture

La culture faite par les techniciennes au laboratoire de cytogénétique du service d'hématologie EHS ELCC Blida, et la lecture par le Professeur S. Taoussi et les caryotypes complexes sont revus par le Dr Virginie Eclache cytogeneticienne de l'hopital Avicenne.

Mise en culture de 24 heures sur un prélèvement médullaire : Prélèvement médullaire recueilli stérilement dans un tube hépariné : 5ml sur un milieu de transport.

- Toute préparation pour mise en culture doit se faire stérilement sous une hotte à flux laminaire.
- Culture de 24 heures à 48 heures par synchronisation dans une étuve à CO₂ à 37°C.
- Blocage par la colchicine en métaphase.
- Choc hypotonique (KCL).
- Fixation par un mélange : Acide acétique (1 volume) + Méthanol (3 volumes).

Après la culture cellulaire suivent les étapes d'étalement, de dénaturation et de coloration.

1.2.5.2.3.1.2 Etalement des culots cellulaire fixés

La réalisation des préparations chromosomiques sur des lames super Frost (lavées et dégraissées) a une très grande importance sur la qualité des mitoses et des bandes chromosomiques tenant compte de la température (23 à 25°C) et du taux de l'humidité (30 à 40%).

1.2.5.2.3.1.3 Dénaturation thermique

- S'effectue le jour même des étalements du culot cellulaire.
- Conservation des frottis à température ambiante ; séchage 30 mn avant la dénaturation
- Réhydratation des lames étalées dans un bac contenant de l'eau distillée pendant 05mn
- Traitement thermique à 87°C en milieu salin (solution phosphate) dans des pots en porcelaine à couvercle pendant un temps donné (12 et 20 mn) en fonction des conditions atmosphériques et la qualité des mitoses par série de lames.

1.2.5.2.3.1.4 Coloration

- Le temps de dénaturation écoulé, sortir les lames et les plonger immédiatement dans un bac d'eau distillée entre 18-20°C pour arrêter la dénaturation.
- Coloration au Giemsa à 4 % pendant 04 mn puis rinçage sous l'eau et séchage à T° ambiante.

1.2.5.2.3.1.5 Analyse au microscope

- L'analyse au microscope optique permet de mettre en évidence des structures appelées bandes sur les chromosomes correspondant au marquage de l'euchromatine.
- L'analyse du caryotype standard se fait sur au moins 20 mitoses.

1.2.5.2. 3.1.6 Contraintes liées à la réalisation d'un caryotype

Le caryotype est un examen difficile qui trouve des contraintes dans les SMD liées :

- L'obtention des mitoses de bonne qualité
- A la qualité de la dénaturation (banding)
- Au seuil de détection des anomalies par l'œil humain
- Au seuil de résolution du caryotype (10Mb)
- Au temps de réalisation

1.2.5.2.3.2 L'Hybridation In Situ Fluorescente (FISH)

La culture et la sortie de culture idemne que le caryotype, aussi faite par les techniciennes au laboratoire de cytogénétique du service d'hématologie EHS ELCC Blida, et la lecture par le Professeur S. Taoussi et le Professeur M.T.Abad.

1.2.5.2. 3.2.1 Principe

Utilisation des sondes ADN fluorescentes centromériques ou sondes locus spécifiques de chaque aberration chromosomique, recherchée par le système couplé AC – fluorophore qui vont se fixer à leurs séquences ciblées, apparaissant en lecture sous forme de spots de couleurs différentes au microscope à fluorescence.

1.2.5.2.3.2.2 Technique de FISH :

J1 de la manipulation

- Etalement des culots cellulaires fixés sur lames superfrost, laisser vieillir 03 jours à l'étuve 37°C.
- Prétraitement des lames à la pepsine à 37°C.
- Post fixation au MgCL₂/Formaldéhyde.
- Déshydratation des lames à l'éthanol 70% ; 85% ; 100%.
- Dépôt des sondes à l'abri de la lumière sur les préparations cellulaires, recouvrir d'une lamelle 24 x 60 mm.
- Dénaturation pendant 05 à 10 mn à 75°C puis incubation à 37°C en milieu humide pendant une nuit.

J2 de la manipulation : à l'abri de la lumière

- Lavage post hybridation dans des tampons de lavage des lames.
- Déshydratation dans des bains d'éthanol à 70% ; 85 % et à 100%.
- Séchage des lames puis contre coloration au DAPI, recouvrir de lamelles 24 X 60mm.
- Lecture au microscope à fluorescence dans une chambre noire.

1.2.5.2.3.2.3 Avantages et contraintes liés à la réalisation d'une FISH

1.2.5.2.3.2.3 .1 Avantages

La FISH est un examen ciblé, qui présente surtout lorsque plusieurs sondes sont utilisées, de nombreux avantages :

- C'est une technique simple et rapide, applicable en routine.
- Ne nécessite pas de grandes quantités de cellules.
- Même en absence de pousse cellulaire (échec de culture), la lecture sur noyaux peut suffire.
- Peut être réalisée en urgence avec résultats en 24 H.
- Il est indépendant de la qualité des mitoses et ne nécessite pas de dénaturation.
- Le seuil de détection est de 50 kb à 5 MB

1.2.5.2.3.2.3.2 Contraintes

C'est un examen ciblé ne mettant en évidence que les anomalies recherchées ; nécessite une rigueur pour la lecture et l'interprétation des résultats.

Nécessite des sondes qui sont couteuses et l'utilisation des réactifs parfois très toxiques qui imposent des mesures strictes de protection.

Les anomalies suivantes seront systématiquement recherchées sur le caryotype :

- Les anomalies de nombre (monosomies et trisomies) (trisomie 8 (+8) ; trisomie 21 (+21). monosomie 5(-5) ; monosomie 7 (-7) ; monosomie 20 (20-) ; -Y ; -X.
- Les anomalies de structures : de multiples anomalies de structures sont retrouvées dans les SMD notamment des délétions et translocations simples ou complexes.
- Les délétions : soit qu'elles sont terminales avec perte du segment distal, soit interstitielles ou leur mise en évidence dans un caryotype conventionnel est difficile et on a recours à la FISH.
- Les translocations : Les translocations chromosomiques équilibrées sans perte apparente du matériel chromosomique sont rares.

Pour la FISH : les anomalies les plus fréquentes ciblées sont des délétions complètes ou partielles d'un chromosome :

- Délétion partielle du bras long du chromosome 5 del (5q) ou monosomie 5 complète (-5).
- Délétion du bras long du chromosome 7 del (7q) ou 7 complète (-7)
- Délétion du bras long du chromosome 20 del (20q-).
- Délétion du bras court du chromosome 17 del (17p- (p53).
- La t (3;3) ou inv3 sera recherchée par FISH dans les dysmegacaryopoïses
- Délétion du bras long du Chromosome 11 del 11(q23) MLL (en cas d'ASI)
- Le Chromosome 8 (Centromère du 8) en cas d'échec du caryotype

1.2.6 Classifications

1.2.6.1 Classifications morphologiques diagnostiques

Nous avons classé nos patients selon l'ancienne classification FAB (**Tableau n° IX**), la classification OMS 2008 et 2016 (**Tableau n° X, n° XI**)

1.2.6.1.1 FAB : S'appuyait sur des critères morphologiques comme la présence de signes de dysplasie, de sideroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et celui des monocytes circulants, ainsi elle définit 5 catégories diagnostiques.

1.2.6.1.2 OMS 2008 : Introduisant de nouveaux paramètres :

- Principalement l'analyse cytogénétique surtout la del (5q) isolée.
- Le nombre de lignées touchées par la dysplasie myéloïde.
- La nature de la dysplasie uni lignée qui individualise chaque cytopénie réfractaire.
- Le pourcentage de blastes circulants qui devient discriminant, pour identifier les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1, ou de type 2 ou les syndromes myélodysplasiques inclassables.

- La présence de Corps d'Auer qui fait classer le cas en anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2, indépendamment du pourcentage de blastes sanguins ou médullaires.
- Si le pourcentage de blastes médullaires est $< 5\%$ mais que le pourcentage de blastes circulants est compris entre 2% et 4% , le diagnostic est celui d'anémie réfractaire avec excès de blaste de type 1.
- Si le pourcentage de blastes médullaires est $< 5\%$ mais que le pourcentage de blastes circulants est de 1% , le diagnostic est celui de syndrome myélodysplasique inclassable.
- Les cas avec corps d'Auer, $< 5\%$ blastes circulants et $< 10\%$ de blastes médullaires doivent être classés comme anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2.
- Le pourcentage de blastes sanguins et médullaires est inférieur à 20% .

1.2.6.1.3 OMS 2016 : Met en avant les critères suivants:

- Nombre de lignées dysplasiques : une, deux, ou les trois.
- Identification de la myélodysplasie : seuil de 10% de cellules dysplasiques pour définir la dysplasie sur une lignée.
- % de sidéroblastes en couronne [Ring Sidéroblaste (RS)] : significatif si $\geq 15\%$ (ou $\geq 5\%$ si mutation SF3B1 présent).
- % de blastes /myéloblastes sanguins et médullaires, présence ou non de corps d'Auer, blastes sans différenciation et myéloblastes (même morphologie mais avec quelques fines granulations) sont équivalents. On inclut dans le décompte des blastes, les monoblastes et les promonocytes.
- Blastes $< 1\%$ dans le sang et $< 5\%$ dans la MO (et absence de corps d'Auer).
- Blastes : $2 - 4\%$ dans le sang ou $5 - 9\%$ dans la MO (et absence de corps d'Auer) (EB1).
- Blastes : $5 - 19\%$ dans le sang ou $10 - 19\%$ dans la MO, ou présence de corps d'Auer (EB2).
- 1% de blastes dans le sang :
- % d'érythroblastes par rapport aux blastes: % de blastes pour 100 cellules non érythroblastiques est totalement supprimé, une partie des érythroleucémies (LAM6-FAB) se reclasse parmi les SMD – EB.
- Des anomalies cytogénétiques sont présentes ou non : S'il existe des critères définissant un SMD avec del (5q) isolée, ou associée à 1 seule anomalie additionnelle, sauf monosomie 7 ou del (7q) : classer en SMD avec délétion 5q isolée.

1.2.6.2 Classifications cytogénétiques

Nous avons classé nos patients après l'analyse du caryotype et de la FISH ayant ciblé systématiquement les chromosomes (5,7, 20 ,17 (p53)), inv3 en cas de signes de

dysmegacaryopoïèse en absence de la del 5q ; la del 11q en cas d'ARSC et le ch 8 en cas d'échec du caryotype selon l'ancienne classification cytogénétique (**Traditional cytogenetic risk classification**)(TCRC)(IPSS)(Tableau n° XII) et la nouvelle (**Newley proposed cytogenetic risk classification** (NPCRC) (IPSS-R) (Tableau n° XIII).

1.2.6.3 Classifications pronostiques

1.2.6.3.1 IPSS (Tableau n° XVI, n° XVII)

Nous avons calculé le score IPSS chez nos pts qui ont bénéficié d'une étude cytogénétique par caryotype couplé à la FISH en tenant compte des trois facteurs pronostiques indépendants qui sont :

- Le pourcentage de blastes médullaires.
- Le nombre de cytopénies.
- Les valeurs seuils suivantes sont :
 - Un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL pour l'anémie.
 - Moins de $1,8 \times 10^9/L$ polynucléaires neutrophiles pour la neutropénie.
 - Moins de $100 \times 10^9/L$ plaquettes pour la thrombopénie.
- Le type d'anomalies chromosomiques clonales selon l'ancienne classification.

1.2.6.3.2 IPSS-R (Tableau n° XVIII, n° XIX, n° XX)

Nous avons calculé le score IPSS-R en tenant en compte :

- Des anomalies du chromosome 3 comme étant de mauvais pronostic.
- La nouvelle catégorie de très bon pronostic inclut la perte du chromosome Y et la del 11q.
- De très mauvais pronostic les caryotypes complexes avec strictement plus que trois anomalies.
- Egalement, la distinction des pourcentages de blastes médullaires entre $< 2\%$ et 2 à 5%, ainsi que la profondeur des cytopénies.

1.2.6.3.3 WPSS (Tableau n° XXI, n° XXII).

Nous avons calculé le score WPSS sur les données de la classification OMS, les besoins transfusionnels et le caryotype.

1.2.6.3.4 Score de comorbidité (Tableau n° XXIII)

Nous avons calculé le score de comorbidité selon l'indice de comorbidité du syndrome myélodysplasique spécifique (MDS-CI).

1.2.6.4 Evolution et complications (Tableau n° XXIV, n° XXV)

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

- Les complications de la maladie : les besoins transfusionnels et leur fréquence, l'hémochromatose secondaire, les complications hémorragiques, infectieuses et leur fréquence.
- La transformation aigue.
- La survenue du décès et les circonstances.
- Nous avons suivi l'évolution de nos patients selon des facteurs pronostiques qui ont été proposés pour évaluer le risque d'évolution vers une LAM et de prédire la survie spontanée d'un SMD.

1.2.7 Etude statistique

L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel SPSS 21

Nous avons effectué une analyse descriptive des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, cytogénétique et évolutives des différents patients.

Utilisation du logiciel SPSS pour :

- La comparaison des moyennes, médianes et pourcentages ; test de khi 2 avec correction de Yates pour les petits effectifs ou le test de Student Fisher.
- Les courbes de survie selon Kaplan –Meier.
- Comparaison des courbes de survie par le test du log Rank.
- Pour chaque test statistique utilisé, un test était considéré comme significatif lorsque le p (Degré de signification) était inférieur à 0,05 .

RESULTATS

2 RESULTATS

2.1 Données épidémiologiques

2.1.1 L'âge: (Tableau n° I, Figure n°1)

Il s'agit d'une étude prospective concernant 70 patients (pts) suivis pour SMD

- L'âge moyen de nos patients était de : 61,3 ans (18-94):
- < 40 ans = 7pts (10%)
- 40 ans - 60 ans = 21 pts (30 %)
- > 60 ans = 42pts (60%)

2.1.2 Le sexe (Tableau n°I, Figure n°2)

Il s'agit de 42 femmes (F) (60%) et 28 hommes (H) (40%) ; sex ratio H/F = 0,6.

- Pour la tranche d'âge < 40 ans : 3H /04F, sex ratio H/F = 0,7.
- Pour la tranche d'âge ≥ 40 ans et < 60 ans : 4H/17F = 0,23
- Pour la tranche d'âge > 60 ans : 21H /21F, sex ratio H/F = 1.

Age /An	Nombre de (pts)	%	Hommes		Femmes		Sex ratio
			N	%	N	%	
< 40	07	10	3	42,8	4	57,1	H/F = 0,7
[40 - 60]	21	30	4	19	17	81	H/F = 0,23
> 60	42	60	21	50	21	50	H/F = 1

Tableau n°I: Répartition selon l'âge et le sexe

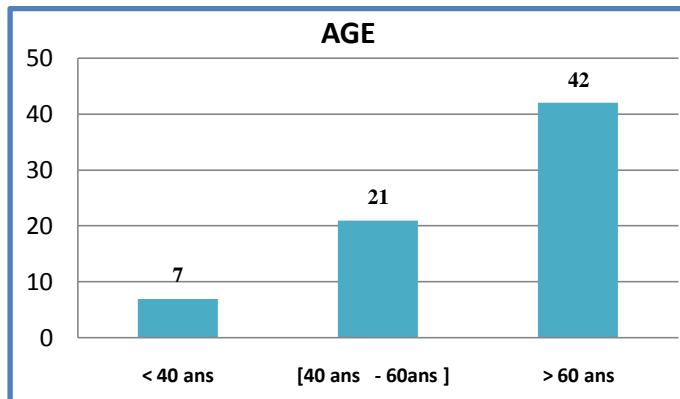


Figure n° 1: Répartition selon l'âge

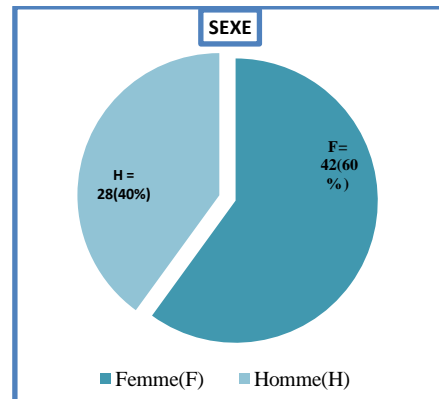


Figure n°2 : Répartition selon le sexe

2.1.3 Origine géographique

La majorité des patients provient de la wilaya de Blida (31,7%) (Figure n° 3)

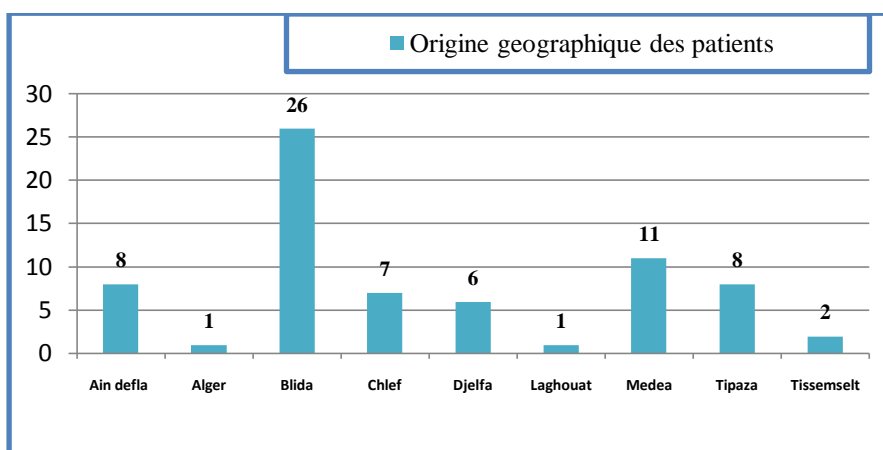


Figure n°3: Répartition selon l'origine géographique

2.1.4 Profession/ exposition

Nous avons précisé la profession de nos patients pour déterminer une éventuelle exposition ou les fonctions de risque

54,2% de nos patients (n = 38) sont sans fonction dont 37 pts sont des femmes ; 45,7% (n = 32) sont fonctionnaires dont 04 femmes (F) (5,7%) et 28 hommes (H) (40%)

Profession	Nombre de patients			%		
	Total	H	F	Total	H	F
Sans	38	01	37	54,2	1,4	52,8
Les fonctions	H		F	H	F	
Agriculteur	04			5,7		
Chauffeur camion	03			4,2		
Commerçant	03			4,2		
Administrateur	03			4,2		
Agent de sécurité	02			2,8		
Enseignant	02			2,8		
Vendeur en pharmacie	01			1,4		
Chef de gare	01			1,4		
Macon	01			1,4		
Cycliste	01			1,4		
Coiffeur	01			1,4		
Entrepreneur	01			1,4		
Secrétaire			02		2,8	
Couturière			01		1,4	
Infirmière			01		1,4	

Tableau n° II : Répartition selon la profession.

- La notion d'exposition aux produits toxiques a été notée chez 11,4% des pts (n = 08) dont 5,7% (n = 4) au benzène, 4,2% (n = 03) aux pesticides et 1,4% (n = 1) aux produits pharmaceutiques (**Figure n° 4**).
- Le tabagisme chronique a été noté chez 24,2% des pts (n = 17).
- La notion d'exposition aux médicaments dans un délai de moins de 12 mois a été notée chez 4,2% (n = 03) aux immunosuppresseurs (aplasie médullaire sous ciclosporine) (**Figure n° 5**)

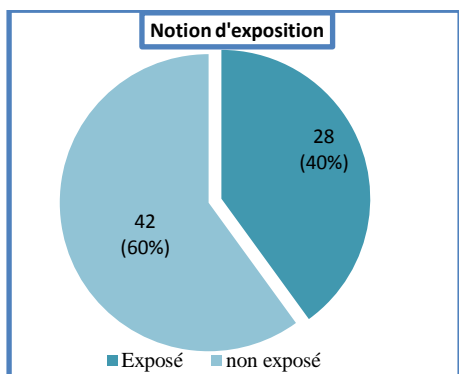


Figure n°4 : Taux selon l'exposition

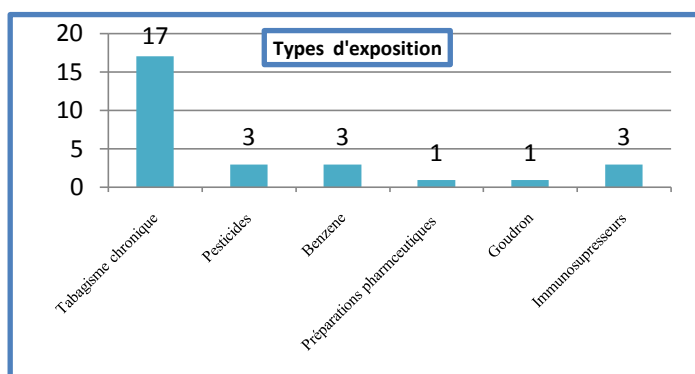


Figure n°5 : Selon le type d'exposition

2.1.5 Délai avant le diagnostic

- Le délai médian entre le premier symptôme et la première consultation en hématologie était de : 14,7 mois (1- 96 mois).
- Le délai médian entre la consultation et le diagnostic était de 1,8 mois (1 -13 mois).

2.1.6 Circonstances de découverte

- Les circonstances de découverte sont détaillées dans le **Tableau n°III** et la **Figure n°6**.

Circonstances de découverte	Nombres de patients	%	Circonstances de découverte	Nombres de patients	% patients
Syndrome anémique	42	60	- Anémie macrocytaire	11	15,7
Syndrome hémorragique	12	17,1	-Anémie normocytaire	15	21,4
Syndrome infectieux	04	5,7	- Anémie microcytaire	03	4,2
Une splénomégalie	04	5,7	Une leucopénie	01	1,4
Signes généraux	07	10	Une thrombopénie	07	10
Douleurs osseuses	04	5,7	Une bi cytopénie	07	10
Dermatose cutanée	01	1,4	Anémie + leucopénie	03	4,2
Hémochromatose cutanée	01	1,4	Anémie + thrombopénie	02	2,8
Une cytopénie	37	52,8	Leucopénie + thrombopénie	02	2,8
Une anémie	29	41,4	Une pancytopenie	08	11,4
			Autres circonstances	17	24,2

Tableau n°III : Répartition selon les circonstances de découverte .

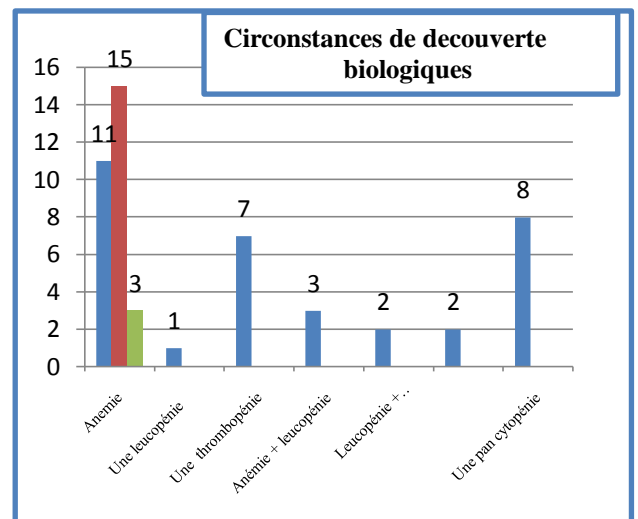
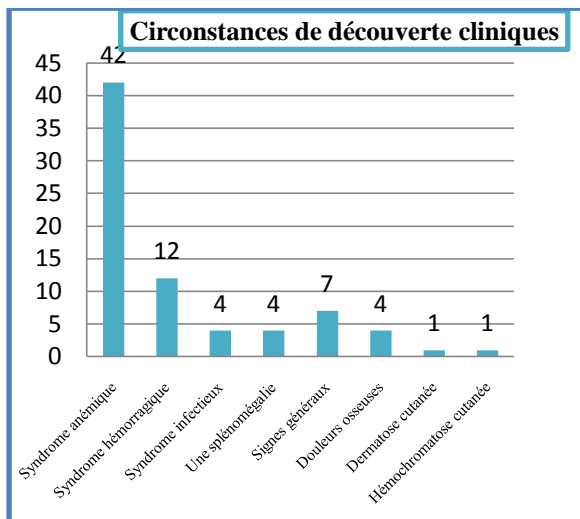


Figure n°6 : Répartition selon les circonstances de découverte clinique et biologique.

II.2 Présentation clinique.

2.2.1 Les antécédents

L'interrogatoire avait révélé : (Tableau n° IV, Figure n°7, n° 8).

Antécédents	Nombres de patients	% patients
Aucuns antécédents	27	38,5
Avec antécédents	43	61,4
Un cancer dans la famille	13	18,5
LA	05	7,1
Néo du sein	05	7,1
Néo du poumon	02	2,8
Néo du foie	03	4,2
Néo digestif	01	1,4
Néo du cerveau	01	1,4
Néo de l'utérus	01	1,4
Comorbidités	36	51,4
01 Comorbidité	19	27,1
02 Comorbidités	06	8,5
03 Comorbidités	07	10
> 03	04	5,7
HTA	19	27,1
Cardiopathie	10	14,2
Diabète	16	22,8
IRC	02	2,4
AVC	05	7,1
Pulmonaire	06	8,4

Tableau n° IV : Représentatif des antécédents .

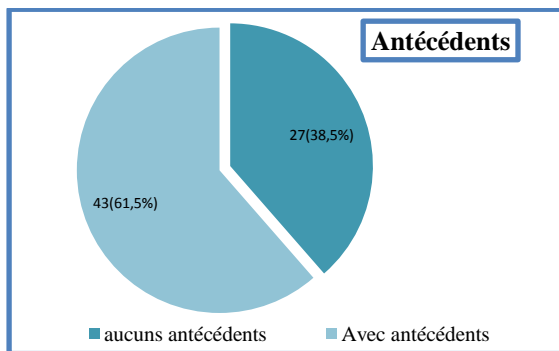


Figure n°7: Répartition selon antécédents.

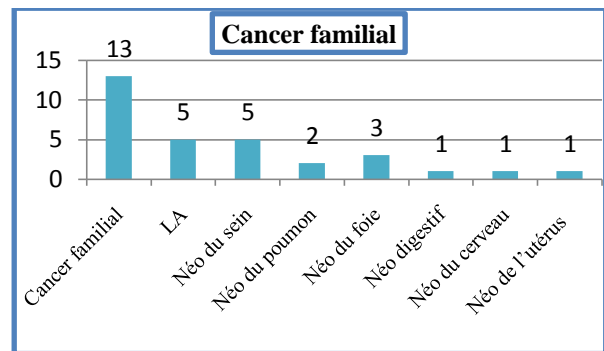


Figure n°8 : La notion de cancer familial.

2.2.2 Les signes généraux

- L'asthénie est rapportée chez 22,8% des patients (n = 16), l'amaigrissement est rapporté chez 2,8% (n = 02), la fièvre est présente au moment du diagnostic chez 1,4% des cas (n = 01).

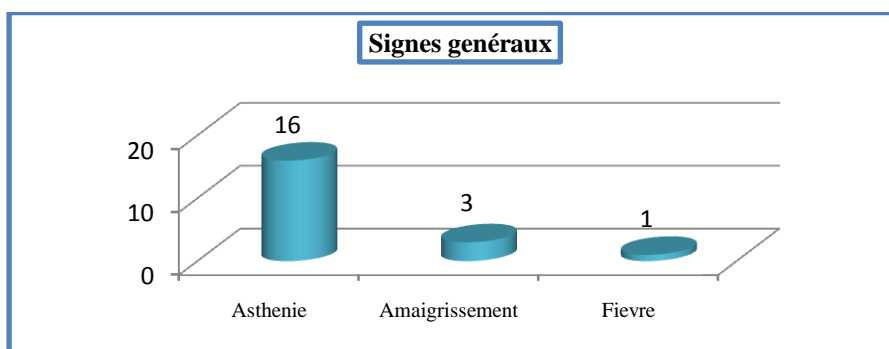


Figure n°9: Répartition des cas selon les signes généraux

2.2.3 Manifestations cliniques (Figure n°10)

Les principales manifestations cliniques de nos patients sont :

- Le syndrome anémique dans 92,8% des cas (n = 65).
- Le syndrome hémorragique dans 28,5% des cas (n = 20).
- Le syndrome infectieux dans 21,4 % des cas (n = 15).
- La splénomégalie dans 12,8% des cas (n = 09).
- Les douleurs osseuses dans 20% des cas (n = 14).
- Les manifestations systémiques dans 12,5% des cas (n = 09) dont 7,1% des cas (n = 05) sont des manifestations cutanées de type vascularite.

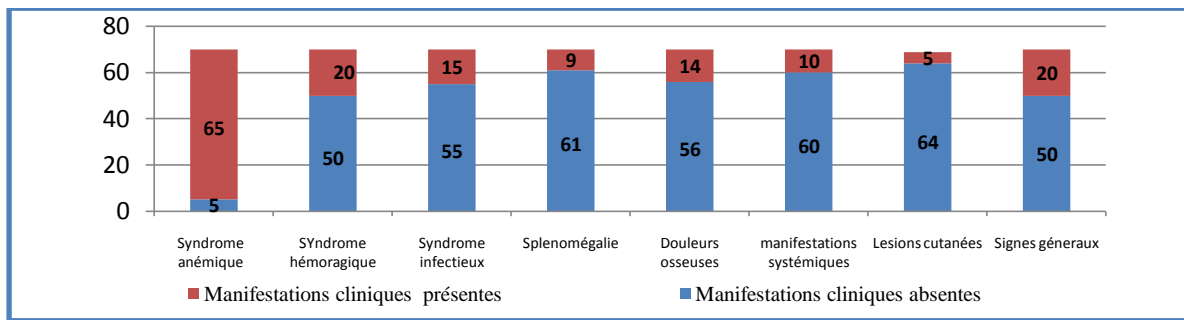


Figure n°10: Les différentes manifestations cliniques des 70 pts.

2.2.3.1 Le syndrome anémique

- 92,8 % de nos patients soit (n = 65) avaient un syndrome anémique associant une pâleur cutaneo –muqueuse, une asthénie et une dyspnée.
- Le syndrome anémique était mal toléré chez 51,4 % des cas (n = 36), bien toléré chez 41,4% des cas (n = 29) (**Figure n°11**).
- Le syndrome anémique était isolé dans 58,5% des cas (n = 41), associé aux autres symptômes dans 34,2% des cas (n = 24) (**Figure n°12**) :
 - o Syndrome hémorragique dans : 15 cas
 - o Syndrome infectieux dans : 12 cas
 - o Douleurs osseuses : 11cas
 - o Splénomégalie : 09 cas

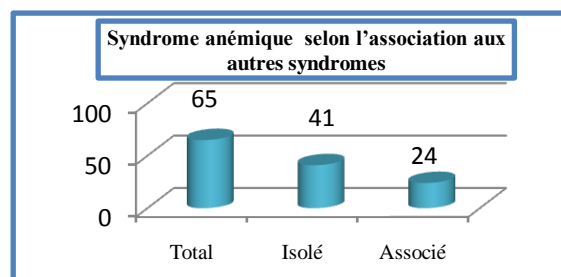
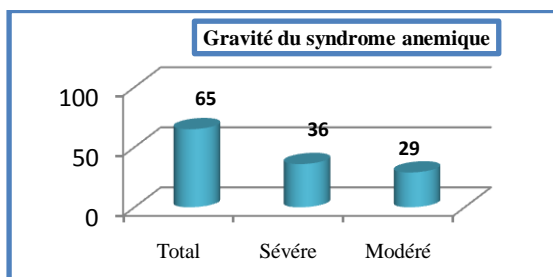


Figure n°11 : Syndrome anémique selon la sévérité. **Figure n°12 :** selon l'association du syndrome anémique.

2.2.3.2 Le syndrome hémorragique (Figure n° 13, n° 14):

- Le syndrome hémorragique était présent chez 28,5 % des cas (n = 20), était grave (purpura, épistaxis, gingivorragies, ménométrorragies, rectorragies) chez 12,8 % des patients (n = 09), modéré chez 15,7 % des patients (n = 11).
- Syndrome hémorragique isolé dans 2,8 % (n = 02) ; associé dans 25,7% des cas (n = 18)
 - o Syndrome anémique : 15 cas
 - o Syndrome infectieux : 07 cas
 - o Douleurs osseuses dans : 03 cas
 - o Splénomégalie dans : 03 cas

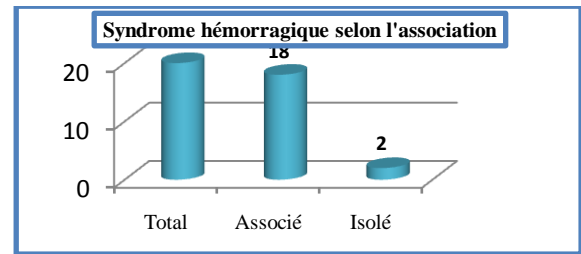
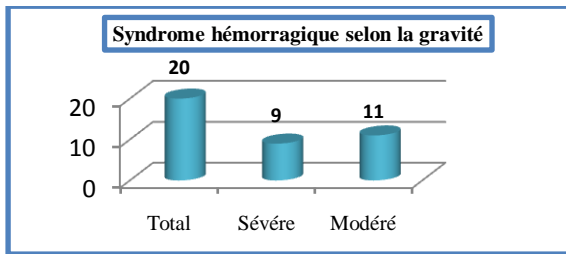


Figure n°13: syndrome hémorragique selon la gravité. **Figure n°14 :** selon l'association du syndrome hémorragique.

2.2.3.3 Le syndrome infectieux (Figure n°15).

- Le syndrome infectieux était présent chez 21,4% des cas (n = 15), était sévère dans 5,7% des cas (n = 04) et modéré dans 15,7 % des cas (n = 11).
- Associé dans tous les cas (n = 15) à :
 - o Une infection pulmonaire dans 10% des cas (n = 07)
 - o Une infection urinaire dans 4,2% des cas (n = 03)
 - o Une infection cutanée dans 5,7 % des cas (n = 04)
 - o Une infection digestive dans 1,4% des cas (n = 01)

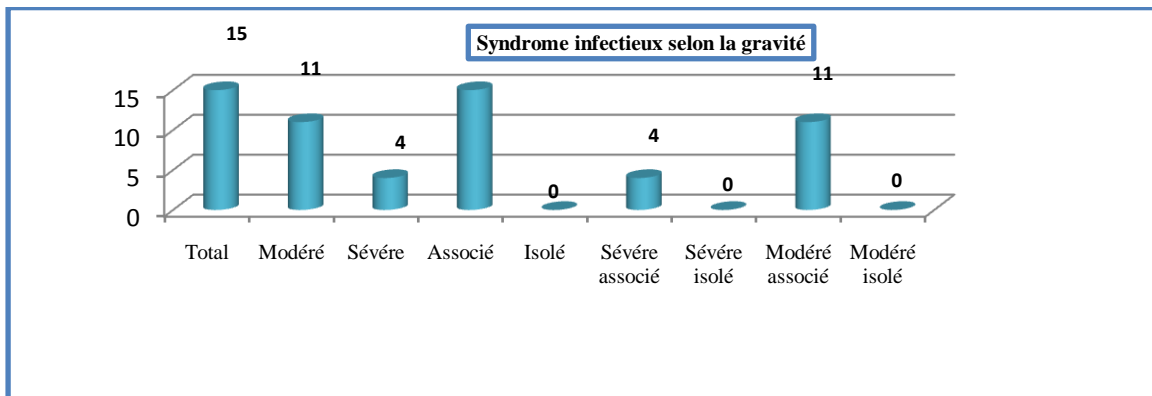


Figure n°15 : Répartition du syndrome infectieux selon l'association et la gravité.

2.2.3.4 La splénomégalie (Figure n°16)

- La splénomégalie était présente dans 12,8% des cas (n = 09) associée à :
 - o Une anémie dans 1,4% des cas (n = 01)
 - o Une anémie et une infection dans 7,1% des cas (n = 05)
 - o Une anémie et une hémorragie dans 2,8% des cas (n = 02)
 - o Association aux 03syndromes dans 1,4% des cas (n = 01)

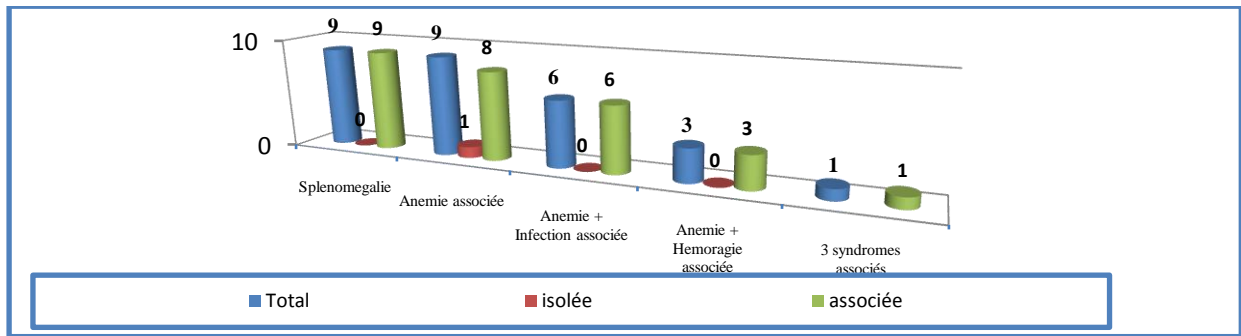


Figure n° 16 : Répartition des manifestations cliniques selon la présence de la splénomégalie.

2.2.3.5 Les douleurs osseuses

Les douleurs osseuses étaient présentes dans 20 % des cas (n = 14), isolées dans 1,4% des cas (n = 01) Et associées dans 18,5 % des cas (n = 13) à :

- Une anémie dans 8,5% (n = 06)
- Une hémorragie dans 1,4% (n = 01)
- Une anémie et infection dans 4,2% (n = 03)
- Une anémie et hémorragie dans 1,4% (n = 01)
- Aux 03syndromes dans 2,8% (n = 02)

2.2.3.6 Les manifestations systémiques (Tableau n°V, Figure n°17)

Elles étaient présentes au moment du diagnostic dans 12,8% des cas (n = 09) de type :

- Polyarthrite rhumatoïde dans 5,7% des cas (n = 04).
- Vascularite dans 7,1 % (n = 05) associée dans 02,8% des cas (n = 02) à une arthrite aseptique.

Elles étaient présentes au cours de l'évolution dans 1,4% des cas (n = 01).

Les manifestations cliniques	isolées	associées	total
Syndrome anémique	41	24	65
Syndrome hémorragique	02	18	20
Syndrome infectieux	0	15	15
Splénomégalie	0	09	09
Douleurs osseuses	01	13	14
Manifestations cutanées	0	05	05
Manifestations systémiques	0	10	10

Tableau n° V : Les différentes manifestations cliniques et leurs associations dans notre série.

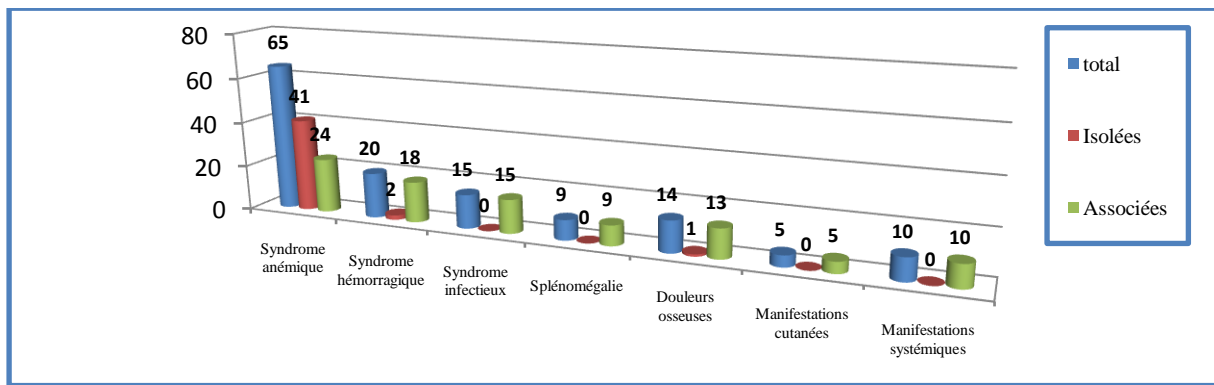


Figure n°17: Répartition des manifestations cliniques selon l'association .

2.3 Présentation biologique

2.3.1 Hémogramme (Tableau n°VI) (Figure n° 18, 19)

- L'anémie était présente dans 97,1 % (n = 68) avec un taux moyen d'hémoglobine de 7,4g/dl (2,9 -11,8) ; isolée dans 31,4% (n = 22) et associée à d'autres cytopénies dans 65,7 % des cas (n = 46) ; sévère ≤ 8 g /dl dans 62,8% (n = 44), modéré $8 < \text{Hb} < 10$ g/dl dans 21,4% (n = 15).
- La neutropénie était isolée dans 1,4 % des cas (n = 1) et associée dans 41,4% des cas (n = 29).
- La thrombopénie était associée dans tous les cas.
- Une bicytopénie a été noté dans 37,1% des cas (n = 26), sévère dans 14,2% (n = 10) et modérée dans 22,8% (n = 16) (**Figure n°20**).
 - o Une anémie + neutropénie dans 10 % des cas (n = 07)
 - o Une anémie + thrombopénie dans 25,7 % (n = 18)
 - o Une neutropénie + thrombopénie dans 1,4 % des cas (n = 1)
- Une pancytopénie a été noté dans 27,1% des cas (n = 19) : (**Figure n°20**)
 - o Sévère dans 12,8% des cas (n = 09)
 - o modérée dans 14,2% des cas (n = 10)

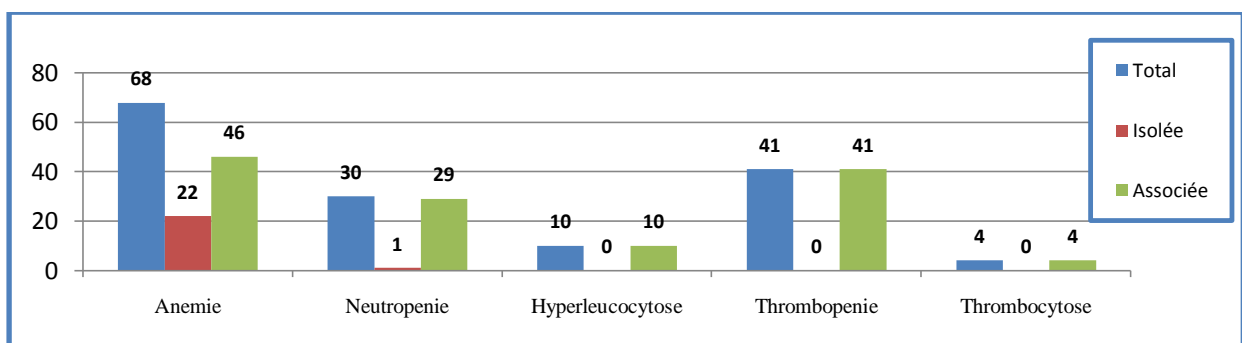


Figure n° 18 : Répartition des cytopénies selon l'association.

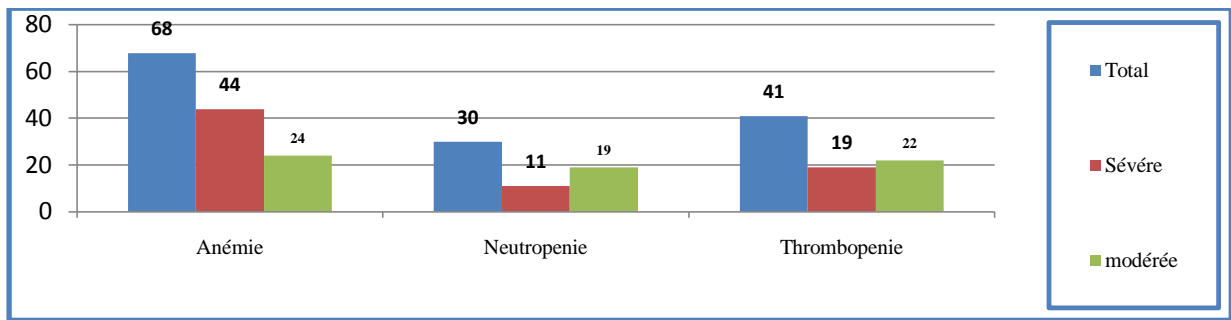


Figure n° 19 : Répartition des cytopénies selon la gravité.

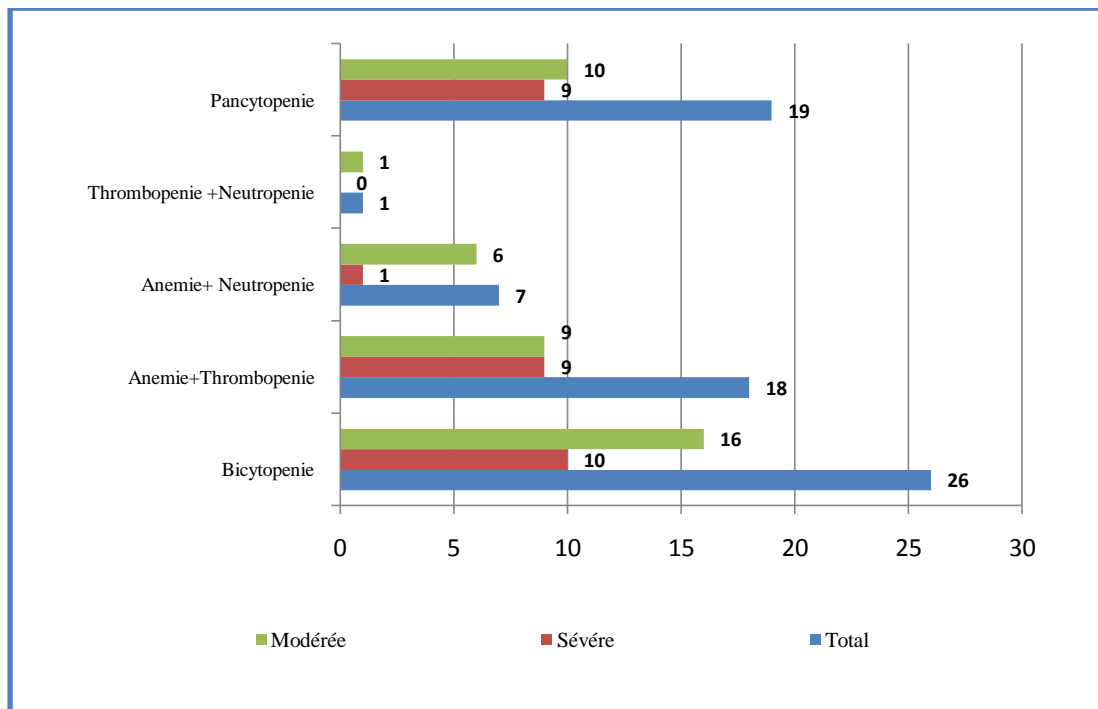


Figure n° 20: Répartition des cas selon le nombre des cytopénies.

Tableau récapitulatif des caractéristiques de l'hémogramme (Tableau n° VI)

Hémogramme	Nombres de pts	Moyenne	% patient
Hb ≥ 10 g/dl	09	11,7 (10 - 15)	12,8
8 < Hb < 10g/dl	15	08,6 (8,1 - 9,6)	21,4
Hb ≤ 8g /dl	44	06,3 (2,9 - 8)	62,8
A régénérative	54	42180,7 (4400 - 118000)	
Régénérative	04		
Macrocytaire ≥ 100fl	22	109,39 (100,6 - 123,8)	31,4
Normocytaire	35	90,64 (82,1 - 99)	50
Microcytaire	11	74,5 (60 - 81,3)	15,7

Tableau n°VI a : Les caractéristiques de l'hémogramme des 70 pts .

Paramètres	Nombre patients	Valeur absolue moyenne	%
Leucopénie	25	2522 (860 - 3480),	35,7
PN < 800 / μ l	11	425,8 (60 - 770)	15,7
PN \geq 800/ μ l	19	1274,2 (800 - 1760)	27,1
PN > 1800/ μ l	30	4331,1 (1872 - 8399)	42,8
Hyperleucocytose	10	24371 (16220 - 64640)	14,2
Taux de plaquettes normal	25		35,7
Thrombopénie	41	59028,5 (5000 - 145000)	58,5
Plaq > 100000/ μ l	35	272342,8 (106000- 659000)	5
Plaq >50000 < 100000/ μ l	15	65416,6 (50000 -77000)	21,4
Plaq < 50000/ μ l	19	23378,9 (5000 - 44000)	27,7
Thrombocytose	04	553000 (500000 -659000)	05,7

Tableau n°VIb: Les caractéristiques de l'hémogramme des 70 pts.

2.3.2 Frottis sanguin (Figure n°21 au 26 ; Tableau VII, VIII, IX)

L'étude du frottis sanguin réalisé chez l'ensemble des patients a montré:

- **Anomalies des Globules rouges (GR) : (Tableau n°VII, Figure n° 21)**

Frottis sanguin (FS)	Nombre de patients	% patients
Anomalies du GR	68	97,
Anisocytose	38	54,2
Macrocytose	50	71,4
Normocytose	20	28,5
Microcytose	50	71,4
Anisochromie	18	25,7
Hypochromie	42	60
Normochromie	28	40
Poikilocytose	25	35,
Corps de jolly	01	1,4
Elliptocytes	07	10
Polychromatophilie	09	12,8

Tableau n° VII: FS : anomalies des globules rouges (GR).

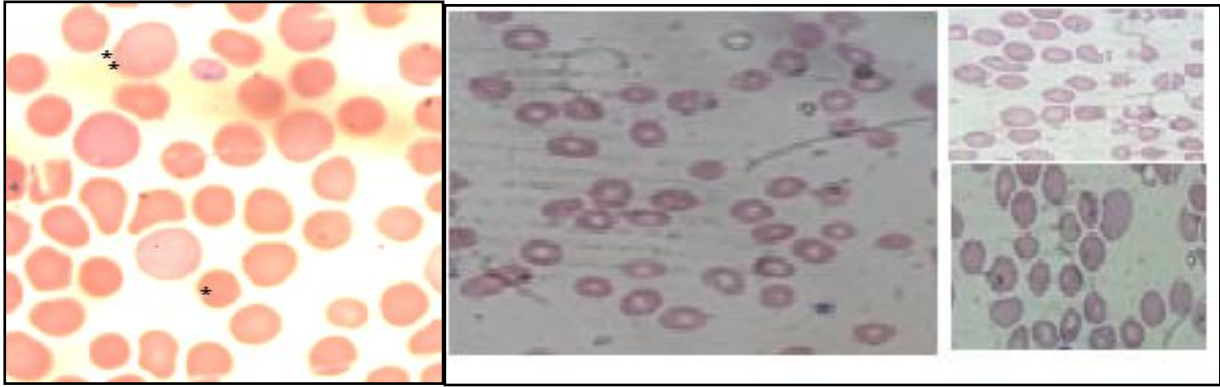


Figure n°21 : Dysérythropoièse sur un frottis de sang (x100). L'anisocytose (normocytose, microcytose *, macrocytose**).

- **Anomalies des leucocytes (GB)** : (Tableau n°VIII, Figure n° 22)

Type d'anomalie	Nombre de patients	% patients
Anomalies des GB	47	67,1
PNN pseudo-pelgers	15	22,8
PNN hyposegmentés	39	55,7
PNN hypersegmentés	15	22,8
PNN Hypogranulés	33	47,1
PNN hypergranulés	8	11,4
Corps de Dohle	11	15,7
Vacuolisation	02	2,8

Tableau n°VIII : FS : Anomalies des leucocytes.

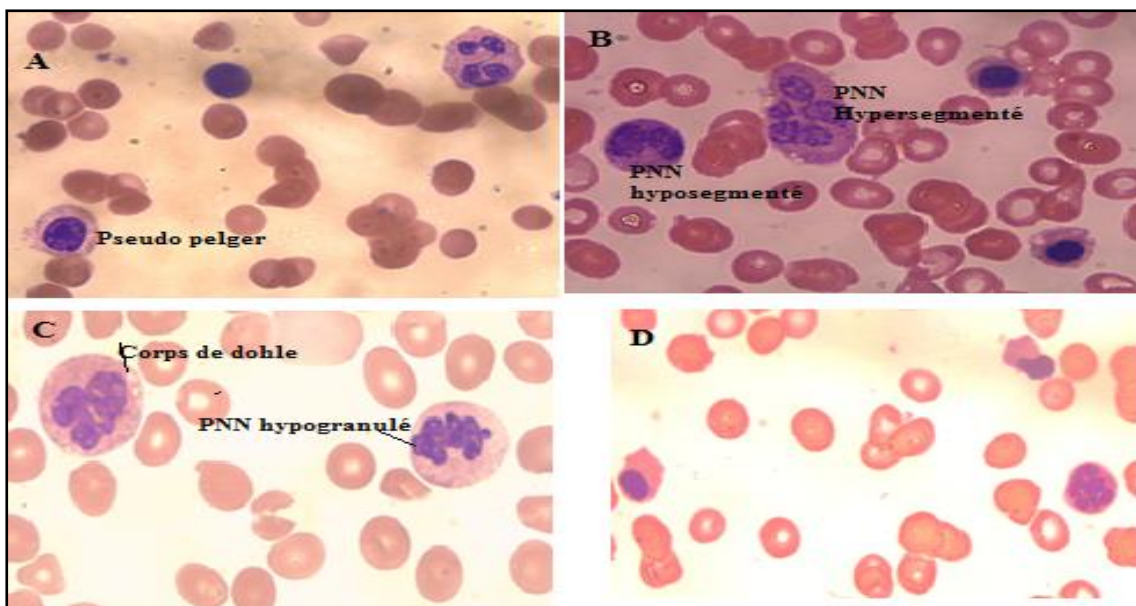


Figure n°22 : Dysgranulopoïèse sur un frottis de sang (A à D, x 100). Les polynucléaires hyposegmentés (A et B), s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine (A), hypogranuleux ou dégranulés (A à D), avec parfois des corps de Dohle (C). Les noyaux sont parfois dystrophiques (B, D).

- **Anomalies des plaquettes et blastes périphériques :** (Tableau n°IX, Figure n°23, n°25, n°26) :

Type d'anomalie	Nombre de patients	% patients
Anomalies des Plaquettes	46	65,7
Macro thrombocytes	44	62,8
Microthrombocytes	02	2,8
Blastes périphériques < 5%	59	84,2
Blastes < 5% avec bâtonnet	01	1,4
Blastes ≤ 2%	50	71,4
Blastes > 2 < 5 %	10	14,2
Blastes ≥ 5 < 10%	05	07,1
Blastes ≥ 10 ≤ 19%	05	07,1

Tableau n IX: FS : Anomalies des plaquettes et des blastes periphériques.



Figure n °23 : Dysmégacaryopoïèse : anomalies des plaquettes sur un frottis de sang (x100). Exemple de plaquette géante.

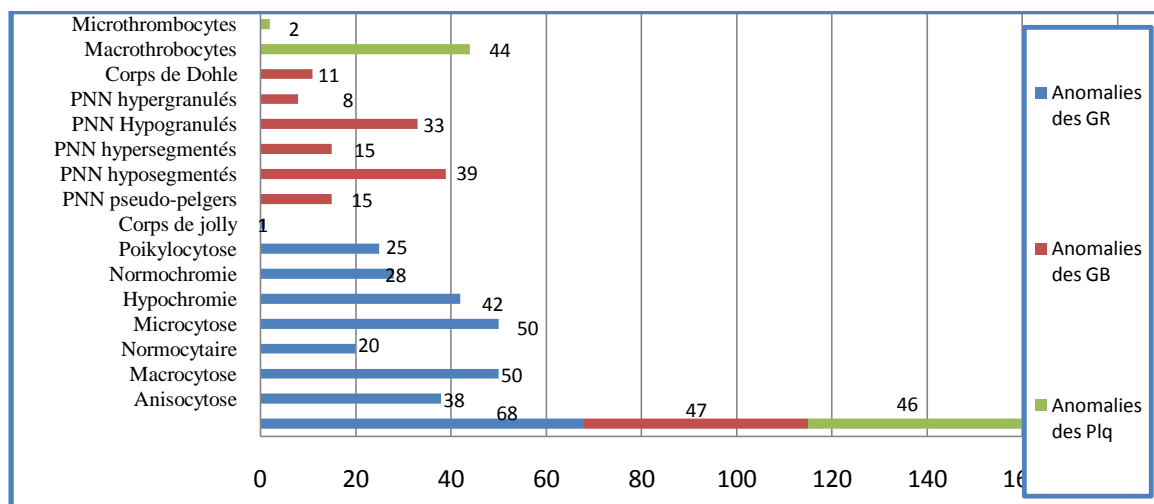


Figure n ° 24: Répartition selon les différentes anomalies au frottis sanguin des 03 lignées.

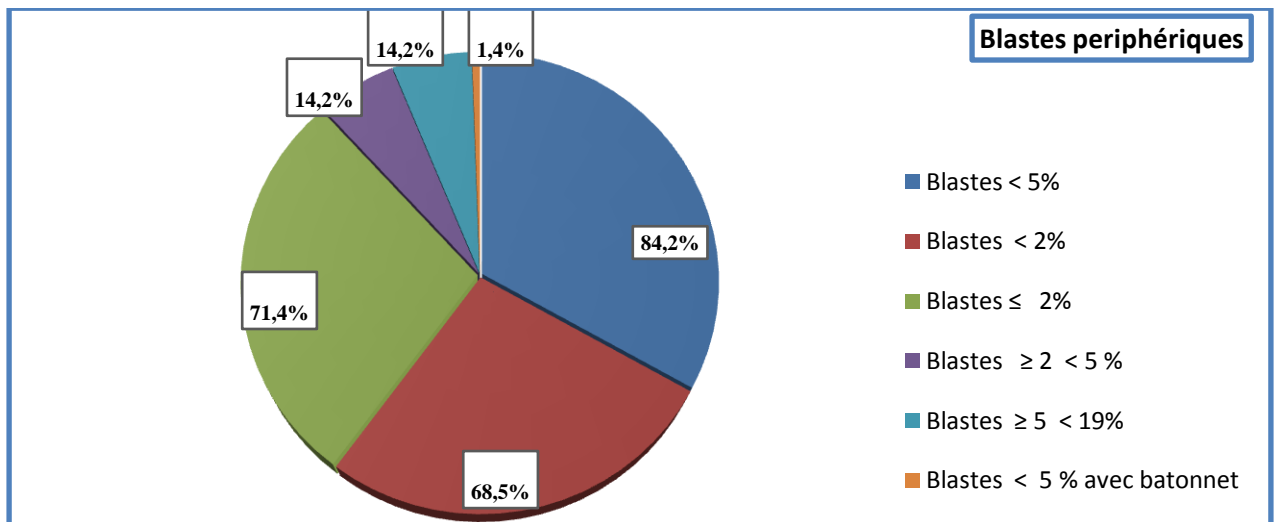


Figure n°25: Répartition selon le taux de blastes périphériques.

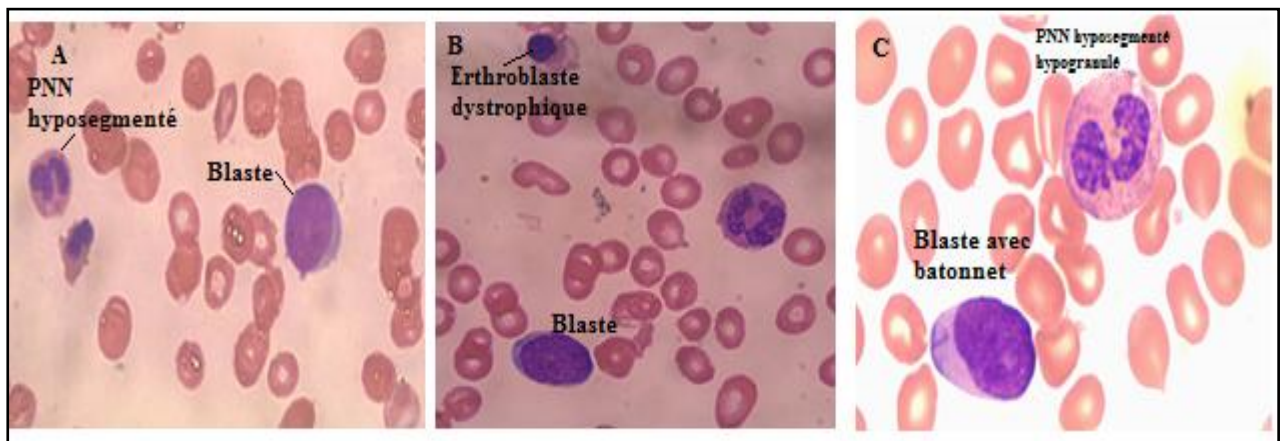


Figure n°26 : Blastés sur un frottis de sang (x100). Blastés sans grains ou de type I (A et B) et blastés avec grains ou myéloblastes ou de type II (C). La présence de PNN hyposégmenté et hypogranulé.

2.3.3 Médullogramme: (Tableau n°X, n°XI, n° XII, n° XIII ; Figure n°27 au n° 30)

- Le myélogramme était réalisé chez l'ensemble des patients (n = 70), cellulaire chez 82,8 % (n = 58), hypocellulaire chez 17,1 % (n = 12) et avait permis de poser le diagnostic de SMD chez 92,5% des cas (n = 65).
- Dans les cas où le myélogramme était pauvre ou une ponction blanche, le diagnostic a été posé par la biopsie osseuse médullaire (BOM) dans 7,1 % des cas (n = 05)
- Les anomalies morphologiques étaient présentes chez tous les patients, ayant intéressées les 03 lignées de façon différente (dysérythropoïèse, dysgranulopoïèse, dysmegacaryopoïèse)

Type d'anomalie au myelogramme	Nombre de patients	% Patient
Dyserythropoïèse à type de	59	84,2
-Megaloblastose	23	32,8
- Macroblastose	38	54,2
- Multinucléarité	02	2,8
- Caryohexis	17	24,2
- Cytoplasme feuilleté	54	4,2

Tableau n °X : MO : Signes de dyserythropoïèse.

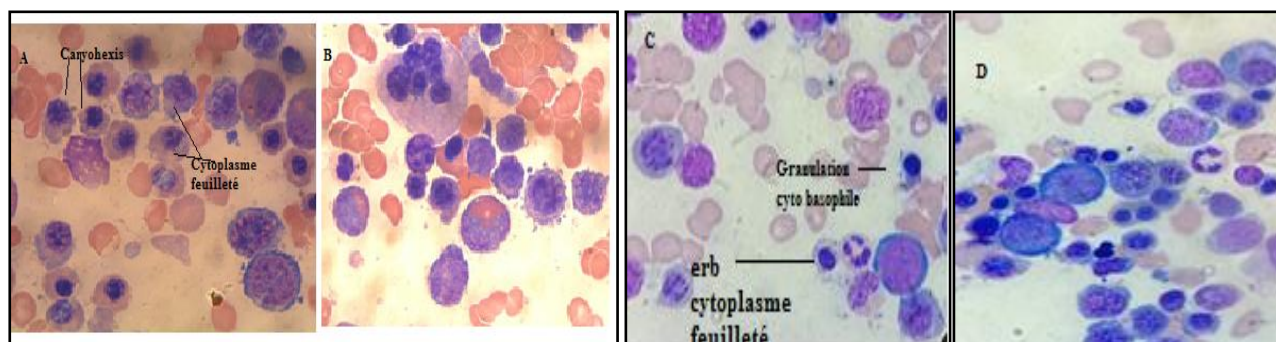


Figure n ° 27 : Dysérythropoïèse sur un frottis de moelle osseuse (x100). Le gigantisme de certains érythroblastes (A, B) et l'asynchronisme de maturation nucleo- cytoplasmique (A, B, C et D). Le cytoplasme feuilleté (A, C et D). Les granulations cytoplasmiques basophiles (C)

Type d'anomalie au myelogramme	Nombre de patients	% patients
Dygranulopoièse à type de :	36	51,4
- Hypogranulation	34	48,5
- Hyposegmentation	34	48,5
- Pseudo-pelgers	10	14,2
- Hypersegmentation	07	10
- Hypergranulation	12	17,1
- Vacuolisation	04	5,7
- Batonnet d'Auer	01	1,4

Tableau n ° XI : MO : Signes de dysgranulopoièse.

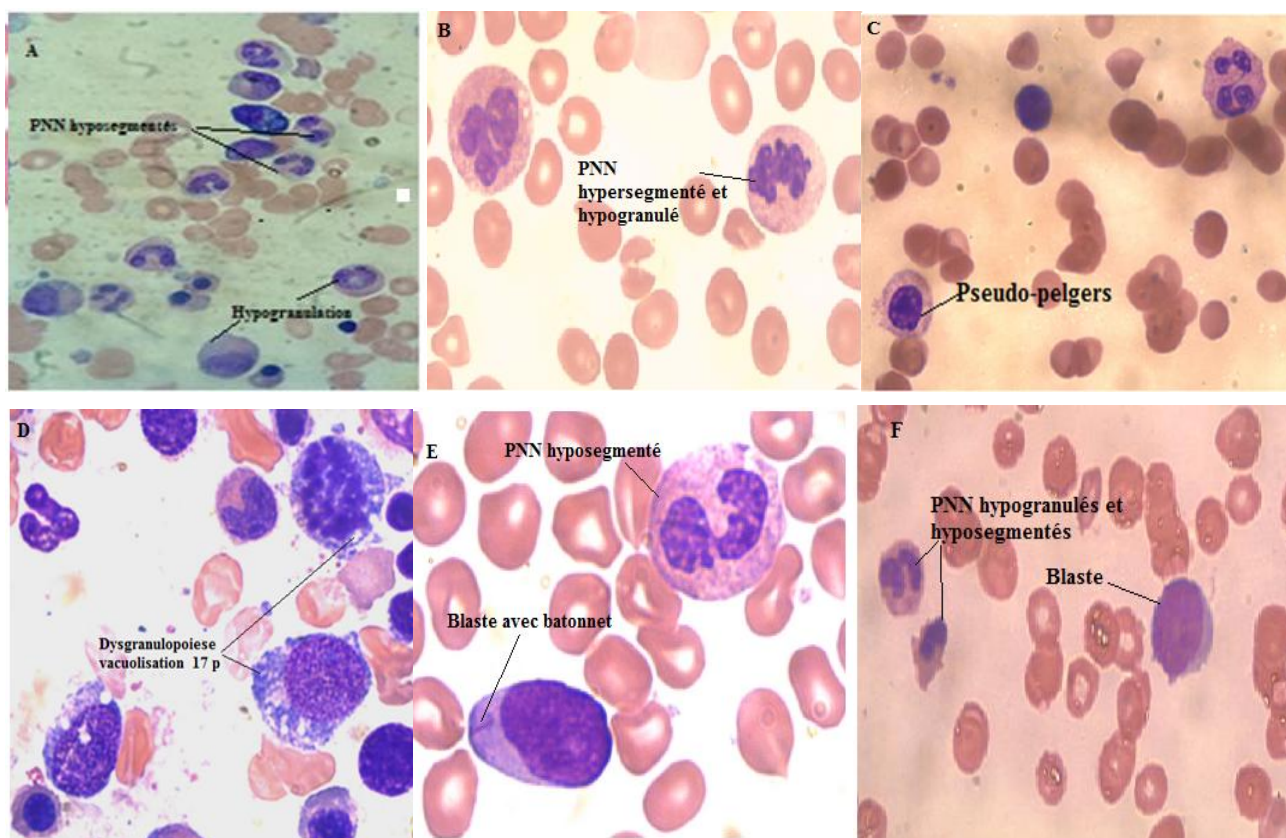


Figure n °28: Dysgranulopoïèse. frottis de moelle osseuse (x100).L'hyposegmentation (A,C, E,F), pseudo-pelgers (B) et la degranulation des précurseurs neutrophiles (A, B, F), la présence de promyélocytes parfois dystrophiques (A). La vacuolisation (D), les blastes (E, F) avec batonnet dAuer (E)

Type d'anomalie au myelogramme	Nombre de patients	%patients
Dysmegacaryopoïèse type de :	53	75,7
- Micro- mégacaryocytes à noyaux matures	47	67,1
- Mégacaryocytes hypolobés	36	51,4
- Mégacaryocytes à noyaux ronds unique (5q-)	13	18,5
- Mégacaryocytes à noyaux séparés et arrondis multiples	30	42,8

Tableau n ° XII : MO : Signes de dysgranulopoïèse.

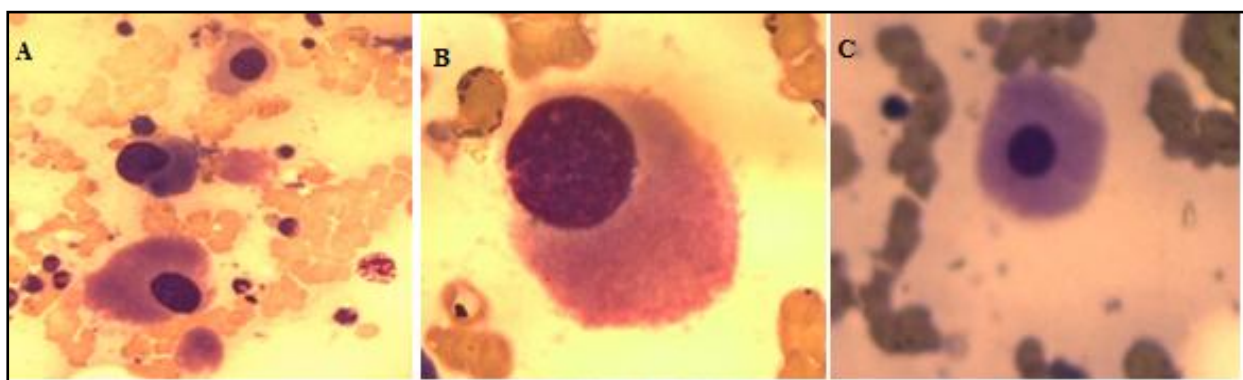


Figure n°29: Dysmegacaryopoïèse: Mégacaryocytes hypolobés. Frottis de moelle osseuse (A x 40) (B, Cx100). Hypolobulation (A, B, C). Mégacaryocytes monolobés de type (5q-) (A, B, C).

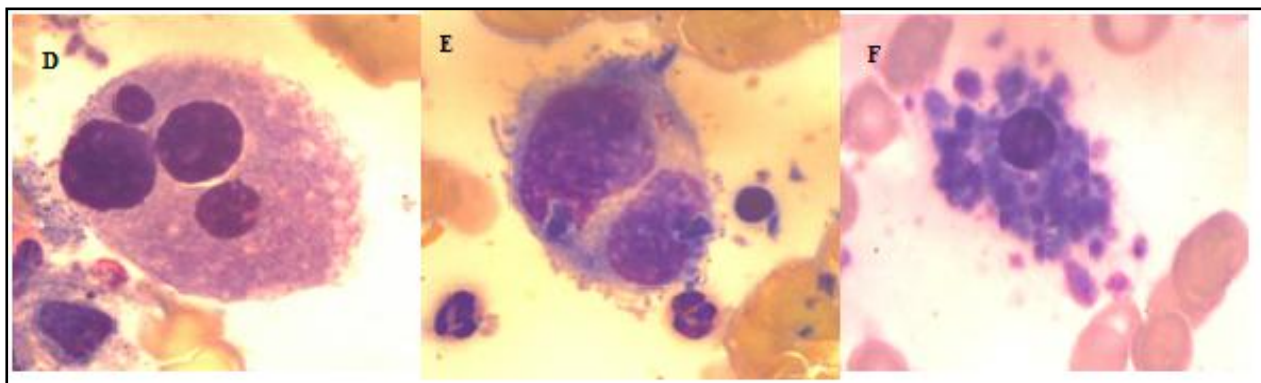


Figure n ° 30 : Dysmégacaryopoïèse : frottis de moelle osseuse (x 100). Mégacaryocytes (binuclearité (E) ; des noyaux fragmentés ou séparés (D) et micromégacaryocyte (F).

- La répartition des anomalies morphologiques au medullogramme et la blastose médullaire (**Tableau n ° XIII, Figure n ° 31 au n ° 33**)

Type d'anomalie au myelogramme	Nombre de patients	% patients
Dysplasie unilignée	15	21,4
Dyserythropoïèse	08	11,4
Dysgranulopoïèse	01	1,4
Dysmégacaryopoïèse	05	7,4
Dysplasie multilignée (2 et 3lignées)	52	74,2
Atteinte de 02 lignées	21	30
Dyserythropoïèse + Dysgranulopoïèse	03	4,8
Dyserythropoïèse + Dysmégacaryopoïèse	17	24,8
Dysgranulopoïèse + Dysmégacaryopoïèse	01	1,4
Atteinte des 03 lignées	30	42,8
Blastes médullaires < 5%	36	51,4
Blastes médullaires ≤ 2%	23	32,8
Blastes médullaires > 2% < 5%	14	20
Blastes médullaires ≥ 5 < 10%	22	31,4
Blastes médullaires < 20% (10 -19%)	12	17,1
Bâtonnet d'Auer	01	1,4

Tableau n°XIII : La répartition des anomalies morphologiques au medullogramme selon la lignée touchée et le taux de blastes médullaires.

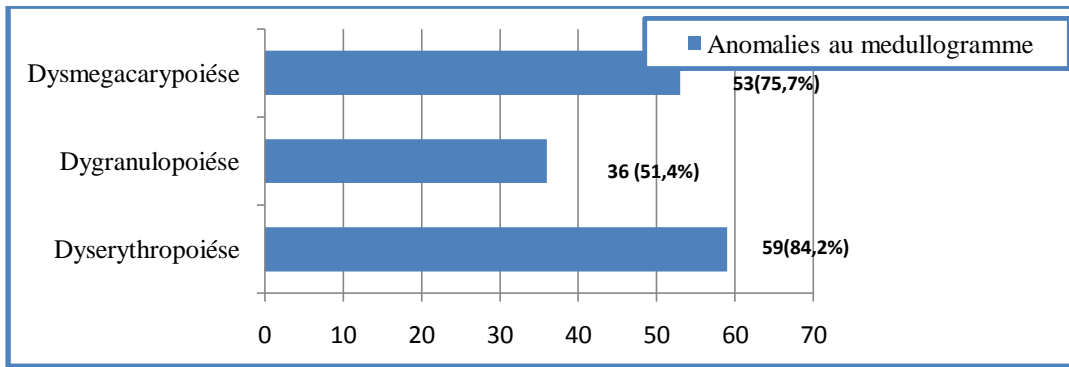


Figure n° 31: Répartition des cas selon la lignée touchée au medullogramme.

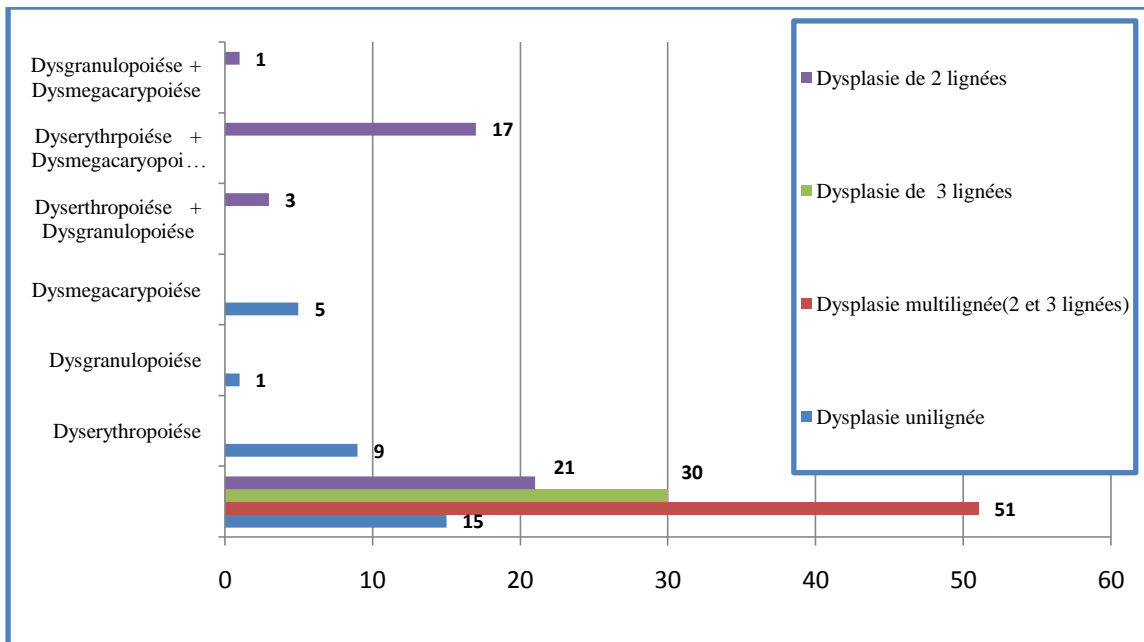


Figure n°32: Répartition des cas selon le nombre de lignées touchées.

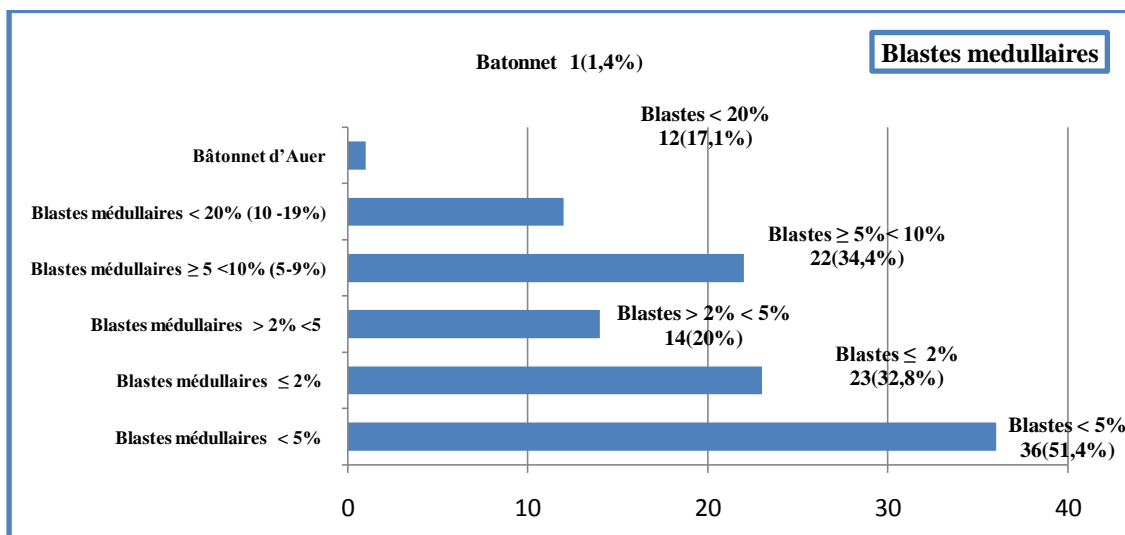


Figure n°33: Répartition des cas selon le nombre de blastes médullaires.

2.3.4 Coloration de Perls

- La coloration de perls a été réalisée chez tous les patients (100%), les sidéroblastes de type I dans 31,4% (n = 22), de type II dans 34,2 % (n = 24), de type III ou ring sidéroblastes en couronne < 15% dans 20% (n = 14), $\geq 15\%$ dans 24,2% (n = 17), sachant que quelques patients ont présenté les 03 types d'anomalies (n = 7) (**Figure n° 34**).

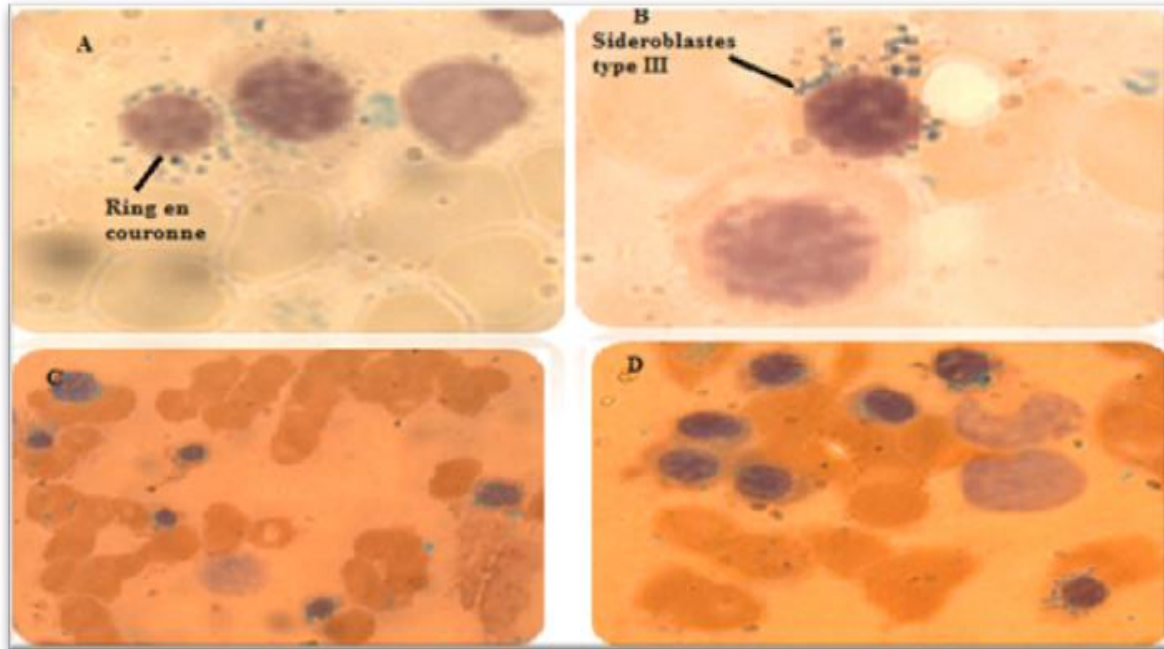


Figure n° 34 : Dysérythropoièse : la coloration de Perls sur un Frottis de moelle osseuse (x100). Sideroblastes en Couronne (type III) à différents stades de maturation des érythroblastes (C, D). La présence de plus de 5 grains sur 2/3 de la circonférence du noyau et ring en couronne sur toute la circonférence (A, B et C).

2.3.5 Biopsie OstéoMédullaire (BOM) (Tableau n° XIV)

La BOM a été réalisée chez 37,1% des cas (n = 26), hypercellulaire dans 15 cas et hypocellulaire dans 11 cas ; a confirmé le diagnostic de MDS chez 84,6 % des cas (n = 22) dont 05 cas où le Medullogramme n'était pas concluant; une myélofibrose est présente dans 11,5 % (n = 03), une aplasie médullaire dans 04 cas où le medullogramme était en faveur de MDS.

BOM	Nombre de pts (n = 26) (37,1%)
Aplasie médullaire	04 (15,3%)
Diagnostic MDS	22 (84,6%)
Hypercellulaire	15
Hypocellulaire	11
Myélofibrose	03
Dysérythropoièse	17
Dysmegacaryopoièse	19
Dysgranulopoièse	07
Dysplasie multilignée	15

Tableau n° XIV : Représentatif de la BOM.

2.3.6 Résultats de la cytogénétique (Tableau n° XV, n° XVI)

L'étude cytogénétique par caryotype et FISH a concerné l'ensemble des patients (n = 70) sur un prélèvement médullaire systématique.

2.3.6.1 Répartition des anomalies cytogénétiques au caryotype (Tableau n° XV, Figure n°35)

- Dans notre étude, un échec du caryotype a été retrouvé dans 10% (n = 7) en raison :
 - d'un échec de culture, prélèvement pauvre et absence de pousse cellulaire dans 3% (n = 2).
 - d'un échec de caryotypage par défaut de denaturation dans 7% des cas (n = 05).
- Le caryotype a été obtenu et interprétable dans 90% des cas (n = 63).

2.3.6.1.1 Caryotype normale : sur 63 caryotypes, une absence d'anomalie est retrouvée dans 52% des cas (n = 33) (Figure n°35) (Image en Annexe 1).

2.3.6.1.2 Caryotype pathologique: sur 63 caryotypes, 48% des cas (n = 30) sont pathologiques ; Les anomalies objectivées sont : (Figure n°35) (Images en Annexe 1).

2.3.6.1.3 Le caryotype non contributif chez 07 pts, pour échec.

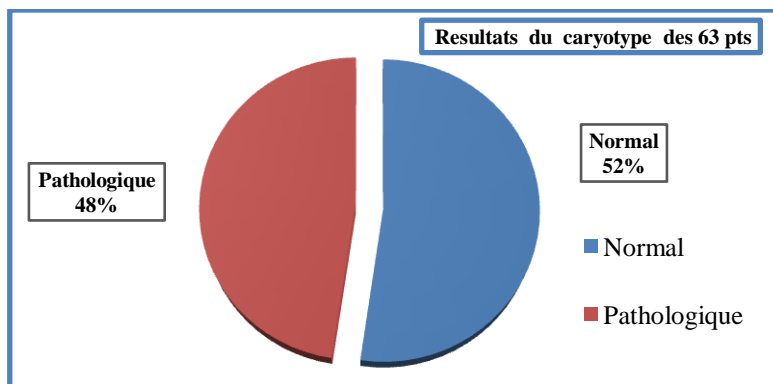


Figure n°35: Répartition selon les résultats du caryotype.

Les résultats du caryotype des 70 pts (Tableaux n° XVa, n° XVb, n° XVc)

N°	Nom	Prénom	Résultats caryotype
N° 1	Mou	Yamina	47, XX,+8[20]
N° 2	bou	Torkia	47, XX,+8[11]/46,XX[9]
N° 3	Zah	Mayouf	46, XY[20]
N° 4	Zen	Omar	47, XY, +8[4]/48XY, sl, +20[16]
N° 5	Yam	Zohra	46, XX [20]
N° 6	Sou	AEK	46,XY,del(20)(q 11)[14]/46,XY[13]
N° 7	Bec	M'hamed	46, XY [20]
N° 8	Mya	Rekia	44, XX,-7[3]/45, XX, del(17) (q22),-22[4]
N° 9	Tma	H'lima	43,XX,add5q35,-7,- 8,-12,del(17q),add22p11[21]/46, XX[2]
N° 10	Dje	Nabil	45,XY,del(7)(q32q34),-9,add(7q)[2]/47,XY,+8,del(7)(q32q34)[3]/46,XY,del(7q),add(7q),+8,-9[16]
N° 11	Mer	M'hamed	46,XY,del5(q23q33),t(3;6)(q23: p21),+20 ou /del3(q23),add(6)(p11)[12]/46,XY[8]
N° 12	Saa	Barkahoum	46, XX [20]
N° 13	Khen	Fatma	46, XX, del(5)(q13q33)[11]
N° 14	Zai	Zohra	45, XX,-7[22]
N° 15	Lal	Allaoua	46, XY [20]
N°16	Ben	Fettouma	46, XX, del(5)(q 13q33)[12]
N° 17	Rah	Houria	46,XX,dup1q,t(1;14)(q10;q10)[5]/46,XX[15]
N° 18	Men	Messaouda	45,X, -X,+1q,der(22)t(1;22)(q10;p11)[12]/45,X,+1q,add(12)(q24),del(13)(q13q21),del(17)(q11),der22t(1;22)(q10;q10)[4]/45,XX,-22[3]/46,XX[1]
N° 19	Reb	Tounes	46,XX[20]
N° 20	Ben	Zalikha	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 21	Rah	Khadira	46, XX [20]
N° 22	Tou	Khaidja	46, XX [20]
N° 23	Aba	Fatima	46, XX, del(5) (q13q33), t(2,11) (p21, q23) [16]
N° 24	Chi	Houria	46XX [20]

Tableau n° XV a : Résultats du caryotype.

N°	Nom	Prénom	Résultats caryotype
N° 25	Ben	Ahlem	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 26	Bou	Razika	46, XX [20]
N° 27	Ket	Djemia	46, XX [20]
N° 28	Bou	Amar	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 29	Bez	Redouane	46, XY [20]
N° 30	Bel	Allal	45X,-Y, t(8,21) (q22, q22) [10]/46, XY [10]
N° 31	Bou	Smail	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 32	Lor	Meriem	46 XX,del(5)(q13q33),-11,Chromosome minute [12]/46, XX [8]
N° 33	Ben	Fatma	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 34	Rou	Mimouna	46, XX[20]
N° 35	Bou	Yahia	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 36	Haf	Aicha	46, XX [20]
N° 37	Bou	Malika	46, XX [20]
N° 38	Akr	Redha	46,XY,del(12)p11p13)[8]/46,XY[12]
N° 39	All	khaled	46, XY, del(5)(q13q33)[19]/46,XY[5]
N° 40	Rab	Ameur	47,XY,+8,del(20)(q11),t(4,7)[9]/47,XY,+8,del(20)(q11)[2]/47,XY,+8[2] /46,XY[7]
N° 41	Sol	Mohamed	45, X,-Y [9]
N° 42	Bel	Rabea	46, XX [20]
N° 43	Mer	Benaissa	46, XY [20]
N° 44	Lez	M'barka	46, XX [20]
N° 45	Mou	Fatma	ECHEC DE CARYOTYPE
N° 46	Tay	Yamina	46, XX [20]
N° 47	Zeb	Souhila	46, XX [20]
N° 48	Zaa	Ahmed	46,XY,del(20)(q11)[18]/46,XY[2]
N° 49	Khe	Abdelkrim	46,XY,del(20)(q11)[15]/46,XY[5]

Tableau n° XV b : Résultats du caryotype .

N°	nom	Prénom	Résultats caryotype
N° 50	Dou	Aissa	46, XY [20]
N° 51	Sai	Naima	46, XX [20]
N° 52	Bou	Zahida	46, XX [20]
N° 53	Nou	Abdel baki	46, XY [20]
N° 54	Ach	Z'hor	46, XX [20]
N° 55	Bou	Seddek	46, XY [20]
N°56	Ber	Ahmed	46, XY [20]
N° 57	Afg	karima	44,X,-X,-5,-17,+mar[7]/46,XX[13]
N° 58	Ben	Zohra	46, XX, del(5)(q13q33)[17]/46,XX[3]
N° 59	Tag	fatma	46, XX [20]
N° 60	kou	Fettouma	46, XX [20]
N° 61	Mer	Messaouda	44, XX,del(5)(q13q33),del(7)(q22),-12,t(7;16)(q;p),-18,add18p,iso21q[22]
N° 62	Med	Bachira	46, XX [20]
N° 63	Chor	mohamed	46-48, XY,-5,del (5)(q13q33),-6,del(7)(q22),+8[7],+8+8[5],-13,add17(p11),+mar,+ring [18]/46,XY[2]
N° 64	Sai	Oumel kheir	46, XX [20]
N° 65	Hab	Mohamed	47, XY, +8, del(11) (q23)[16]/56 XY[4]
N° 66	Bou	Lounis	46,XY,-3,del (5q)(13q33), del(7)(q11), add11p (11),add12p(11),+13[15]/47XY,sl,+mar [4]/46,XY[1]
N° 67	Tal	Boutouchent	46, XY [20]
N° 68	Deb	kheira	46, XX [20]
N° 69	Dou	Ali	46,XY,del(11)(q23)[16]/46,XY[4]
N° 70	Bou	Batoul	46, XX, del(5)(q13q33)[18]/46,XX[2]

Tableau n° XV c : Résultats du caryotype .

II.3.6.2 Répartition des anomalies cytogénétiques en FISH (Tableaux n°XVIa, n° XVIb, n° XVIc)

- Nous avons ciblés les 04 anomalies fréquemment décrites (5q31.1, 7q22q31, 20q12 q13.12, 17p13 (p53).
- **L'Inv3 (q26.2) ou t (3, 3) ((q21;q26) :** Recherchée chez 24 patients avec des signes de dysmegacaryopoïèse et un excès de blastes.
- **Le réarrangement du MLL (11 q23) :** Recherché chez 11 cas d'anémies sidéroblastiques.
- Le chromosome 8(Centromère) a été ciblé chez les patients en échec de culture et caryotype en plus des 4 sondes.
- Aucun échec de réalisation ou d'interprétation de la FISH n'a été noté. Les anomalies retrouvées sont (Images en Annexe 4 au 6).

II.3.6.2.1 Aucune anomalie : aucune anomalie n'a été constatée chez 65,7% des cas (n = 46).

II.3.6.2.2 Anomalies récurrentes : Des anomalies récurrentes retrouvées chez 34,3% des cas (n = 24).

- **Les résultats de la FISH des 70 pts**

N°	Nom	Prénom	Résultats FISH
N° 1	Mou	Yamina	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2) (TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2 ,Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 2	Bou	Torkia	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 3	Zah	Mayouf	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 4	Zen	Omar	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2) ,20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del 11q23(MLLx2)
N° 5	Yam	Zohra	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2) ,20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del 11q23(MLLx2)
N° 6	Sou	AEK	del(20) (q11.2) (PTPRT-)
N° 7	Bec	M'hamed	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2) ,20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 8	Mya	Rekia	del(5)(q31.1)(ERG1-); del(7)(q22q31)(RELN-TES-).
N° 9	Tma	H'lima	del(5) (q31.1) (ERG1-); del(7)(q22q31)(RELN-TES-).
N° 10	Dje	Nabil	del(7) (q22q31) (RELN-TES-).
N° 11	Mer	M'hamed	del(5) (q31.1) (ERG1-); dup(20) (q11.2q13.1) (PTPRTx3); dup (3)(q26.2)(EVI1x3)
N° 12	Saa	Barkahou m	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 13	Khen	Fatma	del(5) (q31.1) (ERG1-)
N° 14	Zai	Zohra	del(7) (q22q31) (RELN-TES-).
N° 15	Lal	Allaoua	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N°16	Ben	Fettouma	del(5) (q31.1)(ERG1-)
N° 17	Rah	Houria	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 18	Men	Messaouda	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 19	Reb	Tounes	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 20	Ben	Zalikha	nucish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 21	Rah	Khadira	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 22	Tou	Khadidja	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 23	Aba	Fatima	del(5) (q31.1)(ERG1-)
N° 24	Chi	Houria	ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2) (TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)

Tableau n° XVIa : Résultats de la FISH .

- La formule cytogénétique suivante traduit une FISH normale sur métaphase :
« ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2), del 11q23(MLLx2), Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)»
- La formule cytogénétique suivante traduit une FISH normale sur noyaux interphasiques :
« nuc ish5q31q33(ERG1x2) ,7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) »

N°	Nom	Prénom	Résultats FISH
N° 25	Ben	Ahlem	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 26	Bou	Razika	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) , Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 27	Ket	Djemia	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 28	Bou	Amar	nuc ish del(20)(q11.2)(PTPRT-)
N° 29	Bez	Redouane	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 30	Bel	Allal	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2), Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 31	Bou	Smail	nucish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 32	Lor	Meriem	del(5)(q31.1)(ERG1-)
N° 33	Ben	Fatma	nuc ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 34	Rou	Mimouna	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 35	Bou	Yahia	nuc ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 36	Haf	Aicha	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 37	Bou	Malika	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 38	Akr	Redha	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) , Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 39	All	Khaled	del(5)(q31.1)(ERG1-)
N° 40	Rab	Ameur	del(20)(q11.2)(PTPRT-)
N° 41	Sol	Mohamed	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) , Inv(3)(q26.2)(EVI1x2)
N° 42	Bel	Rabea	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del11q23(MLLx2)
N° 43	Mer	Benaissa	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 44	Lez	M'barka	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del11q23(MLLx2)
N° 45	Mou	Fatma	nuc ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 46	Tay	Yamina	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 47	Zeb	Souhila	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 48	Zaa	Ahmed	del(20)(q11.2)(PTPRT-)
N° 49	Khe	Abdelkrim	del(20)(q11.2)(PTPRT-)

Tableau n° XVIIb : Résultats de la FISH (N = normale).

- La formule cytogénétique suivante traduit une FISH normale sur métaphase :
« ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) ,del11q23(MLLx2) ,Inv(3)(q26.2)(EVI1x2) »
- La formule cytogénétique suivante traduit une FISH normale sur noyaux interphasiques :
« nuc ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) »

N°	Nom	Prénom	Résultats FISH
N° 50	Dou	Aissa	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del 11q23(MLLx2)
N° 51	Sai	Naima	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del 11q23(MLLx2)
N° 52	Bou	Zahida	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),del 11q23(MLLx2)
N° 53	Nou	Abdelbaki	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),Inv(3)(q26.2)(EV11x2)
N° 54	Ach	Z'hor	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 55	Bou	Seddek	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),Inv(3)(q26.2)(EV11x2)
N°56	Ber	Ahmed	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),Inv(3)(q26.2)(EV11x2)
N° 57	Afg	Karima	del(5)(q 31.1)(ERG1-);del (17)(p13)(TP53-)
N° 58	Ben	Zohra	del(5)(q 31.1)(ERG1-)
N° 59	Tag	Fatma	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 60	Kou	Fettouma	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2),Inv(3)(q26.2)(EV11x2)
N° 61	Mer	Messaouda	del (5)(q 31.1) (ERG1-);del(7)(q22q31)(RELN-TES-).
N° 62	Med	Bachira	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 63	Chor	Mohamed	del (5)(q 31.1)(ERG1-);del (7)(q 22q31)(RELN-)
N° 64	Sai	Oumel kheir	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2)
N° 65	Hab	Mohamed	del (11)(q 23)(MLL -)
N° 66	Bou	Lounis	del 5q 31.1(ERG1-);del P(17)(p13)(TP53-)
N° 67	Tal	Boutouchent	del (5)(q 31.1))(ERG1-);del (17)(p13)(TP53-)
N° 68	Deb	Kheira	ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2), del 11q23(MLLx2)
N° 69	Dou	Ali	del (11)(q 23) (MLL -)
N° 70	Bou	Batoul	del (5)(q31.1)(ERG1-)

Tableau n° XVIc : Résultats de la FISH (N = normale).

- La formule cytogénétique suivante traduit une FISH normale sur métaphase:
« ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2);del 11q23(MLLx2),Inv(3)(q26.2)(EV11x2)»
- La formule cytogénétique suivante traduit une FISH normale sur noyaux interphasiques:
« nuc ish5q31q33(ERG1x2),7q22q31(RELNx2)(TESx2),20q11.2q13.1(PTPRTx2),17p13(TP53x2) »

II. 3.6.3 Cas particuliers des caryotypes complexes :

Sur 11 caryotypes complexes (anomalies ≥ 3), l'interprétation précise des anomalies a nécessité une technique complémentaire par analyse de peintures chromosomiques en FISH.

- **Les peintures chromosomiques par FISH (ishwcp) (Tableau n° XVII)**

Les peintures en FISH sont une autre technique de cytogénétique qui trouve sa place en cas de difficultés de reconnaître le matériel génétique avec remaniements complexes dans la lecture du caryotype ; indiquée chez 04 pts pour reconnaître le matériel génétique d'un marqueur

PTS	caryotype	Peinture (ish –wcp)
N°63	46-48,XY,-5,del 5q,-6,del7q,+8,+8+8,-13,add17p11,+mar,+ring	Peinture du 17 et 13 : les 02 mar colorés par la peinture du 13 46-48,XY,-5,del(5)(q.-),-6,del(7)(q.-),+8,+8+8,-13,add(17)(p11),+mar,+ring/ishmar(wcp 13+)
N°61	44,XX,del5q,del7q,-12,t(7;16)(q;p),-18,add18p,iso21q	Peinture du 7 et 16 et 18 confirme la t(7;16) avec add18p
N° 9	43,XX,add 5q 35,-7,-8,-12,del17q,add 22 p11	(Peinture du 8 : insertion (5;8))
N°57	45,X,-X,-5,-17,+mar	Peinture du X, 5 et 17 confirme la t(5;17)

Tableau n° XVII: Représentatif des résultats de la peinture chromosomique en FISH chez 04 pts.

II .3.6. 4 Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH (Tableau n°XVIII).

N°	Nom	Prénom	Résultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype + FISH
N° 1	Mou	Yamina	47,XX,+8[20]	N	Tri 8
N° 2	bou	Torkia	47,XX,+8[11]/46,XX[9]	N	Tri 8
N° 3	Zah	Mayouf	46XY[20]	N	N
N° 4	Zen	Omar	47XY,+8[4]/48XY,s1,+20[16]	N	Tri 8,+20
N° 5	Yam	Zohra	46,XX[20]	N	N
N° 6	Sou	AEK	46,XY,del(20)(q 11)[14]/46,XY[13]	del (20)(q11.2)	del 20q11 isolée
N° 7	Bec	M'hamed	46,XY[20]	N	N
N° 8	Mya	Rekia	44,XX,-7[3]/45,XX,del(17)(q22),-22[4]	del (5)(q31.1) . del (7)(q22q31)	del5q mono 7: Complexe = 4
N° 9	Tma	H'lima	43,XX,add5q35,-7,-8,-12,del(17q),add22p11[21]/46,XX[2].	del(5)(q31.1), del (7)(q22q31) ish dup5q (wcp)ins(5;8)	del5q mono 7: Complexe = 6
N° 10	Dje	Nabil	45,XY,del(7)(q32q34),9,add(7q)[2]/47XY,+8,del(7)(q32q34)[3]/46,XY,del(7q),add(7q),+8,-9[16]	del (7)qter	del7q : Complexe = 4
N° 11	Mer	M'hamed	46,XY,del5(q23q33),t(3;6)(q23;p21),+20 ou /del3(q23),add(6)(p11)[12]/46,XY[8]	del (5)(q31.1) .tri 20+ dup 3	del5q: Complexe = 3
N° 12	Saa	Barkahoum	46,XX[20]	N	N
N° 13	Khen	Fatma	46,XX,del(5)(q13q33)[11]	del(5)(q-31 .1)	del 5q isolée
N° 14	Zai	Zohra	45,XX,-7[22]	del(7)(q22q31)	Mono 7 isolée
N° 15	Lal	Allaoua	46,XY[20]	N	N
N°16	Ben	Fettouma	46,XX,del(5)(q 13q33)[12]	del (5)(q 31.1)	Del 5q isolée
N° 17	Rah	Houria	46,XX,dup1q,t(1;14)(q10;q10)[05]/46,XX[15]	N	dup1q, der14 t(1;14)(q10;q10)
N° 18	Men	Messaouda	45,X,-X,+1q,der(22)t(1;22)(q10;p11)[12]/45,-X,+1q,add(12)(q24),del(13)(q13q21),del(17)(q11),der22t(1;22)(q10;q10)[4]/45,XX,-22[3]/46,XX[1]	N Sachant que la 17q est non ciblée par FISH	Complexe = 7
N° 19	Reb	Tounes	46,XX[20]	N	N
N° 20	Ben	Zalikha	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 21	Rah	Khadira	46,XX[20]	N	N
N° 22	Tou	Khadidja	46,XX[20]	N	N
N° 23	Aba	Fatima	46,XX,del(5)(q13q33),t(2,11)(p21;q23)[16]	del(5)(q 31.1)	del5q,t(2;11)(p21;q23)
N° 24	chi	Houria	46,XX[20]	N	N

Tableau n° XVIII a : Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH .

N°	Nom	Prénom	Résultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype +FISH
N°25	Ben	Ahlem	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 26	Bou	Razika	46,XX[20]	N	N
N° 27	Ket	Djemia	46,XX[20]	N	N
N° 28	Bou	Amar	ECHEC DE CARYOTYPE	del (20) (q 11.2)	del 20 q isolée en FISH
N° 29	Bez	Redouane	46,XY[20]	N	N
N° 30	Bel	Allal	45X,-Y,t(8;21)(q22,q22)[10]/46,XY[10]	N	t(8;21)(q22;q22), -Y
N° 31	Bou	Smail	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N
N° 32	Lor	Meriem	46 XX , del(5)(q13q33) , -11 , Chromosome minute [12]/46,XX [8]	Del(5)(q31.1)	del 5q complexe = 3
N° 33	Ben	Fatma	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 34	Rou	Mimouna	46,XX[20]	N	N
N° 35	Bou	Yahia	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 36	Haf	Aicha	46,XX[20]	N	N
N° 37	Bou	Malika	46,XX[20]	N	N
N° 38	Akr	Redha	46,XY,del(12)p11p13[8]/46,XY[12]	N	del 12 p isolée
N° 39	All	khaled	46,XY,del(5)(q13q33)[19]/46,XY[5]	del (5)(q31.1)	del 5q isolée
N° 40	Rab	Ameur	47,XY,+8,del(20)(q11),t(4;7)(09)/47XY,+8,del(20)(q11)[2]/47,+8[02]/46,XY[7]	del(20)(q11.2)	del 20q11, +8,t(4;7)
N° 41	Sol	Mohamed	45,X,-Y[9]	N	mono Y
N° 42	Bel	Rabea	46,XX[20]	N	N
N° 43	Mer	Benaissa	46,XY[20]	N	N
N° 44	Lez	M'barka	46,XX[20]	N	N
N° 45	Mou	Fatma	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 46	Tay	Yamina	46,XX[20]	N	N
N° 47	Zeb	Souhila	46,XX[20]	N	N
N° 48	Zaa	Ahmed	46,XY,del(20)(q11)[18]/46,XY[2]	del (20)(q 11.2)	del 20q isolée
N° 49	Khe	Abdelkrim	46,XY,del(20q11)[15]/46,XY[5]	del (20)(q 11.2)	del 20q isolée

Tableau n ° XVIIIb : Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH.

N°	Nom	Prénom	Résultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype + FISH
N° 50	Dou	Aissa	46,XY[20]	N	N
N° 51	Sai	Naima	46,XX[20]	N	N
N° 52	Bou	Zahida	46,XX[20]	N	N
N° 53	Nou	Abdel baki	46,XY[20]	N	N
N° 54	Ach	Z'hor	46,XX[20]	N	N
N° 55	Bou	Seddek	46,XY[20]	N	N
N°56	Ber	Ahmed	46,XY[20]	N	N
N° 57	Afg	Karima	44,X,-X,-5,-17,+mar[7M]/46,XX[13]	del (5)(q 31.1),del P53(17p13)ish mar (wcp)t(5;17)(7)	mono 5: Complexe = 3
N° 58	Ben	Zohra	46,XX,del(5)(q 13q33)[17]/46,XX[3]	del (5)(q 31.1)	del 5q isolée
N° 59	Tag	Fatma	46,XX[20]	N	N
N° 60	kou	Fettouma	46,XX[20]	N	N
N° 61	Mer	Messaouda	44, XX,del(5)(q13q33),del(7)(q22),-12,t(7;16)(q;p),-18, add18p,iso21q[22]	del (5)(q 31.1), del (7)(q22q31)	del5q + del 7q Complexe = 7
N° 62	Med	Bachira	46,XX[20]	N	N
N° 63	Chor	Mohamed	46-48,XY,5,del(5)(q13q33),6,del(7)(q22), +8[7],+8+8[5],13,add17(p11),+mar,+ring[18]/46,XY[2]	del (5)(q 31.1), del(7)(q22q31) ish mar(wcp13+)[18]	del5q/-5 + del 7q: Complexe = 10
N° 64	Sai	Oumel kheir	46,XX[20]	N	N
N° 65	Hab	Mohamed	47,XY,+8,del(11)(q23)[16]/56, XY[4]	del (11)(q 23)	del(11)(q23), tri8
N° 66	Bou	Lounis	46,XY,-3,del(5q)(13q33),del(7)(q11), add11p (11), add12p(11), +13[15] /47XY,sl,+mar [04]/46,XY[1]	del (5)(q 31.1), del (17)(p13)(p53)	del5q + del 7q : Complexe = 7
N° 67	Tal	Boutouchent	46,XY[20]	del (5)(q 31.1), del (17)(p13)(p53)	del5q+del17q13 en FISH
N° 68	Deb	kheira	46,XX[20]	N	N
N° 69	Dou	Ali	46,XY,del(11)(q23)[16]/46,XY[4]	del (11)(q 23)	del(11)(q23) isolée
N° 70	Bou	Batoul	46,XX,del(5)(q13q33)[18]/46, XX[2]	del (5)(q31.1)	del 5q isolée

Tableau n° XVIIIc : Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH.

➤ Les types d'anomalies retrouvées au caryotype + FISH isolées ou associées sont:

(Tableau n° XVI)

- Délétions des bras longs des chromosomes les plus fréquemment retrouvées sont le :
5, 7,20, et moins fréquemment les chromosomes 11, 3 et 17
- Délétion des bras courts des chromosomes 17, 12
- Trisomie 8, 20
- Monosomie : X, Y, 3, 8, 11, 12,13, 16, 17, 18 et 22
- Translocations récurrentes et non récurrentes
- Marqueurs
- Ring et chromosomes minutes.

- La FISH a confirmé toutes les anomalies ciblées , retrouvées au caryotype et a retrouvé une anomalie supplémentaire cryptique type del(5)(q31.1) non retrouvée dans un caryotype complexe, une anomalie double type (del(5)(q31.2) et del(17)(p13) dans un caryotype normal et une del 20q chez 1 patient en échec de caryotype.
- Le nombre d’anomalies objectivées par rapport à l’ensemble des patients analysés (n = 63) (Tableau n °XIX, Figure n°36) .

Anomalies	Nombres de pts n = 63	%
Anomalies Isolées	14	22 ,2
Anomalies Associées	17	27
- 02 anomalies	06	35,2
- 3 anomalies	04	23,5
- 04 anomalies	02	11,7%
- 06 anomalies	01	05,8
- 07 anomalies	03	17,6%
- 10 anomalies	01	05,8

Tableau n °XIX: Recapulatif des anomalies au caryotype et FISH selon le nombre d’anomalies.

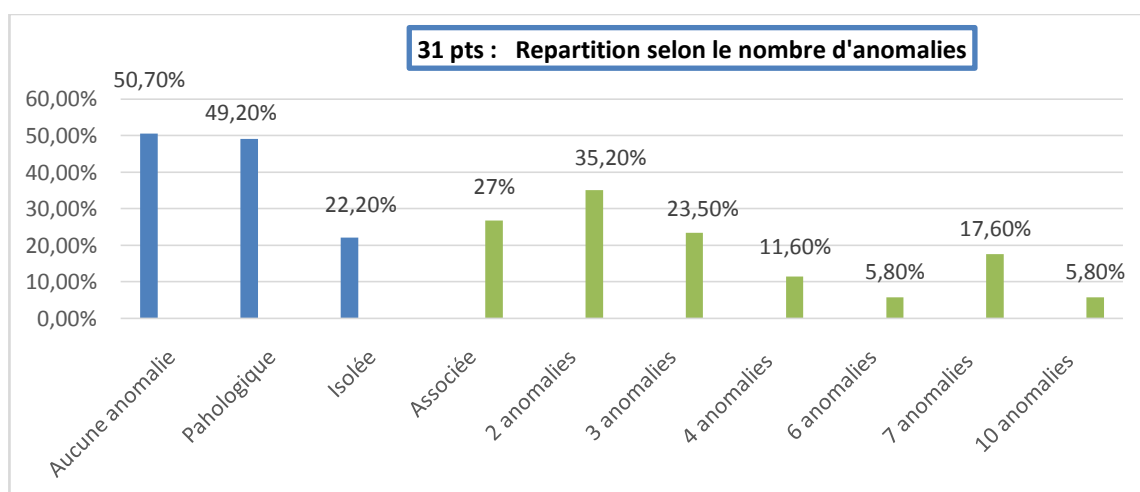


Figure n °36: Répartition selon le nombre d’anomalies

2.3.6.4.1 Recapulatif des différentes anomalies cytogénétiques en Caryotype et FISH

Anomalies au caryotype	Nbres de pts /%	Isolées Nbre /%	Associées Nbre /%	02Anomalies Nbre /%	Complexes = 3 Nbre /%	Complexes plus de 3 Nbre /%
del(5)(q13q33)	14(22,2)	5(8)	9(14,2)	2 (3 ,1)	2(3,1)	5(6,3)
-5	02(3,1)		02(3,1)		01 (1,5)	01(1,5)
del (7)(q22)	04(6,3)		04(6 ,3)			04(6,3)
-7	03(4,7)	01(1,5)	02(3,1)			02(3,1)
del (20)(q11)	04(6,3)	03(4,7)	01(1,5)		01(1,5)	
+20	02(3,1)		02(3,1)	01(1,5)	01(1,5)	
del (11)(q23)	02(3,1)	01(1,5)	01(1,5)	01(1,5)		
+8	7(11,1)	2(3,1)	05(8)	02(3 ,1)	01(1,5)	02(3,1)
+8+8	01(1,5)		01(1,5%)			01(1,5)
-8	01(1,5)		01(1,5%)			01(1,5)
del(12)(p11p13)	01(1,5)	01(1,5)				
-12	01(1,5)		01(1,5%)			01(1,5)
del 17 p 13(p53)	01(1,5)		01(1,5)	01(1,5)		
del 17 p / der 17(5;17)(q ;p)	01(1,5)		01(1,5)		01(1,5)	
del 17 q(22)	02(3)		02(3)			02(3)
del(3)(q23)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-Y	02(3,1)	01(1,5)	01(1,5)	01(1,5)		
-X	02(3,1)		02(3,1)	01(1,5)		01(1,5)
-3	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-6	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-9	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-11	01(1,5)		01(1,5)		01(1,5)	
-13	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
+13	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-16	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-18	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
-22	02(3)		02(3%)			01(1,5)
t(2;11)(p21,q23)	01(1,5)		01(1,5)	01(1,5)		
t(1,14)(q10 ;q10)	01(1,5)		01(1,5)	01(1,5)		
t(8 ;21)(q22;q22)	01(1,5)		01(1,5)	01(1,5)		
der22 t (1;22)(q10 ;p11)	01(1,5)		01(1,5)	01(1,5)		
t(4,7)(q28;p12)	01(1,5)		01(1,5)		01(1,5)	
dup 1q	02(3)		01(3)	01(1,5)		01(1,5)
add (6)(p11)	01(1,5)		01(1,5)		01(1,5)	
add(7q)0	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
add 11p (11)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
add 12 p (11)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
add(12)(q24)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
del(13)(q13q21)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)

Tableau n° XX a : Recapulatif des différentes anomalies cytogénétiques au caryotype et FISH (31pts).

Recapulatif des différentes anomalies cytogénétiques en Caryotype et FISH

Anomalies au caryotype	Nbres de pts / %	Isolées Nbre / %	Associées % Nbre/%	02 Anomalies Nbre / %	Complexes = 3 Nbre / %	Complexes plus de 3 Nbre / %
Add 17p(11)ou iso17	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
add 18p (11)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
add 22 p 11	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
iso 21q	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
ish mar(wcp 13+)	01(1,5)		01(1,5)			01(1,5)
Mar	02(2)		02(3)			02(3)
add5q(wcp8p23 p11 ::5q11q23 :: 8q12q26	01(1,5)		01(1,5)		01(1,5)	
Ring	02(3)		02(3)			02(3)
Chromosome minute	01(1,5)		01(1,5)		01(1,5)	

Tableau n° XX b : Recapulatif des différentes anomalies cytogénétiques au caryotype et FISH (31pts) .

2.3.6. 4. 2 Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH selon les classifications cytogénétiques (Tableau n °XXI, XXII, VXIII, XXIV).

- Tableau recapitulatif des patients avec résultats caryotype + FISH

N°	Nom	Prénom	Résultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype + FISH
N° 3	Zah	Mayouf	46,XY[20]	N	N (normale)
N° 5	Yam	Zohra	46,XX[20]	N	N
N° 7	Bec	M'hamed	46,XY[20]	N	N
N° 12	Saa	Barkahoum	46,XX[20]	N	N
N° 15	Lal	Allaoua	46,XY[20] 46,XX[20]	N	N
N° 19	Reb	Tounes	46,XX[20]	N	N
N° 21	Rah	Khadira	46,XX[20]	N	N
N° 22	Tou	Khadidja	46,XX[20]	N	N
N° 24	chi	houria	46,XX[20]	N	N
N° 26	Bou	Razika	46,XX[20]	N	N
N° 27	Ket	Djemia	46,XX[20]	N	N
N° 29	Bez	Redouane	46,XY[20] 46,XX[20]	N	N
N° 34	Rou	Mimouna	46,XX[20]	N	N
N° 36	Haf	Aicha	46,XX[20]	N	N
N° 37	Bou	Malika	46,XX[20]	N	N
N° 42	Bel	Rabea	46,XX[20]	N	N
N° 43	Mer	Benaissa	46,XY[20] 46,XX[20]	N	N
N° 44	Lez	M'barka	46,XX[20]	N	N
N° 46	Tay	Yamina	46,XX[20]	N	N
N° 47	Zeb	Souhila	46,XX[20]	N	N
N° 50	Dou	Aissa	46,XY[20] 46,XX[20]	N	N
N° 51	Sai	Naima	46,XX[20]	N	N
N° 52	Bou	Zahida	46,XX[20]	N	N
N° 53	Nou	Abdel baki	46,XY[20]	N	N
N° 54	Ach	Z'hor	46,XX[20]	N	N
N°55	Bou	Seddek	46,XY[20]	N	N
N° 56	Ber	Ahmed	46,XY[20] 46,XX[20]	N	N
N° 59	Tag	Fatma	46,XX[20]	N	N
N° 60	kou	Fettouma	46,XX[20]	N	N
N° 62	Med	Bachira	46,XX[20]	N	N
N° 64	Sai	Oumel kheir	46,XX[20]	N	N
N° 68	Deb	Kheira	4,XX[20]	N	N

Tableau n° XXI : Patients avec Caryotype et FISH normaux de pronostic favorable.

N°	Nom	Prénom	Resultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype + FISH
N° 69	Dou	Ali	46,XY,del(11)(q23)[16]/46XY[4]	del (11)(q 23)	del 11q23 isolée
N° 41	Sol	Mohamed	45, X,-Y [9]	N	- Y
N° 13	Khen	Fatma	46, XX,del(5)(q13q33)[11]	Del (5)(q-31 .1)	Del 5q isolée
N° 11	Ben	Fettouma	46, XX,del(5)(q13q33)[12]	Del (5)(q 31.1)	Del 5q isolée
N° 39	All	khaled	46, XY,del(5)(q13q33)[19]/46,XY[5]	del(5)(q31.1)	del 5q isolée
N° 58	Ben	Zohra	46, XX,del(5)(q13q33)[17]/46,XX[3]	del (5)(q 31.1)	del 5q isolée
N° 70	Bou	Batoul	46,XX,del(5)(q13q33)[18]/46, XX[2]	del (5)(q31.1)	del 5q isolée
23	Abaz	Fatma	46, XX,del(5)(q13q33),t(2,11)(p21,q23)[16]	del(5)(q 31.1)	del5q + t(2;11)(p21;q23)
N° 6	Sou	AEK	46,XY,del(20)(q11)[14]/46,XY[13]	del (20)(q11.2)	del20 q11 isolée
N° 48	Zaa	Ahmed	46,XY,del(20)(q11)[18]/46,XY[2]	del (20)(q11.2)	del 20q 11 isolée
N° 49	Khe	Abdelkrim	46,XY,del(20q11)[15]/46,XY[5]	del 20q (11.2)	del 20q11 isolée
N° 38	Akr	Redha	46,XY,del(12)(p11p13)[8]/46,XY[12]	N	del 12 p isolée

Tableau n° XXII: Patients avec anomalies de bon pronostic ou favorable : del 5q isolée, del 20 q isolée, -Y, Intermédiaire pour la del 11q isolée, del 12 p isolée, del 5q double.

N°	Nom	Prénom	Resultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype + FISH
N° 67	Tal	Boutouchent	46,XY[20]	del5(q)(31.1),del (17)(p13)	del 5q 31.1+del P53 (17p13)
N° 30	Bel	Allal	45,X,-Y,t(8,21)(q22,q22)[10M]/46,XY[10]	N	t(8;21)(q22;q22), -Y
N° 17	Rah	Houria	46,XX,dup1q,t(1;14)(q10;q10) [5]/46,XX[15]	N	dup1q, der 14 t(1;14)(q10;q10)
N° 1	Mou	Yamina	47,XX,+8[20]	N	Tri 8
N° 2	bou	Torkia	47,XX,+8[11]/46,XX[9]	N	Tri 8
N° 65	Hab	Mohamed	47,X,+8,del(11)(q23)[16]/56, XY[4]	del(11)(q 23)	del 11q23, + tri8
N° 4	Zen	Omar	47,XY,+8[4]/48XY,sl,+20 [4]	N	Tri 8, +20

Tableau n° XXIII : Patients avec anomalie du 8 isolée et associée à 2 et autres anomalies doubles de pronostic Intermédiaire.

N°	Nom	Prénom	Résultats Caryotype	Résultats FISH	Résultat Caryotype + FISH
N° 14	Zai	Zohra	45,XX,-(7)[22]	del (7)(q22q31)	Mono 7 isolée
N° 11	Mer	M'hamed	46,XY,del5(q23q33),t(3;6)(q23; p21),+20 ou /del3(q23),add (6)(p11)[12]/46,XY[8]	del (5)(q31.1) (30%) ,Tri 20+ dup 3	del5q: Complexe = 3
N° 32	Lor	Meriem	46,XX,del(5)(q13q33),-11,Chromosome minute[12] /46, XX[8]	del (5)(q31.1) (47%)	del 5q complexe = 3
N° 57	Afg	Karima	44, X,-X,-5,-17,+mar [7]/46 XX[13]	del (5)(q 31.1)+del P53 (17)(p13) ish mar(wcp t(5;17)(7)	mono 5: Complexe = 3
N° 40	Rab	Ameur	47,XY,+8,del(20)(q11),t(4,7)[09]/47,XY,+8,del(20)(q 11)[2]/47,XY,+8[02]/46,XY[7]	del(20) (q11.2)	del(20 q11, +8,t(4;7) complexe = 3
N° 8	Mya	Rekia	44, XX,-7[3]/45,XX, del(17)(q22),-22[4]	del(5)(q31.1),del (7)(q22q31)	del 5q + mono7: Complexe = 4
N° 66	Bou	Lounis	46,XY,-3,del(5q)(13q33),del(7)(q11),add11p(11),add 12p(11) ,+13[15]/47XY,s1,+mar[04]/46 ,XY [1]	del(5)(q 31.1)+del P53 (17)(p13)	del5q + del 7q : Complexe = 7
N° 18	Men	Messaou da	45,X,-X,+1q,der(22)t(1;22)(q10;p11)[12]/45,-X,+1q,add (12)(q24),del(13)(q13q21), del(17)(q11),der 22 t(1;22)(q10;q10)[4]/45,XX,-22[3]/46,XX[1]	N	Complexe = 7
N° 61	Mer	Messaou da	44XX,del(5)(q13q33),del(7)(q22),-12,t(7;16)(q?p?)-18,add18p,iso21q[22]	del(5)(q31.1),del (7)(q22q31)	del5q + del 7q Complexe = 7
N° 9	Tma	H'lima	43,XX, add5q35,-7,-8,-12,del(17)(q) ,add 22 p11[21] / 46,XX[2]	del(5)(q31.1),del (7)(q22q31) ish add5q(wcp ins(5;8)	del5q mono7: Complexe = 6
N° 63	Chor	Mohamed	46-48,XY,-5,del(5)(q13q33),-6,del(7)(q22),+8[7], +8+8[5],-13,add17)(p11),+mar,+ring [18]/46,XY[2]	del (5)(q 31.1),del (7)(q22q31) ish mar(wcp13+)[18]	del5q/-5 + del 7q: Complexe = 10
N° 10	Dje	Nabil	45,XY,del(7)(q32q34),-9,add(7q)[2]/47,XY,+8,del (7)(q32q34)[3]/46,XY,del(7)(q),add(7q),+8,- 9[16]	del (7)(q22q31)	del7q : Complexe = 4

Tableau n° XXIV : Patients avec anomalies du 7 (-7 isolée, del 7q complexe de 03 anomalies), autres anomalies complexe de 3 et plus de 03 anomalies de mauvais pronostic en (IPSS), en (IPSS –R) mauvais (- 7, del 7q complexe de 3, complexe de 03 en d'hors du 7) et très mauvais pour les plus de 03 anomalies.

N°		Prénom	Résultats Caryotype	Résultats FISH	Résultats Caryotype + FISH
N° 28	Bou	Amar	ECHEC DE CULTURE	del(20)(q 11.2)	del 20 q isolée en FISH
N° 20	Ben	Zalikhha	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 25	Ben	Ahlem	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 33	Ben	Fatma	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 35	Bou	Yahia	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
N° 45	Mou	Fatma	ECHEC DE CULTURE	N	N en FISH
N° 31	Bou	Smail	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH

Tableau n° XXV: 07 Pts avec échec de culture et caryotype, dont 06, aucune anomalie ciblée en FISH et une del 20 q isolée.

2.3.6.4.2.1 Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sans anomalies cytogénétiques (caryotype et FISH normal) (Image Annexe 1):

Caryotype et FISH normales	Caractéristiques
Age moyen Sex ratio	- 60,5 ans (26 - 90) - 0,4 ; 23 F/10H
Hb moyenne PNN en moyenne Plaq en moyenne Blastes périphériques Nombre de cytopénie Medullogramme Blastes médullaires Coloration de perls	- 08,1g/dl (2,9 - 14,7) - 337/ μ l (60 - 8366) - 158175/ μ l (5000 - 355000) - 9% (06 -14%) pour 03 AREB2 ; 1 à 3% pour 04 AREB1, 0% pour le reste. - 01 cytopénie = 19 pts (57,5%) ; 02 cytopénies = 07 pts (21,2%) 03 cytopénies = 07 pts (21,2%) - Dyserythropoïèse = 28 pts (84,8%) ; Dysgranulopoïèse = 03 pts (09%) ; Dysmegacaryopoïèse = 22 pts (66,6%) ; Multilignée = 20 pts (60,6%) - 4% (0 - 16) - RS < 5% = 20 pts (60, 6%), RS \geq 5% < 15% = 05 pts (15, 1%) RS > 15% = 08 pts (24, 2%).
FAB OMS	- 11AR (33,3%), 07 ASI (21,2%), 09 AREB (27,2%) - OMS 2008: 14 CRDU (42,4%), 08AR (24,2%), 05TR (15,1%), 01 NR, 05 ARSC (15,1%), 04 CRDM (12%), 01CRDMSC (3%), 04 AREB1 (12,1%), 05 AREB2 (15,1%)
Devenir Survie globale (SG) SSP	- 4 progressions en LAM (12,1%), 11décédés (33,3%) dont 03 en progression, 08 par comorbidités (24,2%) - 23vivants (69,6%) stables sous traitement (ASE, transfusions sanguines) - 20,8 mois - 20,5 mois

Tableau n ° XXVI : Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sans anomalies cytogénétiques .

2.3.6.4.2.2 Les Différentes anomalies cytogénétiques selon la valeur pronostique cytogénétique : chez les 31 pts (49,2%) :

II .3.6.4.2.2.1 Anomalies de bon pronostic: dans 12 cas (19,4%) (Tableau XXII, XXVII) ; (Figure 37) (Images en Annexe 1,2, 4 ,6).

Anomalies de bon pronostic	Nombres de pts = 12 (19,04%)
del(5)(q13q33)	05 (08%)
del(20)(q11.2)	03 (04,7%)
del(11)(q23)	01 (1,5%)
del(12)(p11p13)	01 (1,5%)
(-Y)	01 (1,5%)
del(5)(q13q33),t(2 ;11)(p21,q23)	01 (1,5%)

Tableau n ° XXVII : Types d'anomalies isolées et additionnelles en caryotype et FISH de bon pronostic.

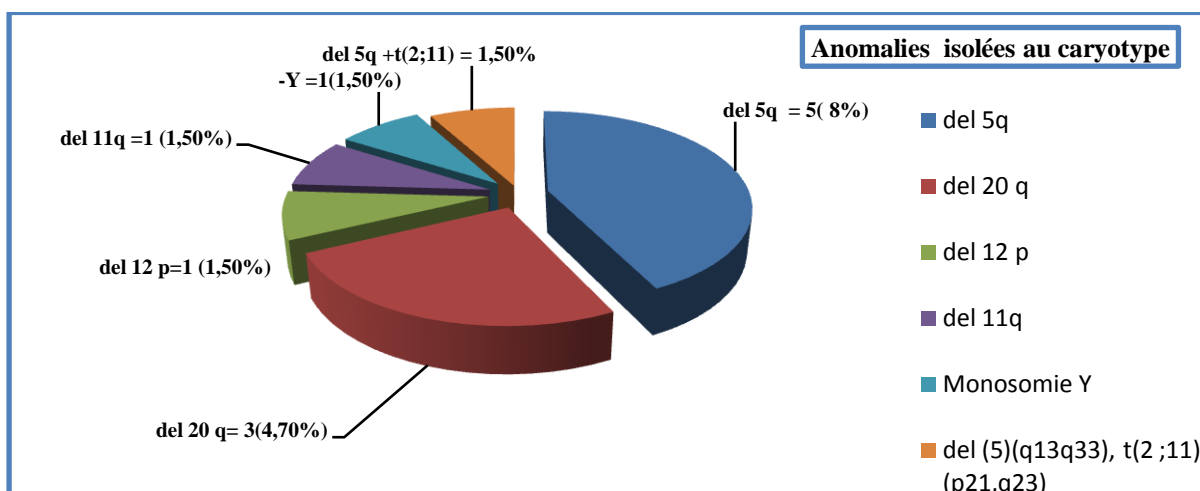


Figure n°37 : Répartition selon les types d'anomalies de bon pronostic.

- Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de bon pronostic avec une particularité : (Images en Annexe n° 1,2 ,6)

- Isolée type :

del(5) (q13q33) isolée : 5cas (8%)	Caractéristiques
Age moyen	- 69,4 ans (6 - 74)
Sex ratio	- 01H /4F.
Hb moyenne	- 07g/dl (5 - 08,4)
VGM	- 106 fl (93 - 123)
PNN en moyenne	- 2520/ μ l (1080 - 4630)
Plaq en moyenne	- 151833/ μ l (106000 - 231000)
Blastes périphériques	- 3% et 13% = 02 pts
Nombre de cytopénie	- 1cytopénie = 03 pts, 02 cytopénies = 02 pts.
Medullogramme	- Dyserythropoïèse = 05 pts ; Dysgranulopoïèse = 02 pts. Dysmegacaryopoïèse = 05 pts (noyaux uniques monolobés typiques 5q)
Blastes médullaires	- < 5 % = 02 pts , \geq 05% = 03 pts
Coloration de perls	- RS < 5% = 03 pts, RS \geq 5% < 15% = 02 pts
FAB	- 02AR (40%), 03AREB (60%).
OMS	- 02 SMD5q- (40%), 02 AREB1 (40%), 01 AREB2 (20%).
Devenir	- 02 décédés après transformation (40%), 03(60%) vivants en RC après lénalidomide
SG	- 19,6mois
SSP	- 16,4 mois

Tableau n ° XXVIII a: Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de bon pronostic.

del (20) (q11) isolée retrouvée dans 03 cas (4,7%)	Caractéristiques
OMS	- 01 ARSC et 02 AREB1 dont une elliptocytose acquise confirmée par l'enquête familiale négative.
Devenir	- 02 vivants (SG = 21, 41mois) ; 01 décédé (SG = 02 mois)
Y isolée : retrouvée dans 01 cas (1,5%)	Caractéristiques
FAB	- AREB
OMS	- AREB2
del(12)(p11p13) isolée :retrouvée dans 01 cas (1,5%).	
FAB	- AREB
OMS	AREB2
Devenir	- Décédé après transformation, SG = 10 mois
Additionnelle de bon pronostic : del (5)(q13q33), t(2 ;11) (p21,q23) : 1 cas	Caractéristiques
Age	- 85 ans
Sexe	- F
Hb	- 06,2g/dl
VGM	- 117 fl
PNN	- 3560/μl
Plaq	- 389000/μl
Blastes périphériques	- 3%
Medullogramme	- Dysmegacaryopoïèse : micromegacaryocyte + hypolobés
Blastes médullaires	- 12%
FAB	- AREB
OMS	- AREB2
Devenir	- Vivante sous-programme transfusionnel

Tableau n° XXVIII b : Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de bon pronostic

2.3.6.4.2.2 Une anomalie de pronostic intermédiaire : retrouvée dans 7 cas (11%)

(Tableau n° XXIII, XXIX ; Figure n°38)(Images en Annexe 2, 5)

Anomalies de pronostic intermédiaire	Nombres de pts = 7 (11%)
Tri 8	02 (3%)
del(5) (q31.2), del 17 p13	01 (1,5%)
Tri 8, del(11)(q23)	01 (1,5%)
Tri 8, Tri 20	01 (1,5%)
dup1q, der(14) t(1,14)(q10 ;q10)	01 (1,5%)
-Y, t (8 ; 21) (q22 ; q22)	01 (1,5%)

Tableau n°XXIX : Types d'anomalies en caryotype et FISH de pronostic intermédiaire.

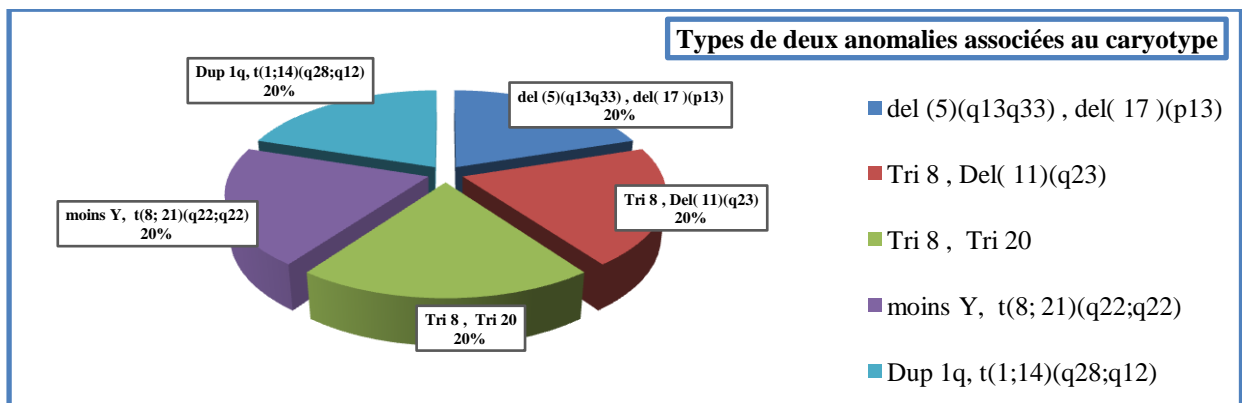


Figure n° 38 : Type de deux anomalies associées de pronostic intermédiaire.

- **Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de pronostic intermédiaire. (Images en Annexe (2, 5))**

Isolée de pronostic intermédiaire dans 02 cas (3%) : Tri 8	Caractéristiques
FAB	- 01 AR (50%), 01AREB (50%)
OMS	- 01CRDM, 01 AREB2
Devenir	- Une décédée après transformation, - SG = 04 mois - 01 vivante , SG = 42 mois.
Additionnelle de pronostic intermédiaire dans 05 cas (8%) :	
FAB	- 1 AR, 2ASI, 02 AREB
OMS	- 02ARSC, 1CRDM, 01AREB1 et 1AREB2
Devenir	- 02 Vivants : SG = 36 mois - 03 décédés SG en moyenne = 02 mois
del (5)(q31.2), del 17 p13 :01 pt avec une particularité cytologique	
Age	- 70 ans
Sexe	- M
Blastes périphériques Medullogramme	- 3% - Dysplasie multilignée avec dysgranulopoïse typique : vacuolisation
Blastes médullaires	- > 5%
FAB et OMS	- AREB1
Devenir	- Décédé, SG = 06 mois

Tableau n°XXX: Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de pronostic intermédiaire.

2.3.6.4.2.2.3 Anomalies de mauvais pronostic : retrouvée dans 5 cas (8%) (Tableau n°XXIV, XXXIA ; Figure n°39)(Images en Annexe1, 3, 4,6).

Anomalies de mauvais pronostic (isolée et complexe)	Nombres de pts = 5 (8%)
-7	01 (1,5%)
del(5)(q23.33),t(3;6)(q23; p11), + 20 ou del(3)(q23,add(6)(p11)	01 (1,5%)
del(5)(q13.q33) , -11 , Chromosome minute	01 (1,5%)
X,-5, der 17 t(5;17)(q13 ; q11.2)	01 (1,5%)
8, del(20)(q11),t(4,7)(q28 ; p12)	01 (1,5%)

Tableau n° XXXI : Types d'anomalies en caryotype et FISH de mauvais pronostic.

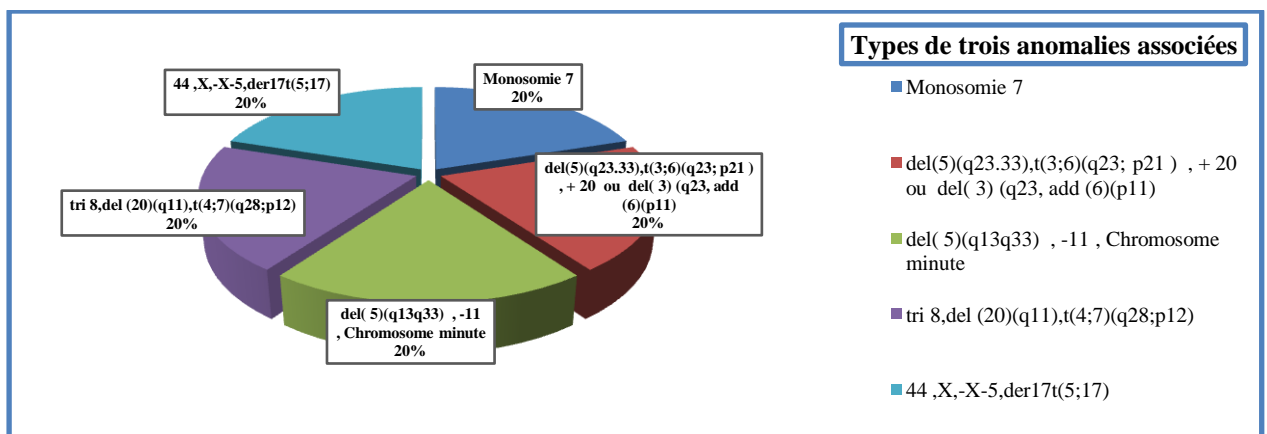


Figure n°39 : Représentatif des anomalies de mauvais pronostic isolé et complexe.

▪ **Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de mauvais pronostic.**

Isolée de mauvais pronostic dans 01 cas (1,5%) : (-7)	Caractéristiques
Age	- 27 ans
Sexe	- F
Hb	- 06,7g/dl
PNN	- 670/μl
Plaq	- 65000/μl.
Blastes périphériques	- 7%.
Medullogramme	- Dysplasie multilignée
Blastes médullaires	- 9%
FAB	- AREB
OMS	- AREB2.
Devenir	- Gréffée Vivante
	- SG = 30 mois

Tableau n°XXXII a: Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de mauvais pronostic.

De mauvais pronostic : complexe de 03 anomalies Incluant le chromosome 5 dans 03 cas (4,7%).	Caractéristiques
Age Sexe	- 40, 69 et 72ans - 01H /02F
Hb VGM PNN Pla Blastes périphériques Medullogramme Blastes médullaires	- 05,4 et 07,5 g/dl - VGM = 118, 88 - 891, 1600, 1720/ μ l - 267000, 71000 et 5100 / μ l - 1% et 11% - Dysplasie multilignée surtout la dysmegacaryopoïèse monolobés (2 cas)
FAB OMS	- 03 AREB - 02 AREB1 et 1AREB2
Devenir	- 02 décédés, 01 par IRA (SG = 25 mois), 01 par transformation et infection pulmonaire, SG = 18 mois - 01 greffée vivante SG = 14 mois
Complexe Incluant le chromosome 8 dans 01 cas (1,5%).	
Age Sexe	- 63 ans - M
Hb PNN Plq Medullogramme Blastes médullaires	- 05,7g/dl - 1400/ μ l - 82000/ μ l - Dysplasie multilignée. - 10%
FAB OMS	- AREB - AREB2
Devenir	- Vivant, SG = 26 mois

Tableau n° XXXII b : Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de mauvais pronostic.

2.3.6.4.2.2.4 Anomalies de très mauvais pronostic : retrouvée dans 7cas (11%)

(Tableau n° XXIV, XXXIII); Figure n° 40) (Images en Annexe n°4)

Anomalies de très mauvais pronostic (complexe > 3)	Nombres de pts 7 (11%)
del(5)(q13q33) ,-7, del(17)(q22) ,-22	01(1,5%)
del(5)(q35), -7,- 8,-12,add22 p 11	01(1,5%)
del(5)(q13q33),del(7)(q22),-12,t(7;16)(q?p?),18,add18p,iso21q	01(1,5%)
-3, del(5)(q13q33), del(7)(q22q31) , add11p (11),add12 p (11) , +13, Ring	01(1,5%)
del(5)(q13q33), -5,-6,del(7)(q22q31)) ,+8, +8+8,-1,add(17)(p11),+mar , +ring	01(1,5%)
Del17 q, add (7q), + 8,-9	01(1,5%)
-X,+1q,der(22)t(1;22)(q10;p11)/-X,+1q,add(12)(q24), del (13)(q13q21), del(17)(q11) / -22	01(1,5%)

Tableau n° XXXIII : Types d'anomalies en caryotype et FISH de très mauvais pronostic

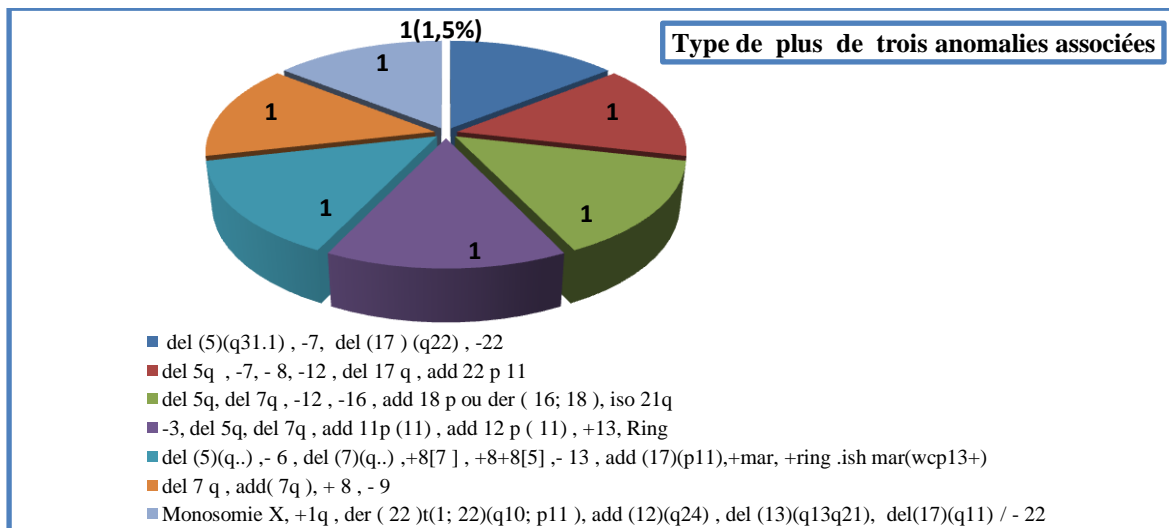


Figure n °40 : Représentatif des anomalies complexes de plus de trois anomalies.

- **Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie complexe plus de trois, de très mauvais pronostic.**

Anomalies de très mauvais pronostic (complexe > 3) : 07 pts	Caractéristiques cliniques et biologiques
Age moyen	- 49 ans (25 - 82)
Sex ratio	- 0,75 ; 03H /04F
Hb moyenne	- de 07,1g/dl (4,6 - 08,4) 670/μl
PNN	- 635 /μl (100 - 340). 01 pt = 13580/μl.
Plaq	- 35250/μl (22000 - 76000) = 06 pts - 373000/μl = 1pt
Blastes périphériques	- 6% (0 - 10 %).
Nombre de cytopénies	- 03 cytopénies = 05 pts
Medullogramme	- Dyserythropoiése = 06 pts - Dysgranulopoiése = 04 pts - Dysmegacaryopoiése = 07 pts
Blastes médullaires	- ≥ 5% < 10% = 05 pts, ≥ 10% = 02 pts.
Coloration de perls	- RS ≥ 15% = 01 pt
OMS 2008	- 03 AREB1 (50%) et 04 (57%) AREB2 avec del (5) (q) complexe
OMS 2016	- 03SMD - EB 1 avec del(5) (q); 04SMD - EB2 avec del5q complexe
Devenir	- 07 décédés (100%) après transformation

Tableau n°XXXIV: Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de très mauvais pronostic.

2.3.7 Cytométrie en flux (CMF)

La CMF a été réalisée chez 11,4 % des cas (n = 08), à la recherche d'un clone HPN dans les formes hypoplasiques, présence d'un clone positif minime chez un patient.

2.3.8 Les autres bilans

- La Ferritinémie : demandée de façon systématique avant tout traitement, effectuée dans 87,1% (n = 61), normale dans 36 % (n = 22), élevée dans 63,9% (n = 39), chez 18 % (n = 11) le taux était > 600ng /ml (608,66 - 948,57) et chez 22% (n = 14) le taux était > 1000 ng / ml (1175 - 4380).
- Dosages vitaminiques : Vitamine B12 et Folates sériques dosés dans 68,5% des pts (n = 48) et à défaut les tests thérapeutiques faits chez 08,5% des pts (n = 22).
- Vit B12 > 1000pg/ml = 20 pts (41,6%) dont 18,7% (n = 09) était > 2000 pg/ml,
- Folates sériques augmenté chez 15 pts, > 20ng/ml chez 20,8% (n = 10), normal chez 68,7% (n = 33).
- Bilan rénal fait chez l'ensemble des patients, normal chez 95,7% (67 pts), perturbé chez 03 pts.
- Bilan hépatique fait chez l'ensemble des patients, normal chez 90% (63 pts), hyperbilirubinémie chez 07 pts.
- Bilan thyroïdien : Fait chez 58 pts, normal chez 52 pts (89,6%), une hypothyroïdie chez 04 pts ; une hyperthyroïdie chez 02 pts.
- Les sérologies HIV, HBS, HCV sont négatives chez les 70 patients.
- Le TCD fait chez 52 pts, il est revenu négatif chez l'ensemble.
- Dosage de l'érythropoïétine fait chez 12 pts, il était > 500 mUI/μl chez 4 pts.
- L'électrophorèse de l'hémoglobine demandée chez l'ensemble des pts, faite chez 50pts (70%), pathologique chez 16 pts (32%). (**Tableau n° XXXV**) .

Anomalies du GR	Nombres de pts/50	%
Electrophorese de l'hémoglobine/ Pathologique	16	36
Une persistance de l'hémoglobine F	12	24
Alpha thalassémie hétérozygote	2	4
B Thalassemie hétérozygote	1	2
Une C hétérozygote	1	2
Autres anomalies du GR	2	4
Une microspherocytose	1	2
Une elliptocytose acquise	1 (avec del (20q)	2

Tableau n° XXXV : Recapitulatif des anomalies du GR .

- Le bilan immunologique à la recherche d'un désordre immunitaire fait chez 74,3% (n = 52) des cas, ayant objectivé : (**Tableau n° XXXI**).

Bilan immunologique	Nombres de pts	%
Normal	37	71
Pathologique	15	28,8
Pics monoclonaux à chaîne légère	04 (03 kappa, 1 lambda)	07,6
AC anti tissus positifs	03	05,7
FAN/ANN positifs	04	07,6
AC anti cellules pariétales	03	05,7
AC anti TPO	01	01,9

Tableau n° XXXVI : Recapulatif du bilan immunologique.

2.4 Classifications morphologiques

2.4.1 FAB

- Selon l'ancienne classification FAB de 1982, 64 /70 pts ont été classés (91,4%) (Tableau n°XXXVII ; Figure n°41).

Classification FAB /64 pts	Nombre de cas	%
AR	19	29,6
ARSI	11	17,1
AREB	34	53,1

Tableau n° XXXVII: Représentatif de la classification FAB (152)

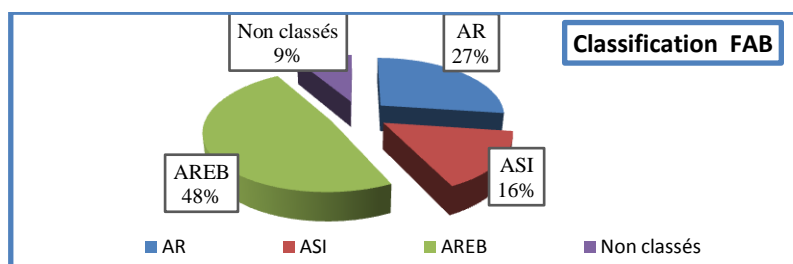


Figure n° 41 : Répartition selon la classification FAB.

2.4.2 Classification OMS

- Selon la classification OMS de 2008 : Nous avons classé nos patients en : (Tableau n°XXXVIII, Figure n° 42).

Classification OMS 2008/70 pts	Nombre de cas	%
CRDUL	17	24,2
AR	11	15,7
NR	01	1,4
TR	05	07,1
ARSC	08	11,4
CRDM	06	08,5
CRDMSC	03	04,2
AREB1	15	21,4
AREB2	19	27,1
SMD avec del 5q isolée	02	02,8

Tableau n°XXXVIII : Représentatif de la classification OMS 2008 (116).

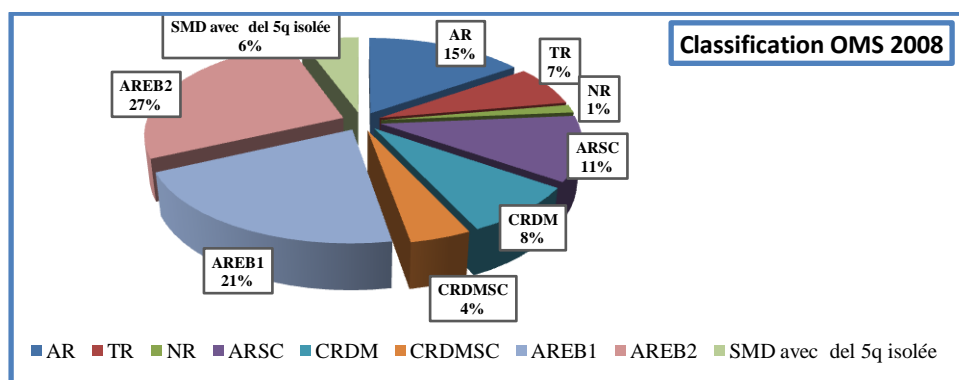


Figure n° 42 : Répartition des cas selon la classification OMS.2008.

- Selon la classification OMS de 2016, nous avons reclassé nos patients en (Tableau n° XXXIX, Figure n° 43).

Classification OMS 2016	Nombre de cas	%
SMD - DU	17	24,2
SMD - RS-DU	08	11,4
SMD - DM	06	08,5
SMD - RS-DM	03	04,2
SMD - EB1	15	21,4
SMD - EB2	19	27,1
SMD avec del 5q isolée	02	02,8

Tableau n° XXXIX: Représentatif de la classification OMS 2016 (165).

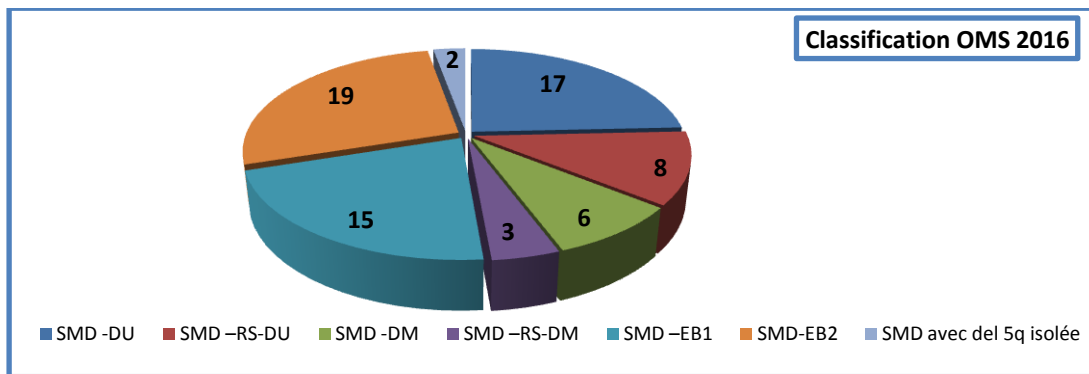


Figure n° 43: Répartition des cas selon la classification OMS 2016 (165).

2.5 Classifications cytogénétiques

Nous avons classé nos patients après l'analyse du caryotype et la FISH couplés selon l'ancienne classification cytogénétique (Traditional cytogenetic risk classification (TCRC) et la nouvelle (Newley proposed cytogenetic risk classification (NPCRC).

2.5.1 Selon l'ancienne classification : Traditional cytogenetic risk classification

(Tableau n°XL ; Figure n°35)

- Les résultats du caryotype et FISH sur les 63 caryotypes : nous avons classé 63,4% des pts (n = 40) en risque cytogénétique favorable, 19% (n = 12) en risque intermédiaire et 17,4 % (n = 11) en risque défavorable.
- Pour l'échec du caryotype et la culture, nous avons classé les patients sous réserve de la FISH qui a ciblé les 5 anomalies chromosomiques les plus fréquemment décrites dans les SMD.

Risque cytogénétique /Groupe caryotype et FISH	Nombre de pts/63	%
Favorable	40	63,4
Intermédiaire	11	17,4
Défavorable	12	19
Risque cytogénétique / Groupe FISH	07 pts	%
Echec de culture et de caryotype		
Favorable	07	10

Tableau n° XL: Recapitulatif du risque cytogénétique selon la (TCRC) (1997) (22) du groupe caryotype + FISH et groupe FISH .

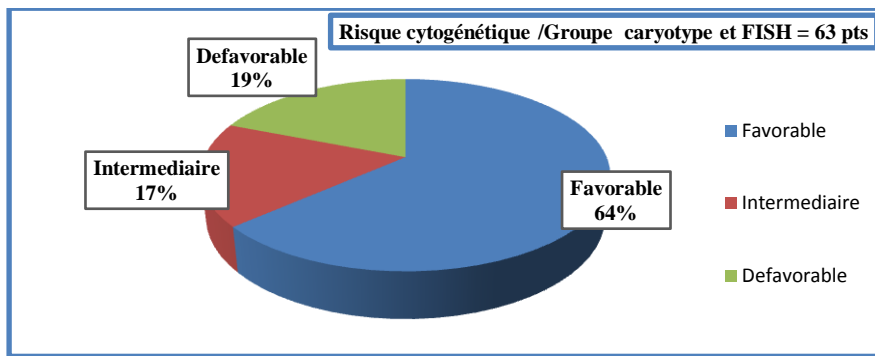


Figure n° 44: Répartition selon la classification cytogénétique (TCRC) (1997).

2.5.2 Selon la nouvelle classification : Newley proposed cytogenetic risk classification (NPCRC) (2009) (Tableau n° XLI).

- Les résultats du caryotype et la FISH nous ont permis de classer 90% des cas (n = 63), en bon risque dans 71,4% (n = 45), en risque intermédiaire 1 dans 09,5% (n = 06), en risque intermédiaire 2 dans 06,3% (n = 04) et 12,6% (n = 08) en mauvais risque.
- Pour l'échec, les patients ont été classés sous réserve des anomalies ciblées les plus fréquemment décrites, sur la FISH.

Risque cytogénétique / Groupe caryotype +FISH	Nombre de pts 63 pts	%
Bon	45	71,4
Intermediaire 1	06	09,5
Intermédiaire 2	04	06,3
Mauvais	08	
Risque cytogénétique /Groupe FISH		
Echecdecultureet de caryotype		
Bon	07	

Tableau n° XLI: Recapitulatif du risque cytogénétique selon (NPCRC) (2009) (27) du groupe caryotype + FISH et groupe FISH.

2.5.3 Selon la nouvelle classification : Newley proposed cytogenetic risk classification (NPCRC)(2012) (Tableau n° XLII ; Figure n° 45)

- Les résultats du caryotype et la FISH nous ont permis de classer 90% des cas (n = 63) en : très bon risque dans 03,1% (n = 02), bon risque dans 68,2% (n = 43), risque intermédiaire dans 11,1% (n = 07), mauvais risque dans 06,3% (n = 04) et très mauvais risque dans 11,1% (n = 07).

- La FISH nous a permis de classer en risque bon les 07 échecs sous réserve des 5 anomalies ciblées.

Risque cytogénétique Groupe Caryotype + FISH	Nombre de pts/	%
	63	
Très bon	02	03,1
Bon	43	68,2
Intermédiaire	06	09,5
Mauvais	04	06,3
Très mauvais	08	12,6
Risque cytogénétique : Groupe FISH		
Echec de culture et de caryotype	07 pts	
Bon	07	10

Tableau n° XLII: Recapulatif du risque cytogénétique selon (NPCRC) (2012). (29) du groupe caryotype + FISH et groupe FISH .

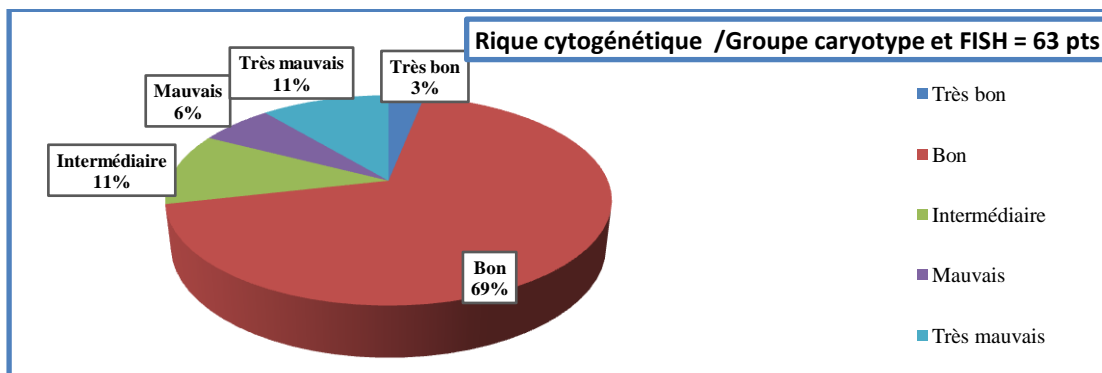


Figure n° 45 : Répartition selon la classification cytogénétique (NPCRC) (2012).

2.5.4 Recapulatif des 03 classifications cytogénétiques (Figure n° 46)

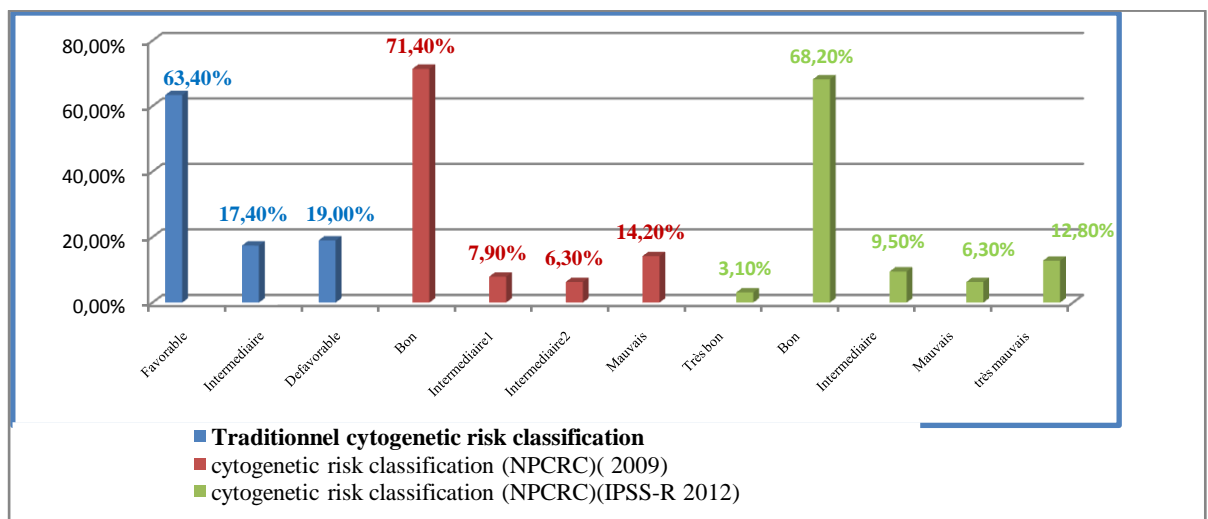


Figure n° 46 : Recapulatif des 03 classifications cytogénétiques.

2.6 Classifications pronostiques

Le calcul des scores pronostiques a été réalisé chez tous les patients qui ont bénéficié d'un caryotype couplé à la FISH. Pour le groupe en échec du caryotype et culture, en ciblant les anomalies les plus fréquemment décrites dans les SMD, les cytopénies et le taux de blastes médullaires, nous avons classé ce groupe selon l'IPSS. Pour les hauts risques, nous avons pris en considération les cytopénies et le taux des blastes en plus de la FISH.

2.6.1 Score IPSS (Tableau n° XLIII)

➤ Groupe caryotype + FISH

90% des patients (n = 63) sont classés selon l'IPSS en :

- Faible risque : 28,5% (n = 18) avec un score de 0.
- Risque intermédiaire 1 : 41,2% (n = 26), 22,2% (n = 14) avec un score de 0,5 et 19 % (n = 12) avec un score de 1.
- Risque intermédiaire 2 : 25,3% (n = 16) ; 3,1% (n = 02) avec un score de 1,5 et 22,62% (n = 14) avec un score de 2.
- Haut risque : 4,7% (n = 03), 3,1% (n = 02) avec un score de 2,5 et 1,5% (n = 01) avec un score de 3.

➤ Groupe FISH en échec du caryotype et culture

- 10% (n = 07) sont classés par FISH sous réserve des autres chromosomes non ciblés :
- Faible risque : 1,4% (n = 01) avec un score de 0.
- Risque intermédiaire 1 : 08,5% (n = 06), 02,8% (n = 02) avec un score de 0,5 et 05,7% (n = 04) avec un score de 1.

Risque /IPSS Groupe caryotype + FISH	Nombre de pts /63	%
Faible	18	28,5
Intermédiaire 1	25	39,6
Intermédiaire 2	17	26,9
Haut	3	4,7
Groupe FISH	Nombre de pts /07	%
Faible	01	1,4
Intermédiaire 1	06	08,5

Tableau n° XLIII: Représentatif de l'IPSS (Groupe caryotype + FISH) et Groupe FISH (22).

Le score IPSS nous a permis de classer notre série en SMD (Figure n° 47)

- Faible risque (Faible et Intermédiaire 1) à 68% (n = 43).
- Haut risque (Intermédiaire 2 et haut risque) à 32 (n = 20).

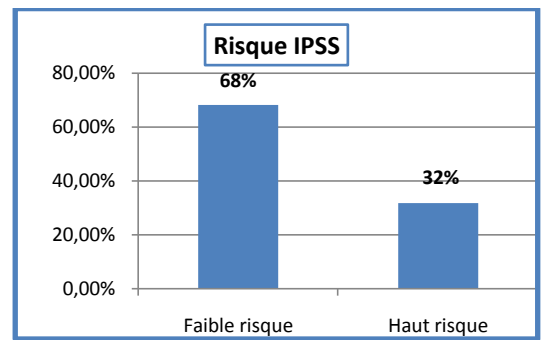
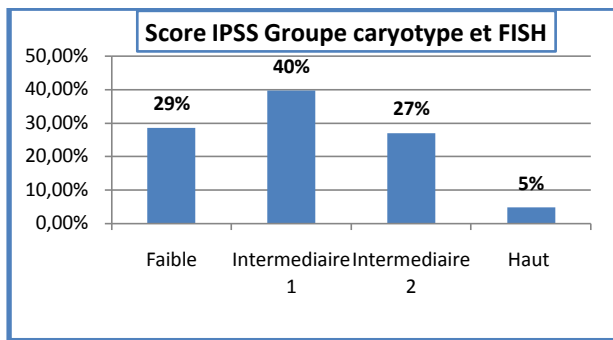


Figure n° 47: Répartition selon le score IPSS et le risque IPSS des 63 pts .

- Répartition du risque IPSS (22) selon la classification OMS (2008 et 2016) (116 ,165) (Tableau n°XLIV, Figure n°48) .

OMS/Risque IPSS	Faible	Intermediaire 1	Intermediaire 2	Haut
SMD-DU	11 (17,4%)	03 (4,7%)	0	0
AR (SMD-DU)	07 (11,1%)	01 (1,5%)	0	0
NR (SMD-DU)	01 (01,5%)	0	0	0
TR (SMD-DU)	03 (4,7%)	02 (3,1%)	0	0
CRDM (SMD-DM)	0	05 (07,8%)	0	0
ARSC (SMD-RS-DU)	05 (07,9%)	03 (4,7%)	0	0
CRDMSC(CRDM-RS-DM)	01 (1,5%)	02 (3,1%)	0	0
AREB1 (SMD-EB1)	0	08 (12,6%)	05 (07 ,9%)	0
AREB2 (SMD-EB2)	0	03 (4,7%)	12 (19%)	03 (4,7%)
SMD avec del 5q isolée	01 (1,5%)	01 (1,5%)		

Tableau n° XLIV: Recapulatif de l'IPSS selon la classification OMS (2008 et 2016) des 63 pts.

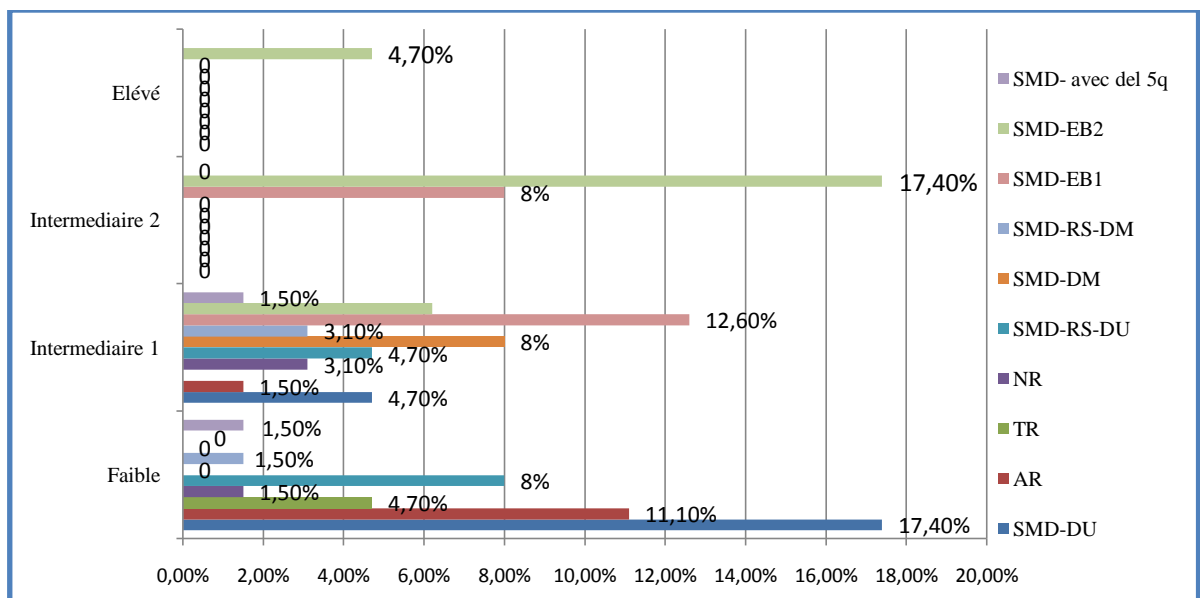


Figure n°48 : Recapulatif de l'IPSS selon la classification OMS (2008 et 2016) des 63 pts .

2.6.2 Score IPSS-R (Tableau°XLV)

90% des patients (n = 63) sont classés selon l'IPSS-R sur caryotype et FISH en :

(Tableau° XLV, Figure n° 49).

- Très faible risque : 4,7% (n = 03) ; 3,1% (n = 02) avec un score de 1 et 1,5% (n = 01) avec un score de 1,5.
- Faible risque : 33,3 % (n = 21), 07,9% (n = 05) avec un score de 2 ; 12,6% (n = 08) avec un score de 2,5 et 12,6% des (n = 08) avec un score de 3.
- Risque intermédiaire: 25,3 % (n = 16) ; 11,1% (n = 07) avec un score de 3,5 ; 4,7% (n = 03) avec un score de 4 et 9,5% (n = 06) avec un score de 4,5.
- Risque élevé : 09,5% (n = 06) ; 3,1% (n = 02) avec un score de 5 ; 4,7 % (n = 03) avec un score de 5,5 et 1,5% (n = 01) avec un score de 6.
- Risque très élevé : 26,9% (n = 17) ; 7,9% (n = 05) avec un score de 6,5, 8% (n = 05) avec un score de 7, 3,1 % (n = 02) avec un score de 7,5 ; 3,1% (n = 02) avec un score de 8 ; 3,1% (n = 02) avec un score de 8,5 et 1,5% (n = 01) avec un score de 9.

Risque /IPSS-R	Nombre de pts / 63 pts	%
Très Faible	03	4,7
Faible	21	33,3
Intermédiaire	16	25,3
Elevé	06	09,5
Très élevé	17	26,9

Tableau n° XLV: Représentatif de l'IPSS -R de nos patients des 63 pts. (Groupe caryotype + FISH) (29).

Le score IPSS- R :

- Faible et très faible à 38% (n = 24)
- Intermédiaire à 25,3 % (n = 16)
- Elevé et très élève à 36,5% (n = 23)

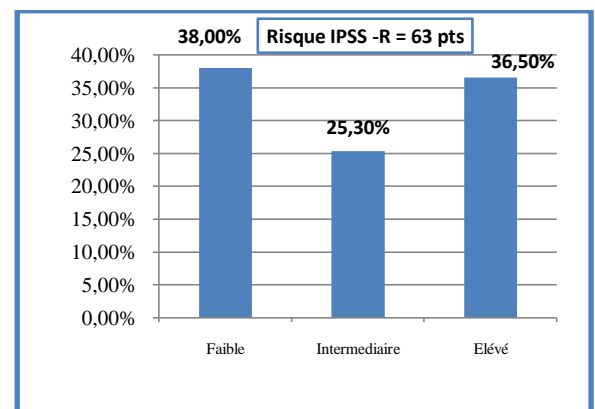
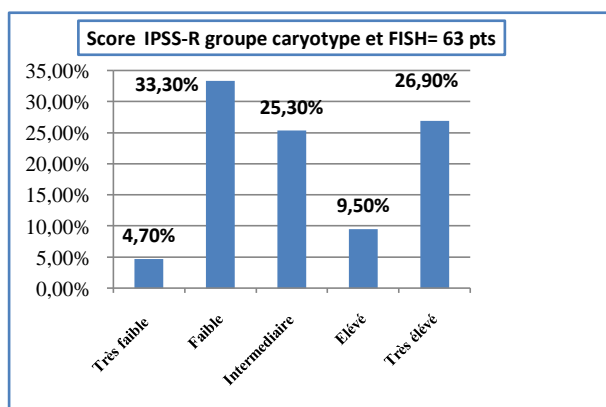


Figure n°49 : Répartition selon le score IPSS-R et le risque IPSS -R des 63 pts. (29).

- Répartition du risque IPSS-R selon la classification OMS (2008 et 2016) (Tableau n° XLVI, Figure n° 50).

OMS/Risque IPSS-R	Très Faible	Faible	Intermediaire	Elevé	Très élevé
SMD-DU	02(3,1%)	08 (12,6%)	04 (6,3%)	0	0
AR (SMD-DU)	01(1,5%)	04 (6,3%)	03 (4,7%)	0	0
NR (SMD-DU)	01(1,5%)	0	0	0	0
TR (SMD-DU)	0	04 (6,3%)	01 (1,5 %)	0	0
CRDM (SMD-DM)	0	03 (4,7%)	02 (3,1%)	0	0
ARSC (SMD-RS-DU)	0	07 (11,1%)	01 (1,5%)	0	0
CRDMSC (SMD-RS-DM)	01(1,5%)	01 (1,5%)	01 (1,5%)	0	0
AREB1 (SMD-EB1)	0	01 (1,5%)	05 (7,9%)	02(3,1%)	04 (6,3%)
AREB2 (SMD-EB2)	0	0	01 (1,5%)	04(6,3%)	13(20,6%)
SMD avec del 5q isolée	0	01 (1,5%)	01(1,5%)	0	0

Tableau n° XLVI : Risque IPSS-R selon la classification OMS (2008 et 2016) (63 pts).

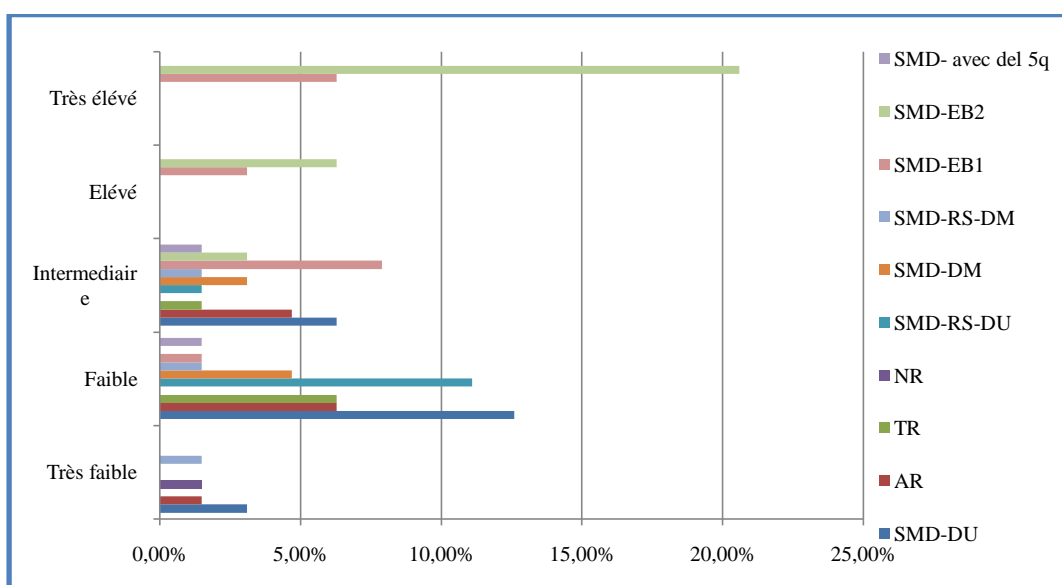


Figure n° 50 : Représentatif du risque IPSS-R selon la classification OMS 2008 et 2016 (63 pts).

2.6.3 Score WPSS (Tableau n° XLVII) (24,217)

- 90% des patients (n = 63) sont classés selon le WPSS en :
- Très faible risque : 31,7% (n = 20) avec un score de 0.
- Faible risque : 14,2% (n = 09) avec un score de 1.
- Risque intermédiaire : 11,1% (n = 07) avec un score de 2.
- Haut risque : 17,4% (n = 11) avec un score de 3; 12,9% (n = 08) avec un score de 4
- Très haut Risque : 07,9% des patients (n = 05) avec un score de 5 ; 07,9% des patients (n = 05) avec un score de 6.

Risque	Score	Nombre de /63	%
Très Faible	0	20	31,7
Faible	1	09	14,2
Intermédiaire	2	07	11,1
Haut	3 et 4	17	26,5
Très haut	5 et 6	10	15,8

Tableau n° XLVII : Représentatif du WPSS de nos (63 pts) (24,217) .

○ **Répartition du risque WPSS selon la classification OMS : (Tableau n° XLVIII)**

OMS/Risque	Très Faible	Faible	Intermédiaire	Haut	Très haut
SMD-DU	10 (15,8%)	04 (6,2%)			
AR	06 (9,5%)	02 (3,1%)			
NR	01(1,5%)	0			
TR	03 (4,7%)	02 (3,1 %)			
SMD-DM	02 (3,1%)	02 (3,1%)	01(1,5%)		
SMD-RS-DU	05(8%)	01(1,5%)	02 (3,1%)		
SMD-RS-DM	02 (3,1%)	01(1,5%)	00		
AREB1/EB1	0	0	03 (3,1%)	07(11,1%)	03(4,7%)
AREB2/EB2	0	0	01 (1,5%)	11 (17,4%)	06 (9,5%)
SMD- 5q-	1(1,5%)	01 (1,5%)	0	0	0

Tableau n° XLVIII : Risque WPSS selon la classification OMS (63 pts) (24, 217).

2.6.4 Score de comorbidité (Tableau n° XLIX) (222)

Tous les malades sont classés selon le score de comorbidité en :

- Faible risque : 60% (n = 42) avec un score de 0.
- Risque intermédiaire : 12,8% (n = 09) avec un score de 1 et 20% (n =14) avec un score de 2.
- Risque élevé : 07,1% des (n = 05) avec un score > 2.

Risque	Score	Nombre de pts	%
Faible	0	42	60
Intermédiaire	1-2	23	32,8
Elevé	>2	05	07,1

Tableau n° XLIX: Recapulatif du score de comorbidité (70 pts) (22).

○ **Représentation du risque de comorbidité selon la classification OMS : (Tableau n° L)**

OMS/Risque	Faible	Intermédiaire	Elevé
SMD- DU	11 (15,7%)	05 (7,1%)	01(1,4%)
AR	06 (08,5%)	04(5,7%)	
NR	01 (1,4%)	0	
TR	04 (5,7%)	01(1 ,4%)	
SMD-RS- DU	05 (7,1%)	03 (4,2%)	0
SMD-DM	04 (5,7%)	02 (2,8%)	0
SMD - RS-DM	02 (2,8%)	01 (1 ,4%)	0
SMD-EB1	05(7,1%)	06 (8,5%)	03(4,2%)
SMD-EB2	15 (21,4%)	05	0
SMD-avec del 5 q	0	01 (1,4%)	01(1,4%)

Tableau n° L : Représentatif du score de comorbidité selon la classification OMS (70 pts).

2.7 Evolution et complications

Le suivi des patients régulier en consultation spécialisée des SMD a permis de déceler des complications en rapport avec les cytopénies ou en rapport avec le traitement :

- Aggravation de l'anémie dans 57,1% (n = 40) des patients avec complication cardiaque dans 04, 2 % (n = 03), majoritairement chez les AREB dans 29 cas, les ARSC dans 07 cas et les AR dans 4 cas.
- Aggravation de la thrombopénie dans 34,2% (n = 22) des patients avec complications hémorragiques cutanées et muqueuses dans 54,5% (n = 12), viscérales dans 9 % (n = 02). majoritairement chez les AREB dans 17 cas, les ARSC, TR et CRDM dans 5 cas.
- Aggravation de la neutropénie dans 24,2% (n = 17) des patients avec complications infectieuses, cutanées dans 6 % (n = 01), pulmonaires dans 53 % (n = 09), ORL dans 11,7% (n = 02), urinaires dans 6 % (n = 01), infection génitale dans 6 % (n = 01), Choc septique dans 6 % (n = 01), majoritairement chez les AREB dans 14 cas .
- Hémochromatose secondaire aux transfusions itératives dans 27,1 % (n = 12), ayant nécessité une chélation de fer dans 91,6 % (n = 11).
- Transformation en LAM (acutisation) dans 25,7% (n = 18)

2.7.1 Progression en LAM selon les données cliniques et biologiques (Tableau n° LI)

	Transformation en LAM/ nbre de pts (%)	
	Non	Oui
Age > 60 ans	31 (76,1%)	11 (26,1%)
≤ 60 ans	21 (75%)	07 (25%)
Femme	34 (65,3%)	08 (44,4%)
Homme	18 (34,6%)	10 (55,5%)
Hb < 10 gr/dl	41 (78,8%)	18 (100%)
PNN < 1800 /µl	22 (42,3%)	07 (38,8%)
Plaq < 100000/µl	22 (42,3%)	12 (66,6%)
Nombres de cytopénies		
1	21 (40,3%)	04 (22,2)
2	17 (32,6%)	09 (50%)
3	14 (26,9%)	05 (28,7%)
Blastes		
< 5%	35 (67,3%)	01(5,5%)
≥ 5%	11 (21,1%)	11(61,1%)
> 9%	06 (11,5%)	06 (33,3%)
< 5%+ bâtonnet	0	01(5,5%)

Tableau n° LI: Représentatif de l'acutisation selon l'âge, le sexe, l'hémogramme et le taux des blastes.

2.7.2 Progression en LAM selon la classification OMS (2008 ,2016)(Tableau n° LII, Figure n° 51)

Classification OMS	Nbre de pts	Acutisation en LAM	%
SMD-DU	17	0	0
AR	11	0	0
TR	05	0	0
NR	01	0	0
ARSC (SMD – RS-DU)	08	0	0
CRDMSC (SMD - RS-DM)	03	0	0
CRDM (SMD-DM)	06	0	0
AREB1 (SMD-EB1)	15	07	10% (46,6%)
AREB2 (SMD-EB2)	19	10	14,2% (52,6%)
SMD-avec del 5 q isolée	02	01	01,4% (50%)

Tableau LII : Représentatif de l'acutisation selon la classification OMS.

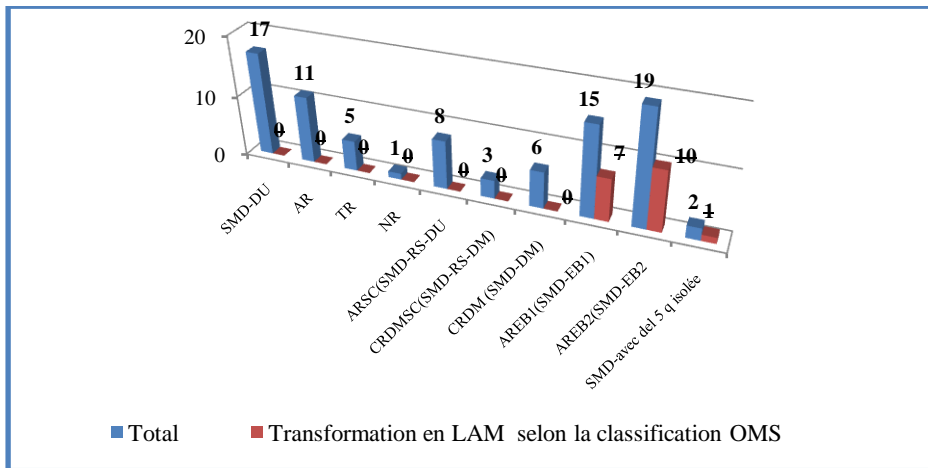


Figure n° 51 : Représentatif de l'acutisation selon la classification OMS

2.7.3 Progression en LAM selon la classification cytogénétique : (Tableau n°LIII, Figure n° 52)

Classification cytogénétique (TCRC)	Nbre de pts/63	Acutisation
Favorable	40	07(17,5%)
Intermédiaire	11	04(36,3%)
Défavorable	12	07 (58,3%)
Cytogénétique (NPCRC)		Acutisation
Très bon	02	01
Bon	43	07(16,2%)
Intermédiaire	06	03(50%)
Mauvais	04	0
Très mauvais	08	07(87,5%)

Tableau n°LIII : Représentatif de l'acutisation selon les 02 classifications cytogénétique (22, 27) .

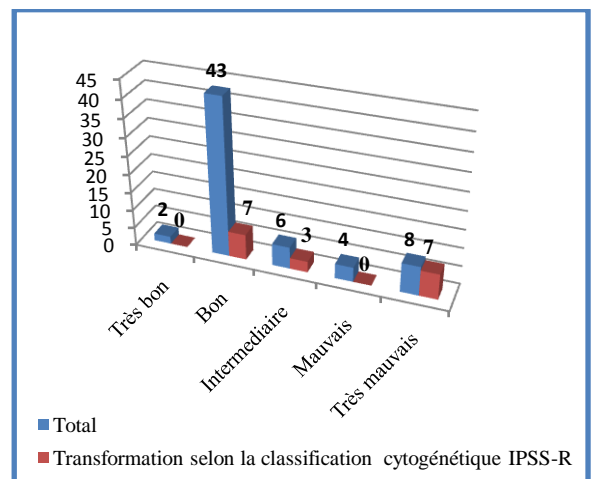
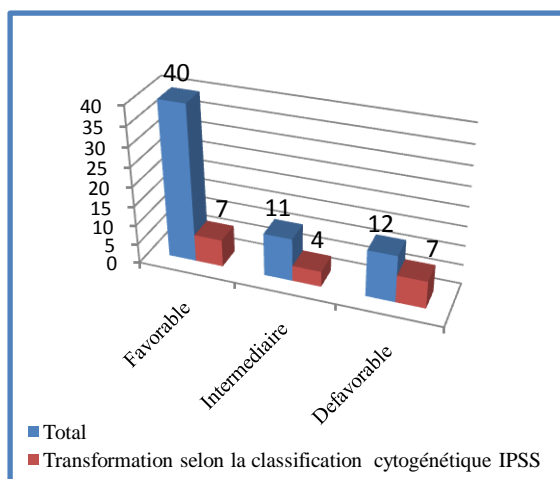


Figure n° 52 : Représentatif de l'acutisation selon les 02 classifications cytogénétiques.

2.7.4 Progression selon les scores pronostiques (IPSS, IPSS-R) (Tableau n°LIV, Figure n° 53, n ° 54).

IPSS /acutisation	Nbres de pts	Acutisation	%
Faible	18	01	05,5
Intermédiaire 1	25	05	20
Intermédiaire 2	17	09	52,9
Haut	03	03	100
IPSS-R / acutisation	Nbres de pts	Acutisation	
Très faible	03	0	0
faible	21	01	04,7
Intermédiaire	16	04	25
Elevé	06	02	33,3
Très élevé	17	11	64,7

Tableau n° LIV: Représentatif de l’acutisation selon l’IPSS et l’IPSS-R (22, 29).

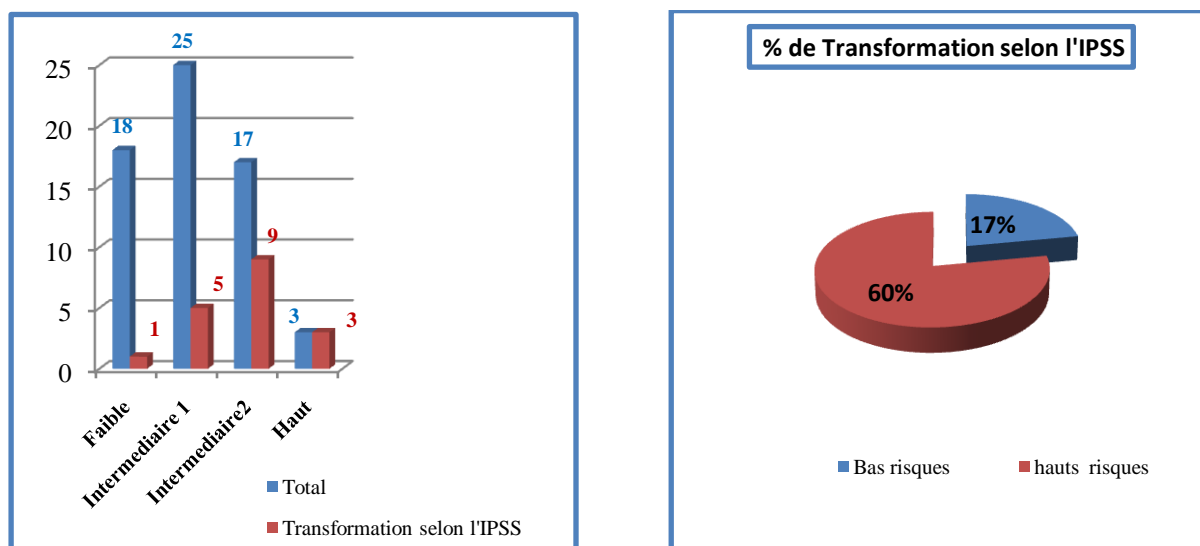


Figure n° 53 : Représentatif de l’acutisation des SMD selon l’IPSS.

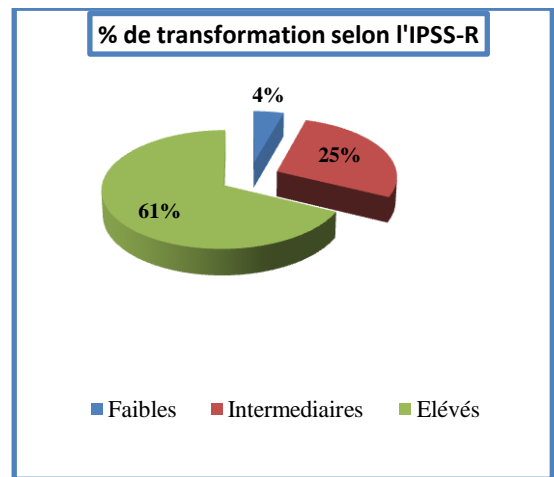
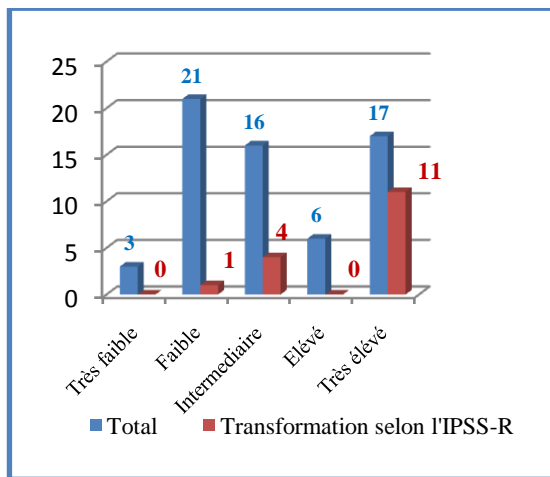


Figure n° 54: Représentatif de l'acutisation des SMD selon l'IPSS - R.

2.7.5 Progression selon le WPSS : (Tableau n°LV, Figure n°55)

WPSS /acutisation	Nbre de pts	Acutisation	%
Très faible	20	0	0
faible	09	01	11,1
Intermédiaire	06	01	16,6
Haut	18	10	55,5
Très Haut	10	06	60

Tableau n° LV: Recapulatif de l'acutisation selon le WPSS.

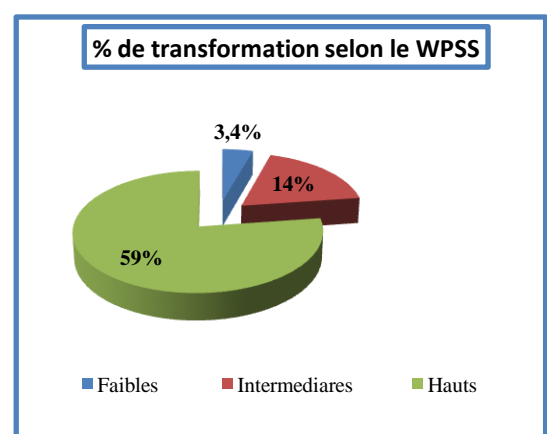
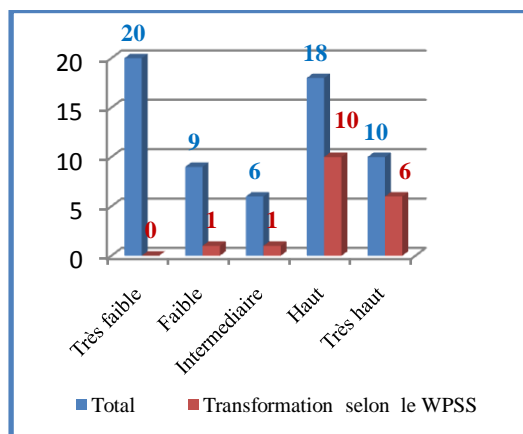


Figure n° 55: Représentatif de l'acutisation des SMD selon le WPSS.

2.8 Prise en charge thérapeutique

2.8.1 Le traitement symptomatique :

- 13 pts en abstention thérapeutique avec une surveillance.
- Le support transfusionnel était le traitement le plus prescrit chez nos patients, indiqué chez 38 pts (54,2%), à raison d'une transfusion chaque 02 semaines au minimum et 6 semaines au maximum.

- La chélation : par le Deferroxamine : EXJADE : 14 pts sont chélatés après un taux de ferritinémie supérieure à 1000 ng/ml et ayant reçu plus de 20 culots /an.
- Les agents stimulateurs de l'érythropoïèse : 15 pts ont reçu de l'EPO dont 10 ARSC et 05 AR avec del 5q - isolé.
- La corticothérapie prescrite chez une AR avec érythroblastopénie

2.8.2 Le traitement spécifique

- Les immunomodulateurs : 03 patients avec une del5q isolée sont mis sous Lenalidomide après échec à l'EPO.
- Les Hypomethylants : 12 AREB et 1 ARSC ont été mis sous (AZACITIDINE).
- Greffe de moelle osseuse (GMO): proposée pour 03 patients jeunes avec anomalies cytogénétiques de mauvais risque, faite chez 02 : 01 AREB 2 avec monosomie 7 et une del (5)(q31.1) complexe après échec au Lenalidomide, le 3ème non faite en absence de donneur HLA compatible .

2.9 Devenir des patients (Figure n° 56)

- 41,4% (n = 29) des patients sont décédés pour différents raisons (Figure n°48)
- 58,5% (n = 41) des patients sont vivants et suivis en consultations spécialisée.

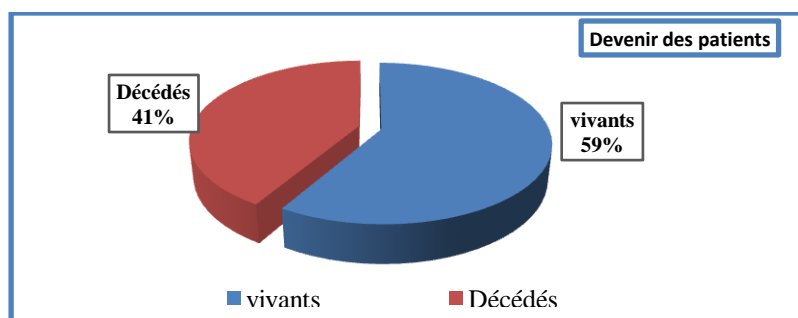


Figure n°56 : Devenir des patients .

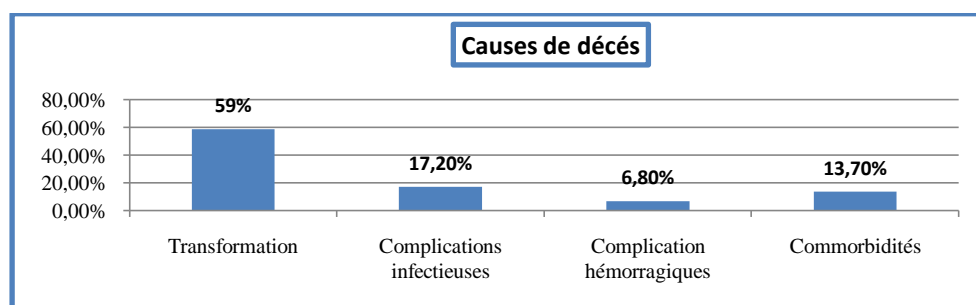


Figure n°57 : Représentatif des causes de décès.

2.9 .1 Devenir après traitement :

- Pour le support transfusionnel : 26 patients (72,2%) sont décédés dont 17 en transformation ; 12 patients (31,5%) sont vivants toujours polytransfusés.
- Pour l'EPO : une RC, 05 Stables avec espacement des transfusions (5 à 6 semaines), 09 en échecs.
- Pour le Lénalidomide tous en RC, dont un transformé en LAM à 7 mois du traitement mis sous AZACITIDINE
- Pour l'AZACITIDINE: 10 décès, 09 avant la 6 cure (non évalués), 01 évalué en rémission hématologique, décédé par infection pulmonaire, 03 vivants stables sous traitement
- Pour la Greffe de moelle osseuse : 02 vivants.

2.10 Courbes de survies

2.10.1 Survie globale (SG) et Survie sans progression (SSP)

	Survie globale(SG)/mois	Survie sans progression (SSP)/mois
Médiane	NA	NA
Moyenne	28,09 (24,09 - 32,10)	27, 22 (22,9 - 31,4)
Taux de survie 12 mois	67%	64%
Taux de survie 24 mois	60%	60%
Taux de survie 36 mois	58%	58%

Tableau n °LVI : Médiane et Moyenne de (SG) et de (SSP).

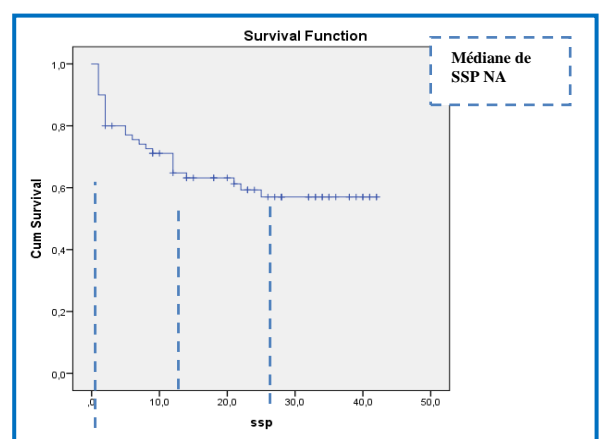
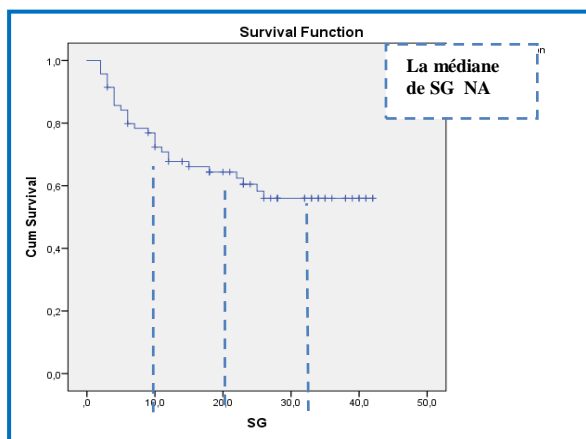


Figure n °58 : Courbe de SG et SSP des 70 pts.

2.10.2 Survie globale selon la transformation

Médiane / transformation	(SG)/mois
Non transformée	NA
Transformée	06 (4 - 7,9)

Tableau n°LVII: Médiane de SG selon la transformation.

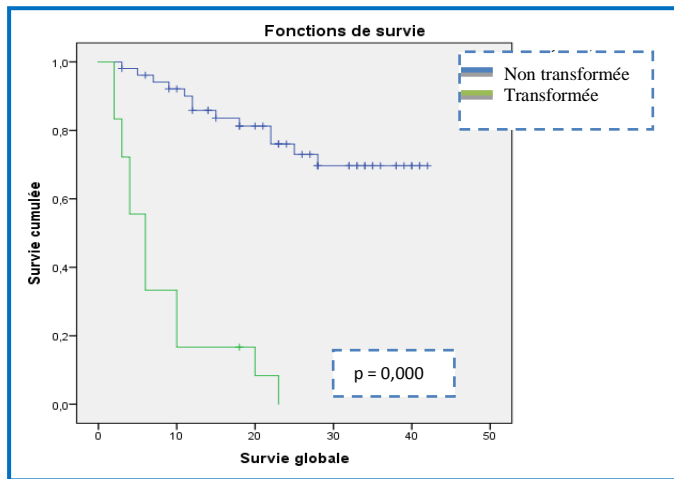


Figure n° 59 : Courbe de survie globale selon la transformation.

2.10.3 Courbe de SG et SSP selon l'âge ≤ 60 ans et > 60 ans

Médiane	SG / mois	SSP/mois
La médiane pour l'âge ≤ 60 ans	NA	NA
La médiane pour l'âge > 60 ans	NA	NA

Tableau n° LVIII: Médiane de SG et SSP selon l'âge ≤ 60 ans et > 60 ans .

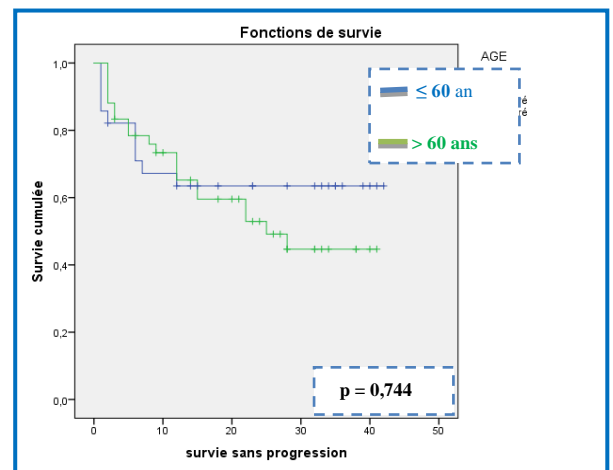
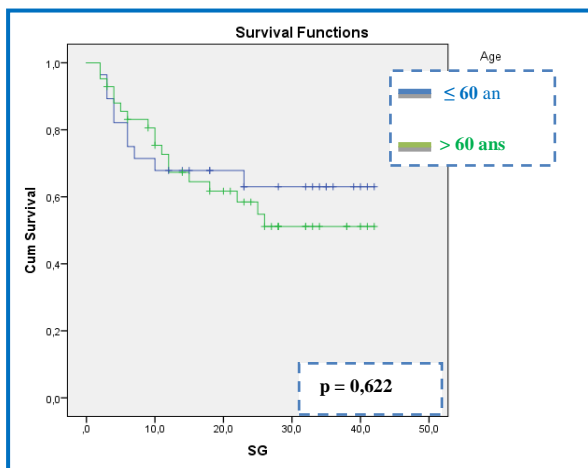


Figure n° 60 : Courbe de SG et SSP des 70 pts selon l'âge.

2.10.4 Courbe de SG et SSP des pts selon la classification OMS

Médiane /OMS 2008 et 2016	SG	SSP	P Value / SG /SSP	SMD -DU	SMD-RS-DU	SMD-DM	SMD-RS-DM	AREB1	AREB2	SMD avec del 5q isolée
SMD -DU	NA	NA	SMD-DU		NS	NS	NS	p = 0,002 p = 0,003	p = 0,000 p = 0,000	NS
SMD-RS-DU/SMD-RS-DM	NA	NA	SMD-RS-DU	NS		NS	NS	NS	p = 0,037	NS
SMD-DM	NA	NA	SMD-DM	NS	NS		NS	NS	p = 0,017 p = 0,011	NS
SMD avec Del 5q isolée	20 mois	15 mois	SMD-RS-DM	NS	NS	NS		NS	NS	NS
AREB1	25 mois	25 mois								
AREB2	11mois	09 mois								

Tableau n° LIX : Médiane de SG et SSP selon la classification OMS (2008 et 2016) .

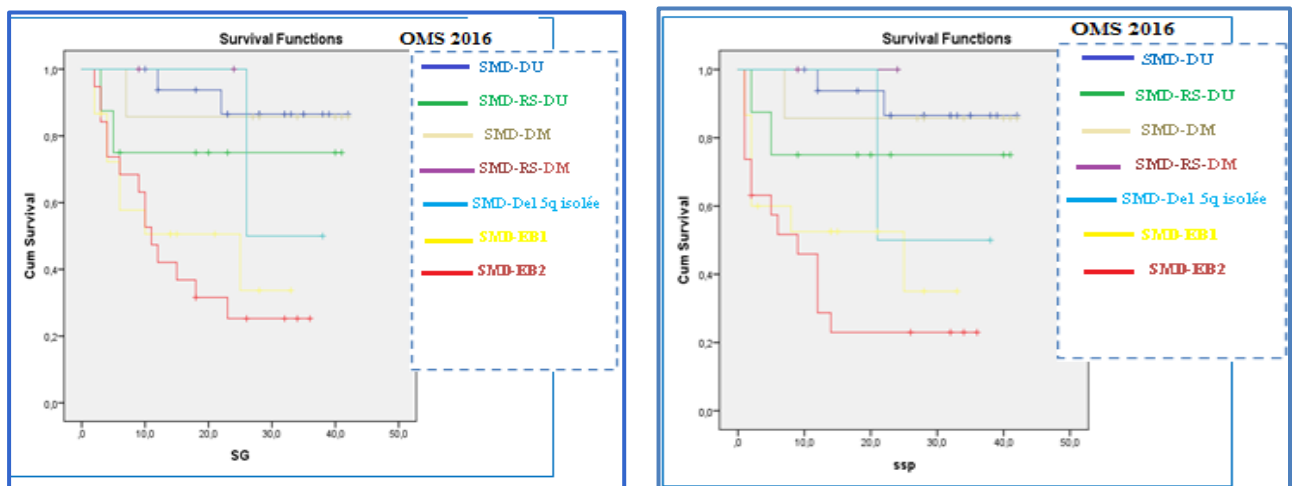


Figure n° 61 : Courbe de SG et SSP des 70 pts selon l'OMS 2016 .

2.10.5 Courbe de SG et SSP selon la classification cytogénétique

Médiane/cytogénétique (TCRC)	SG / 63 pts / mois	SSP /63 pts /mois
Favorable	NA	NA
Intermédiaire	23 (0 - 7,5)	12 (3,2 - 20,7)
Défavorable	04 (0 - 16,1)	02 (0 - 10)
Médiane/cytogénétique (NPCRC)	SG / 63 pts/mois	SSP /63 pts /mois
Très bon	11	05
Bon	NA	NA
Intermédiaire	6	1
Mauvais	18(0 - 39,5)	12 (0 - 33,5)
Très mauvais	04 (3,2 - 4,8)	2(1,2 - 2,8)

Tableau LX : Médiane de survie selon la classification cytogénétique.

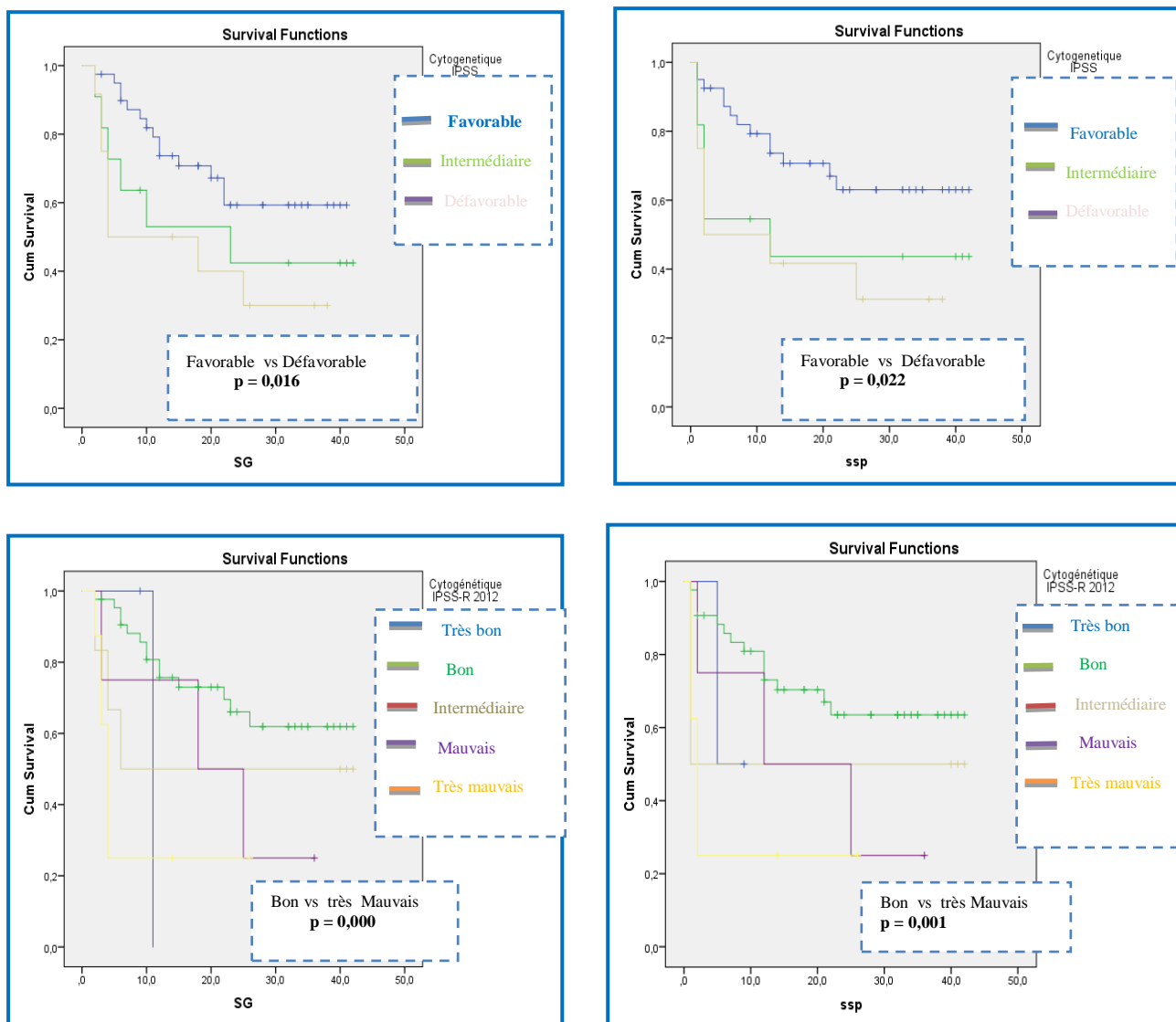


Figure n °62 : Courbe de SG et SSP selon la cytogénétique TCRC et NPCRC

2.10.6 Courbe de SG et SSP selon l'IPSS

Médiane/IPSS	SG/mois	SSP /mois	P Value / SG /SSP	Intermédiaire 1	Intermédiaire 2	Haut
Faible	NA	NA	Faible	NS	p = 0,002 p = 0,001	p = 0,000 p = 0,000
Intermédiaire 1	NA	NA				
Intermédiaire 2	11 (1,8 - 20)	06 (0 - 18,8)	Intermédiaire 1		p = 0,030 p = 0,010	p = 0,000 p = 0,000
Haut	03 (1,4 - 4,6)	01	Intermédiaire 2			P = 0,005 p = 0,038

Tableau n° LXI : Médiane de SG et SSP selon l'IPSS.

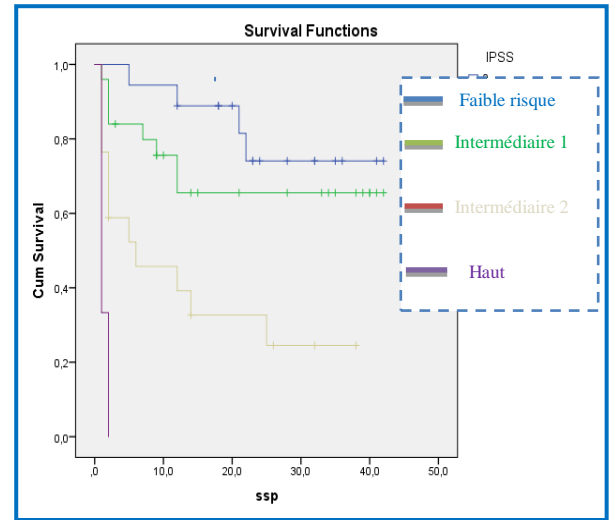
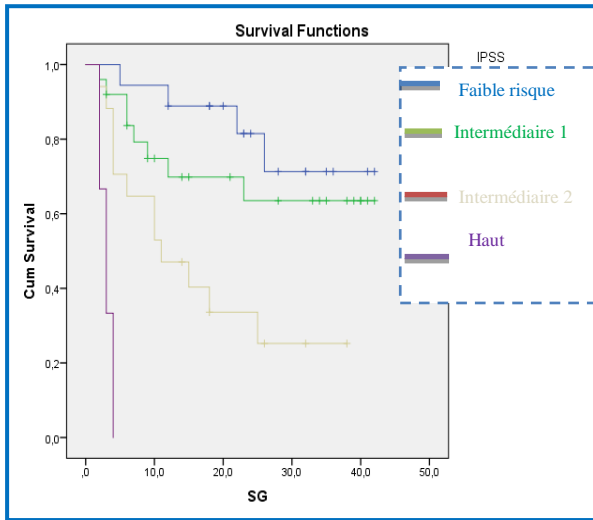


Figure n ° 63 : Courbe de SG et SS selon l'IPSS

2.10.6 Courbe de SG et SSP selon l'IPSS-R

Médiane/ IPSS-R risque	SG /mois	SSP /mois	PValue SG /SSP	Faible	Intermédiaire	Elevé	Très élevé
très faible	NA	NA	Très Faible	NS	NS	NS	NS
Faible	NA	NA	Faible		NS	p = 0,012 p = 0,003	p = 0,000 p = 0,000
Intermédiaire	NA	NA	Intermédiaire			NS	p = 0,039 p = 0,030
Elevé	09 (1,7 - 16,2)	09 (0 - 22,7)	Elevé				NS
Très élevé	10 (2 - 17,9)	02 (0 - 6,03)					

Tableau n °LXII : Médiane de SG et SSP selon l'IPSS-R.

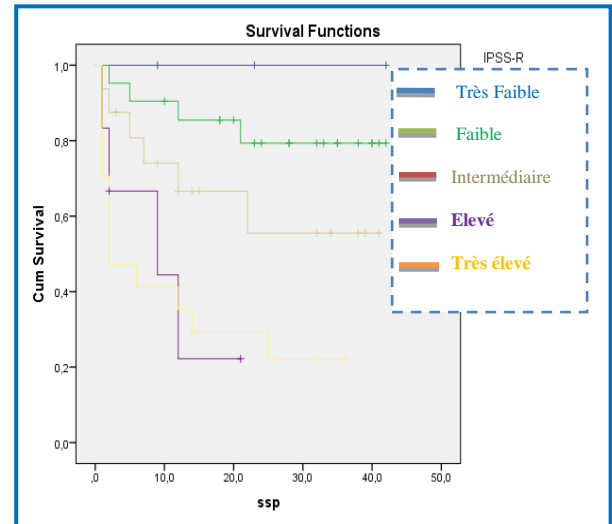
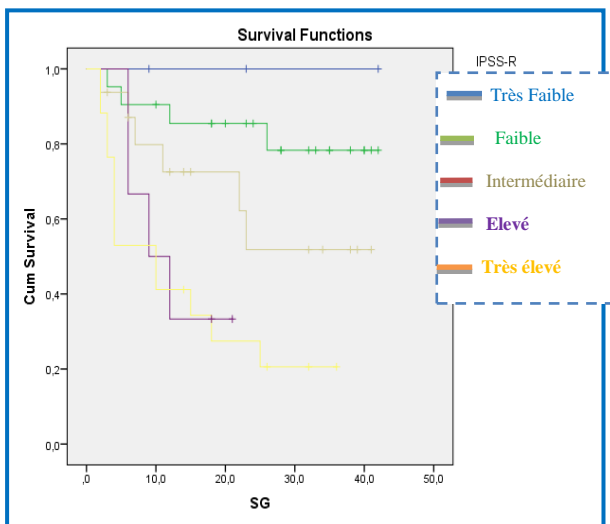


Figure n ° 64 : Courbe de SG et SSP selon l'IPSS- R

2.10.7 Courbe de SG et SSP selon le WPSS

Médiane/ IPSS-R risque	SG / mois	SSP/mois
Très faible	NA	NA
Faible	NA	NA
Intermédiaire	NA	NA
Haut	10 (5,8 - 14,1)	9 (3,2 - 14,7)
Très haut	04 (2,6 - 6,9)	2 (0,6 - 3,3)

Tableau n° LXIII : Mediane de SG et SSP selon le WPSS.

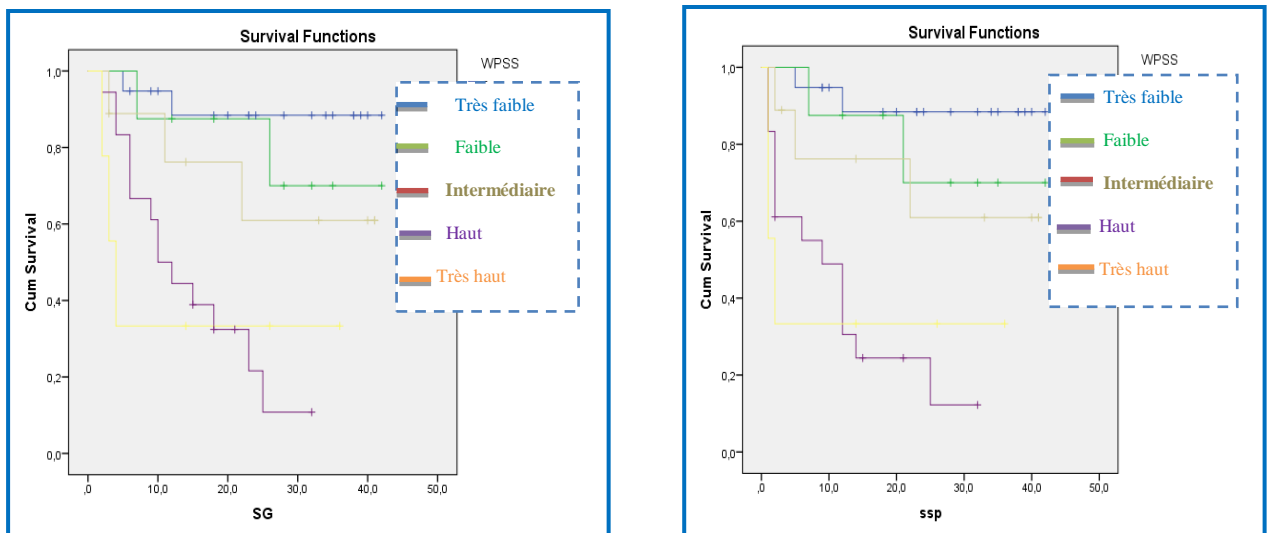


Figure n° 65 : Courbe SG et SSP selon le WPSS.

2.10.9 Courbe de SG et SSP selon le score de comorbidité

Comorbidité	SG / mois	SSP /mois
Faible	NA	NA
Intermédiaire	NA	NA
Elevé	26 (23 ,85 - 28,14)	25 (16,41- 35,58)

Tableau n °LXIV : Mediane de SG et SSP selon le score de comorbidite

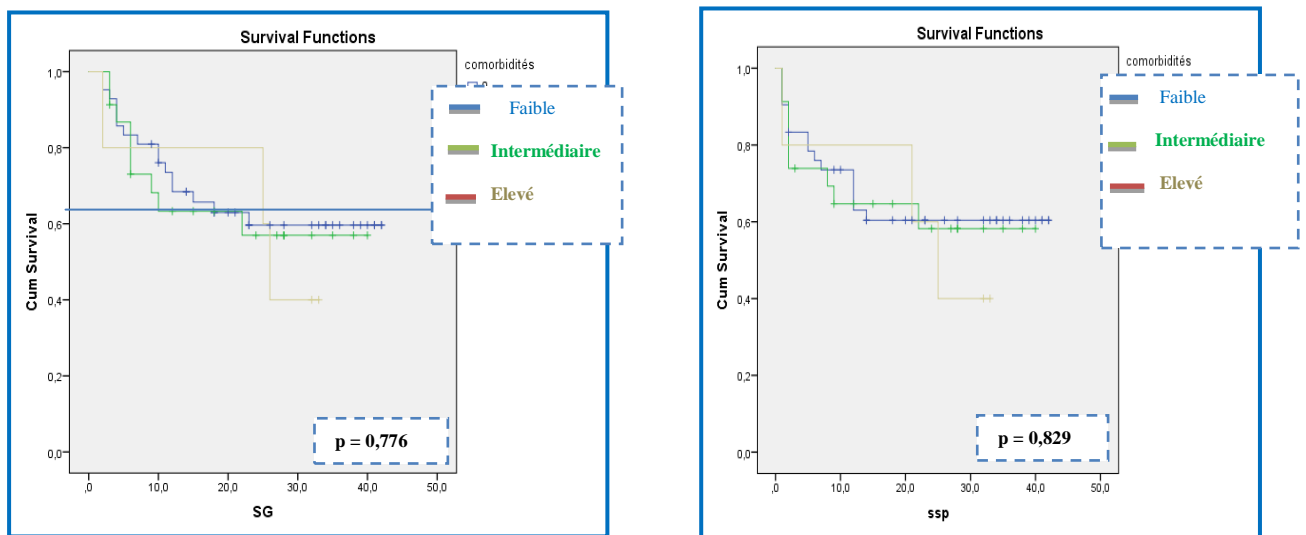


Figure n °66 : Courbe de SG et SSP selon le score de comorbidité .

DISCUSSION

3. Discussion

3.1 Sur les données épidémiologiques

3.1.1 Données sur l'Incidence

Les études épidémiologiques sur les SMD sont peu nombreuses ; l'incidence varie de 1 à 3,6 pour 100000 hts et par an selon le zones géographiques (1) et cette variabilité peut être en rapport avec la grande hétérogénéité des SMD (32, 37), les critères utilisés dans leur diagnostic. En Algérie, les données disponibles sont très parcellaires et ne permettent pas de comparaison avec la littérature.

3.1.2 Données sur l'âge

Dans notre série l'âge médian est de 61 ans concordant avec les 02 séries marocaines de I. Bibi où l'âge est de 60 ans (7) et de 58 ans pour M. Ahnach (124) et de celui des autres séries algériennes, 64,3 ans de A. Bekadja (126), Y. Bouchakor (133) et de la série Tunisienne, 64 ans de B. Achour (125) vs 70 à 71 ans dans la série de P. Greenberg (29) et 74 ans dans la série de X. Troussard (1) ; les patients de notre série sont âgés de moins de 60 ans dans 40 % des cas ce qui diffère de la série de P. Greenberg (29) ($p = 0.0008$), alors que nous rejoignons les deux séries de X. Troussard (1) et I. Bibi (7) ($p = 2,1$, $p = 0,11$).

3.1.3 Données sur le sexe

Nous avons noté une légère prédominance féminine dans notre série, sans différence significative avec la série marocaine de I. Bibi (7) ($P = 0,4$) et la série européenne de X. Troussard (1) ($p = 0,10$), mais nous trouvons une différence avec la série internationale de P. Greenberg (29) ($p = 0,04$) pour le sexe féminin, sans différence pour le sexe masculin ($p = 0,06$); pour la tranche d'âge ≤ 60 ans, nous avons 3F/1H sans différence significative avec la série de X. Troussard (1) pour les hommes et pour les femmes ($p = 0,2$ et 5), et pour la tranche > 60 ans nous avons 1H/1F sans différence significative avec la série de (1) ($p = 0,5$ et $p = 0.8$).

3.1.4 Données sur les causes des SMD

Aucun antécédent personnel de cancer ou d'exposition à la chimiothérapie ou à la radiothérapie au long cours n'a été noté chez les patients de notre série.

Nous avons noté une exposition aux médicaments de moins d'une année chez 4,2 % des pts (3 cas sous immunosuppresseurs pour aplasie médullaire), ce qui suggère que les cas d'aplasie étaient des SMD dans leur forme hypoplasique, puisque des signes de dysplasie multilignée ont été retrouvés chez les 3 pts et des anomalies cytogénétiques complexes ont été retrouvés chez deux pts. Ce qui nous fait dire que les 70 pts de notre série étaient bien des SMD de novo.

Nous avons analysé la fonction de nos pts afin de déterminer les facteurs de risques; nous avons noté la fonction d'agriculteur dans 5,7% et la fonction de chauffeur dans 4,2%. La notion d'exposition est notée chez 37,5% dans notre série vs (36%) dans la littérature, 4,2 % au benzène vs (10%), 4,2% au pesticides vs (10%) et 1,4% aux produits pharmaceutiques et 24,2% au tabagisme chronique vs (56%) selon J. Rocquain (134).

3.2 Comparaison des données cliniques

3.2.1 Délai diagnostique

Le délai diagnostique dans notre série est de 1,8 mois (1- 13) proche des résultats de la série marocaine (7) qui est de 02 mois (1-12 mois), vs 7 mois dans la série Marocaine de M. Ahnach (124). Ce délai parfois long est dû aux manifestations cliniques qui ne sont pas spécifiques, ce qui rend le diagnostic de SMD difficile et retardé.

3.2.2 Antécédents de cancer familial et comorbidités

Un cancer familial a été retrouvé dans notre série dans 18,5%, dont 7% sont atteints de LA. Les comorbidités chez les SMD permettent de calculer un score qui peut mesurer l'impact de ses comorbidités sur la survie des patients : une comorbidité est retrouvée chez plus de la moitié des pts (51,4%) : 41,3% (une HTA et une cardiopathie), 22,8% (un Diabète), 8,4% (une pathologie pulmonaire) et 2,4% (une pathologie rénale).

3.2.3 Circonstances de découverte de la maladie

Pour les modes de révélation sont dominés par le syndrome anémique dans 60% des cas dans notre série vs 90% dans 2 séries de I.Bibi (7) et P. Fenaux (4) , une cytopénie dans 52,8% des cas vs 50% dans les 02 séries (7, 4). Un syndrome hémorragique est noté dans 17% dans notre série vs 10% des cas des 02 mêmes séries, ce qui rejoint les données de ses 02 series (7,4).

3.2.3 Les manifestations cliniques

Selon la littérature, les principales manifestations cliniques des SMD sont dominées par le syndrome anémique ; cela est confirmé dans notre série, puisque nous rejoignons les 02 séries marocaines de I.Bibi (7) , M. Ahnach (124) ($p = 0,85$ et $p = 2,7$) et Tunisienne de B. Achour (125) ($p = 5,9$); cela est aussi vrai pour les syndrome hémorragique et infectieux pour lesquels nous ne notons pas de différence significative avec les 03 séries rapportées , celle de I.Bibi (7) , de M. Ahnach (124) et de B. Achour (125). La splénomégalie a représenté 13% des cas dans notre série vs 20 % dans la série de (7) sans différence significative ($p = 0,46$) . Les maladies systémiques sont décrites dans 14,2% de notre série vs 23% et 10% des deux séries de S. Berthier (129) et M. Casto (130) ($p = 0,27$ et $p =$

0,32) ; pour les polyarthrites et les vascularites qui ont représenté 10% et 7% dans notre série vs 21,4% et 42,8% de la série de **(129)** ($p = 0,11$ et $p = 1,38$), 43,7% et 43,7% de la série de **(130)** ($p = 5,2$ et $p = 4,6$), ou nous rejoignons les 02 séries étudiées sans différence pas significative .

3.3 Comparaison des données biologiques :

L'anémie est le mode révélateur le plus dominant dans la littérature, retrouvée dans notre série, l'Hb était ≥ 10 dans 12,8% des cas chez nos pts vs 17% de la série de P. Greenberg **(29)** sans différence significative ($p = 0,48$) ; elle était modérée $8 < Hb < 10$ dans 21,4% des cas vs 35% de la même série **(29)** avec une différence significative ($p = 0,005$), mais nous ne trouvons pas différence avec les deux séries de M. Ahnach **(124)** et B. Achour **(125)** ($p = 1,17$ et $p = 2,5$) ; elle était sévère avec une $Hb \leq 8$ dans 62,8% des cas , ce qui ne rejoint pas la série de **(29)** qui est de 48% ($p = 0,01$); elle était macrocytaire dans 31,4% des cas vs 38,23% de la série de **(124)** et normocytaire dans 50% des cas vs 52,9% de la série de **(125)** sans différence significative ($p = 0,4$ et $p = 0,7$) ; la neutropénie était < 800 dans 15,7% des cas dans notre série sans différence significative avec la série de **(29)** qui est de 18% et la série de **(124)** qui est de 44% ($p = 0,4$ et $p = 4,2$), mais nous trouvons une différence très significative par rapport à la série de **(125)** qui est de 37,5% avec un ($p = 0,0003$), le taux de PNN était ≥ 800 dans 70% des cas vs 82% de la série de **(29)** avec une différence significative ($p = 0,001$) ; la thrombopénie sévère était présente dans 27,7% des cas vs 19% dans la série de **(29)** sans différence significative ($p = 0,16$) , elle était modérée $> 50000 < 100000$ dans 21,4% des cas ce qui se rapproche des 02 séries de **(29)** qui est de 21% ($p = 0,9$) et de **(125)** qui est de 63% ($p = 6$), mais significativement différente avec la série de **(124)** ($p = 0,01$) et le taux de plaquette était ≥ 100000 dans 50% des cas vs 60% de la série de **(29)** sans différence ($p = 0,6$) . Nous avons plus d'anémie sévère dans notre série par rapport à la série américaine de **(29)**, moins de neutropénie sévère par rapport à la série Tunisienne de **(125)** et moins de thrombopénie modérée par rapport à la série Marocaine de **(124)**.

➤ Comparaison des données de l'hémogramme avec les séries de la littérature.

Hémogramme	Nombres de pts/70 pts /%	Peter L.Greenberg 7012 pts (29)	M. Ahnach 160 pts (124)	B.Achour 446 pts (125)
Hb ≥ 10 g/dl	09 (12,8%)	1171 (17%) p = 0,48		
8 < Hb < 10g/dl	15 (21,4%)	2464 (35%) p = 0,005	130(81,2%) p =1,17	412(92,4%) p = 2,5
Hb ≤ 8g /dl	44 (62,8%)	3377 (48%) p = 0,01		
Macrocytaire ≥ 100fl	22 (31,4 %)		58 (36%) p = 0,4	
Normocytaire	35 (50%)			231 (52%) p = 0,7
PN < 800 /µl	11 (15,7%)	1254 (18%) p = 0,6	70 (44%) p = 4,2	167(37,5%) p = 0,0006
PN ≥ 800/µl	49 (70%)	5758 (82%) p = 0,01		
Plaq ≥ 100000/µl	35 (50%)	4195 (60%) p = 0,6		
Plaq > 50000 < 100000/µl	15 (21,4%)	1469 (21%) p = 0,9	69 (43%) p = 0,01	281 (63%) p = 6
Plaq < 50000/µl	19 (27,7%)	1348 (19%) p = 0,16		
Blastes médullaires ≤ 2%	23 (32,8%)	3279 (47%) p = 0,02		
Blastes médullaires > 2% < 5	14 (20%)	1266 (18%) p = 0,6		
Blastes médullaires ≥ 5 < 10%	22 (31,4%)	1337 (19%) p = 0,05		
Blastes médullaires < 20% (10 -19%)	12 (17,1%)	901 (13%) p = 0,3		

Tableau n° LXV: Comparatif des données de l'hémogramme de nos patients par rapport à la littérature.

3.4 Comparaison des données cytologiques

La difficulté de l'étude cytologique réside dans la qualité de la coloration du frottis de sang et de la moelle pour reconnaître une dysplasie.

Dans notre série, le décompte des cellules s'est fait sur au moins 200 cellules ; le décompte des mégacaryocytes a été fait sur 30 à 40 mégacaryocytes. En cas de dysplasie < 10 %, nous avons pris en considération le taux de blastes sanguin et médullaire et les anomalies au caryotype évocatrices d'un SMD.

Le medullogramme nous a permis le plus souvent de poser le diagnostic dans (92,5%) de notre série vs 70% dans la série de I.Bibi (7) (p = 0,001) avec une différence très significative .

La dyserythropoïèse dans le sang est la moins spécifique de SMD (131). Dans notre série elle est marquée par l'anisocytose retrouvée dans 55,7 %, la poikilocytose dans 35,5 %, l'anisochromie dans 25,7% et les corps de Jolly dans 1,4 %.

Les elliptocytes sont décrits dans 7 cas (10%) dans notre série dont une elliptocytose acquise avec une del 20 q vs 7 cas dont 4 elliptocytoses acquises avec une del 20q de la série de Bréchet (135).

La dyserythropoïèse médullaire est notée dans 84,2 % des cas, binuclearité dans 32,8%, multinuclearité dans 2,8%, macroblastose dans 54,2 %, mégaloblastose dans 32,8%, cytoplasme feuilleté dans 77,1%, granulations basophiles dans 62,8% et ring sidéroblastes en couronne > 15% dans 24,2%.

La dysgranulopoïèse dans le sang à une valeur diagnostique importante; elle est notée dans 67,1% des cas, PNN hyposegmentés dans 55,7 %, des pseudo-pelgers dans 22,8 %, les PNN vacuolés dans 2,8% des cas chez qui une del p53 est associée à cette aspect cytologique typique (H.Mossafa) (**136**) et X.Troussard (**137**), hypogranulation dans 47,1 %, hypergranulation dans 11,4 %, les corps de Döhle dans 15,7%.

Dans la moelle qui est atteinte dans 51,4%, marquée par une hyposegmentation et hypogranulation dans 48,5 %, des pseudo-pelgers dans 14,2%, une hypersegmentation dans 10%, une hypergranulation dans 17,1%, une vacuolisation dans 5,7% ainsi que la présence de bâtonnet d'Auer dans les PNN dans un cas (1,4%) avec une t(8 ; 21) en cytogénétique (**144**).

La dysmegacaryopoïèse dans le sang à une valeur diagnostique importante, notée dans 65,7 % des cas, macrothrombocytes dans 62,8% des cas et microthrombocytes dans 2,8% des cas.

Dans la moelle; elle est touchée dans 75,7% des cas , marquée par des Micro- mégacaryocytes à noyau mature unique dans 67,1% des cas , mégacaryocytes hypolobés dans 51,4% des cas, mégacaryocytes à noyau rond unique évocateur d'un 5q- dans 18,5% des cas et les grands mégacaryocytes à noyaux séparés et arrondis multiples dans 42,8% .

L'atteinte d'une seule lignée était retrouvée dans 21,4% des cas vs 51,6% de la série d'I.Bibi (**7**) ($p = 0,01$) avec une différence significative, l'atteinte de deux lignées retrouvée dans 30% des cas vs 24,2% de la série de (**7**) ($p = 0,8$) et 3 lignées retrouvée dans 42,8% des cas vs 24,2% de la même série (**7**) ($p = 0,05$). Ce qui signifie qu'on a moins de cytopénie isolée dans notre série par rapport à la série de (**7**). Le nombre de lignés dysplasiques est considéré comme un facteur pronostique, la dysplasie multilignée augmente le risque de transformation en LAM selon les données de la littérature confirmée dans notre série.

Les blastes périphériques étaient $\leq 2\%$ dans 71,4% des cas , $\geq 2 < 5\%$ dans 14,2% des cas dont 1,4% des cas avec un bâtonnet d'Auer contribuant au diagnostic d'AREB2, $\geq 5 < 19\%$ dans 14,2% des cas, contribuant au diagnostic d'AREB2 dans 10% des cas chez qui une blastose médullaire était $\leq 9\%$.

Les blastes médullaires étaient $\leq 2\%$ dans 32,8% des cas vs 47% de la série de P. Greenberg (**29**) ($p = 0,02$) avec une différence significative, étaient $> 2\% < 5\%$ dans 20% des cas vs 18% de la même série de (**29**) ($p = 0,6$) sans différence significative , $\geq 5\% < 10\%$ dans 31,4% des cas vs 19% de la

même série (29) (p = 0,05) sans différence significative et contribuant au diagnostic d'AREB1 dans 21,4% des cas et AREB 2 dans 10 % des cas sur la blastose sanguine, < 20% (10 - 19%) dans 17,1% des cas vs 13% de la série de (29)(p = 0,3) sans différence significative , ce qui signifie que nous rejoignons la serie de (29) dans la blastose médullaire dans le seuil de > 2 et < 20%.

La BOM était réalisée dans notre série chez 37,1% des cas vs 30 % de la série de I.Bibi (7) (p = 0,4), ayant confirmé le diagnostic de MDS chez 84,2 % des cas , elle a mis en évidence une hypoplasie dans 15,8% des cas vs 6% de la série de (7) (p = 0,6) ; une myélofibrose présente dans 4,2% des cas vs 3% de la série de (7) (p = 0,7) ce qui rejoint cette série (7).

La coloration de Perls : Les rings sidéroblastes en couronne > 15% dans notre série sont trouvés dans 24,2% des cas contribuant au diagnostic d'ARSC dans 17% des cas et dans 7% cas ils étaient associés à des AREB.

3. 5 Comparaison selon la classification FAB

Selon l'ancienne classification du FAB, nous avons classé 64 /70 pts (91,4%) en : 29,6 % des cas sont des AR vs (46,8%, 51,3% et 67%) des séries de P.Greenberg (22), de B.Carolina (123) et de M .Theresa (132) (p = 0,008 , p = 0,0007 et p = 2) avec une nette différence significative avec les deux séries de (22 et 123) mais sans différence avec la série de (132) ; 17,1% des cas sont des ARSC vs (20%, 10,9% et 6%) des mêmes séries de (22, 123 , 132) (p = 0,5 ; p = 0,12 et p = 0,001) sans différence avec les deux séries de (22 et 123) , mais une différence avec la série de (132) ;53,1% des pts sont des AREB vs (33,1%, 21,4% et 27 %) des mêmes séries étudiées de(22, 123 , 132) (p = 0,0014, p = 1,19 et p = 2), nous trouvons une différence avec la série de (22) et nous nous rapprochons des deux autres séries de (123,132) ; 8,5% des cas ne sont pas classés par la classification FAB.

Nous avons moins d'AR dans notre série par rapport aux 2 séries de (22, 123), nous rejoignons par contre la série (132), nous avons plus d'ARSC par rapport à la série de (132) et plus d'AREB par rapport à la série de (22), puisque le taux de blastes médullaires était ≥ 5 % dans 45% de notre série par rapport à la série de P.Greenberg (22) avec une différence significative (p = 0,004), ce qui explique cette prédominance de formes avec excès de blastes dans notre série.

➤ Classification FAB par rapport à la littérature.

Classification FAB 64/70 pts	Nbre de cas / %	IPSS 627/816 pts (22)	B.Carolina 2015 (1080pts) (123)	Maria theresa Italie 380 pts (132)
AR	19 (29,6)	294 (46,8) p = 0,008	554(51,3%) p = 0,0007	253 (67% p = 2
ASI	11 (17,1)	125 (20) p = 0,5	118(10,9%) p = 0,12	23 (6%) p = 0,001
AREB	34 (53,1)	208(33,1) p = 0,0014	237(21,4%) p = 1,19	104 (27%) p = 2

Tableau n °LXVI : comparatif de la classification FAB par rapport à la littérature.

3.6 Comparaison sur la répartition des anomalies cytogénétiques

3.6.1 Données du caryotype

3.6.1.1 Les échecs de caryotype

Dans notre série, le taux global d'échec du caryotype était retrouvé dans 10% des cas vs 7% dans la série de D. Haase (5) ($p = 0,3$), cet échec est en rapport avec la culture et la réalisation propre du caryotype (la qualité des mitoses au cours de l'étalement qui dépend de l'humidité et la température, la dénaturation qui dépend de la qualité du culot et le nombre de mitoses à interpréter (moins de 10 mitoses) . Un caryotype interprétable était obtenu dans notre série dans 90% des cas vs 97,6% dans la série de (5) ($p = 1,9$) ce qui rejoint la littérature .

3.6.1.2 Comparaison de nos résultats du caryotype

Les anomalies cytogénétiques au caryotype sont détectées dans 40 à 60% des SMD de novo et aucune anomalie dans 50% à 60% dans les différentes séries de la littérature (5)(9),(12), (22) ,(29) ; dans notre série sur 63 caryotypes, une absence d'anomalie est retrouvée dans 33 cas (52,3 %) vs (48%, 63,1%, 60% ,47 % et 46%) des séries de D.Haase (5) , de NO .Esther (9) , de P.Greenberg (22, 29) et de M .Ahnach (124) ($p = 0,9$, $p = 0,12$, $p = 0,02$, $p = 0,9$, $p = 0,8$), nous rejoignons toutes les séries sauf la série de (22) ; un caryotype pathologique est retrouvé dans 30 cas (47,7%) vs (52 %, 38,6% ,40% ,41%, 45,3% et 44,6%) des mêmes séries étudiées (5, 9,22 , 28, 29,124) ($p = 0,2$, $p = 0,12$, $p = 0,6$, $p = 0,09$ et $p = 0,12$), sans différence significative avec les 05 séries. Une anomalie isolée est retrouvée dans 22,2% des cas de notre série vs (29% et 18%) des deux séries de (5) et (9)($p = 0,2$ et 0,3), elles sont associées dans 25,3% des cas vs 23% de la série de (5) ($p = 0,7$) sans différence significative, elles sont additionnelles dans 09,5% vs 9% de la série de (5) ($p = 0,6$), elles sont complexes dans 15,8% des cas vs (14% et 8,1%) des deux séries de (5) et (9) ($p = 0,3$ et 0,7) , à 3 anomalies dans 6,3% des cas vs 3% de la série de (5) ($p = 0,15$) , à plus de 03 dans 9,5% vs 11,1% de la même série de (5) ($p = 0,33$), nous ne retrouvons pas de différence significative sur le nombre d'anomalies au caryotype par rapport aux séries étudiées.

➤ Comparaison des résultats du caryotype par rapport à la littérature

Anomalies	Nombres de pts (63pts)	Greenberg IPSS 1997 (816 pts) (22)	Haase EUROPE 2007 (2072 pts) (5)	Greenberg IPSS-R 2012 (7012 pts) (29)	Esther Italie 2012 (220pts) (9)	M. Ahnach (75 pts) (124)
Aucune anomalie	33 (52,3%)	499 (60%) p = 0,02	988 (48%) p = 0,9	3295 (47%) p = 0,9	139(63,1%) p = 0,12	34 (46%) p = 0,8
Anormal	30 (47,7%)	327 (40%) p = 0,24	1080(52%) p = 0,2	3717 (45,3%) p = 0,09	81(38,6%) p = 0,12	33(44,6%) p = 0,12
Isolées	14 (22,2%)		605 (29%) p = 0,2		40 (18%) p = 0,4	
Associées	16 (25,3%)		476(23%) p = 0,7			
- 02 anomalies	06 (09,5%)		180 (9%) p = 0,6			
- Complexes	10 (15,8%)		299 (14%)		18 (8,1%) p = 0,3	
- 03 anomalies	04 (06,3%)		65 (3%) p = 0,15			
- > 03 anomalies	06 (9,5%)		134(11,1%) p = 0,33			
- 04 anomalies	02 (03,1%)		39 (2%) p = 0,46			
- 06 anomalies	02 (03,1%)		38 (2%) p = 0,43			
- > 06 anomalies	02 (03,1%)		27 (1%) p = 0,20			

Tableau n°LXVII : Comparatif des résultats du caryotype par rapport à la littérature.

3.6.2 Données de la FISH

L'hybridation in situ (FISH) a été réalisée chez 70 pts ; nous avons ciblé les différents chromosomes recommandés selon le GFM.

L'absence d'anomalies au caryotype dans 52,3% des cas de notre série a été confirmée par FISH dans 45,7% des cas. Dans un caryotype normal (3%), elle a objectivé deux anomalies cryptiques, une del 5(q13q33) associée à une del 17p13(p53) (pt n°67) vs 1,3% de la série de NO .Esther (9), 9,2% et 15,7% des deux séries de P. Bernasconi (121) et de W. Yang (122) (p = 0,4, p = 0,13), sans différence significative avec les 02 séries étudiées.

Dans 47,6% des cas (n = 30) où le caryotype était pathologique, la FISH ayant ciblé les anomalies les plus fréquemment décrites le confirme dans 100% des cas, la del 5q dans 14 cas, dont une cryptique non détectée dans un caryotype complexe (pt n°8), la del 7q -7 dans 07cas, la del 20q dans 04 cas, la del 17p dans 03 cas dont une translocation avec le ch 5 en caryotype, t(5;17) (pt n°57), une duplication du 3, alors qu'en caryotype c'est une t(3;6) (pt n°11), le MLL (11q) dans 02 cas.

Dans 10 % des cas où le caryotype n'était pas concluant pour échec dans notre série, la FISH a mis en évidence, une del 20 q (pt n°28) (14,2%) vs (25 à 38%) de la série de (122) (p = 0,9) sans différence significative avec cette série.

Les peintures chromosomiques par FISH ont été indiquées chez 04 pts, ayant permis de reconnaître le matériel génétique d'un marqueur (pt n°63)(+13), d'un remaniement complexe d'une del 17p avec une del 5q en FISH alors que c'est une t(5;17) (pt n° 57), ayant confirmé une t(7;16) (pt n°61) et une insertion (5;8) (pt n° 9).

3. 6.3 Comparaison de nos résultats du caryotype et la FISH

Dans notre série nous rejoignons la littérature dans la fréquence et l'association des anomalies cytogénétiques, la del5q la plus fréquente retrouvée dans 22,2% des cas dans notre série vs 20% dans la plus part des séries de la littérature et 13,6% de la série de B. Achour (131) (p = 0,24), elle est isolée dans 8% des cas vs (6%, 9,7%, 11,7%, 18,7%, 18,2%, 10,5% et 5,6%) des séries de P. Greenberg (22), de S. Taoussi (28), de B. Carolina (123), de B. Achour (131) et de M. Theresa (132) (p = 0,7; p = 0,3; p = 0,8; p = 0,6 et p = 0,64) sans différence significative, elle est associée dans 14,2% des cas vs 16% dans la littérature (4, 5, 12) et 8% dans la série de (131) (p = 0,4) aussi sans différence significative, elle est additionnelle dans 3% des cas vs 5% de la série de P. Fenaux (4) et 1,1% de la série de (131) (p = 0,7) et complexe dans 11,1% des cas vs 14% et 7% de la série de (4) et de (131) (p = 0,5); suivie de la del 7q/-7 qui est retrouvée dans 11% des cas vs 11% dans les différentes séries de la littérature (4, 5, 12) et 9% dans la série de (131) (p = 0,8), elle est isolée dans 1,5% des cas de notre série vs (1%, 7,2%, 6,5%, 3%, 2% et 3,4%) des séries de (22), de (123), de (132) et de (131) (p = 0,9, p = 0,5; p = 0,6; p = 0,7 et p = 0,8), elle associée dans 9,5% des cas vs 13% dans la littérature (4, 5, 12) et 5,6% dans la série de (131) (p = 0,56) et elle est complexe dans 9,5% des cas vs 10% des séries de (4, 5, 12) et 3,4% dans la série de (131) (p = 0,2), avec qui nous ne notons aucune différence significative; la del 20q retrouvée dans 6,3% des cas vs 4 à 6% dans les séries de (4, 5, 12) et 3,4% dans la série de (131) (p = 0,6), elle est isolée dans 4,7% des cas vs (2%, 6%, 4%, 3%, 5% et 1,1%) des séries de (22, 123, 132, 131) (p = 0,45; p = 0,30; p = 0,11; p = 0,3 et p = 0,9) aussi sans différence significative; elle est complexe dans 1,5% des cas vs 4% dans la littérature; la trisomie 8 est retrouvée dans 11% des cas dans notre série vs (5%, 5,3%, 3%, et 5%) des séries de (22), de (123) et de (132) (p = 0,07; p = 0,06; p = 0,08) sans différence significative, alors qu'une différence est retrouvée avec la série brésilienne de B. Carolina de 3,5% (123) (p = 0,01); elle est isolée dans 3% des cas de notre série vs 8% de la série de V. Eclache (12), additionnelle dans 3% des cas et complexe dans 6,3% des cas vs 5% de la série de (12). Les anomalies qui ont un impact pronostique très bon quand elles sont isolées selon la classification IPSS-R, c'est la monosomie Y qui a représenté 3% dans notre série, isolée et additionnelle vs (2%, 2,8%, 1%, 3% et 2,2%) des séries de (22), de (123), de (132) et de (131) (p = 0,9; p = 0,8; p = 0,16; p = 0,7 et p = 0,8) sans différence avec ces séries étudiées; la del 11q retrouvée dans 3% des cas isolée dans 1 cas et additionnelle dans

l'autre cas dans notre série vs 3% et 3,4% des séries de (132) et de (131) ($p = 0,7$ et $0,3$), la del 12p isolée retrouvée dans 1,5% vs 1% dans la littérature, la del (13q) était complexe dans 1,5% de notre série. Les anomalies qui ont un impact péjoratif dans un contexte complexe associant la del 5q /-5 et la -7/del 7q telle que l'atteinte du chromosome 17, retrouvée dans 7,5 % vs 5% de la série de D. Haase (5), la del 17 p dans 1,5% et la del 17q dans 3% vs 4,7% de la même série, (-17) dans 1,5%, la t(5 ;17) dans 1,5% vs 1% ; la del3q dans 1,5% vs < 1%, les plus rares décrites dans notre série le plus souvent complexe avec la del 5q /-5 et la -7/del 7q et +8 à type de +13 complexe dans 1,5% ; + 20 additionnelle et complexe dans 3%, dup1q ou +1q additionnelle dans 3% vs 3% ; la monosomie X dans 3% vs 0,6%, additionnelle et complexe, les monosomies telle que (-3, - 6, - 9, - 12, -11, -13, -16, -18, - 22) dans 14,2% des caryotypes complexes et 1,5% chacune, les translocations sans atteinte du 5 et 7 dans 7,9% dont 6,3% des caryotypes associés avec 1,5% chacune et 1,5% des caryotypes complexes, suivies des autres anomalies rares et complexes associant la del 5q/5 et la del 7q /7 et Tri 8 (iso 20q, +mar, ring ; chromosome minute dans 1,5% à 3% chacune vs 1 à 3% dans la littérature.

➤ Comparaison des résultats cytogénétiques par rapport à la littérature.

Anomalies au caryotype les plus fréquentes	Notre série (63 pts)	GreenbergP, 1997 (684 pts) (22)	NO Esther Italie (220 pts) (9)	B.Carolina Argentine (632 pts) (123)	B.Carolina Brésil (309 pts) (123)	B.Carolina Chili (99pts) (123)	M.Teresa Italie 2013 (380pts) (132)	B.Achour Tunisie 2016 (88 pts) (131)
Caryotype normal	33(52,3%)	489(60%) $p = 0,001$	139(63,1%) $p = 0,12$	367(58,1%) NS	186(60,2%) $p = 0,25$	66(66,7%) $p = 0,09$	232(61%) $p = 0,19$	54(61,3%)
Anormal	30(47,7%)	195 (28,5%) $p = 0,001$	81 (38,6%) $p = 0,12$	265(41,9%) $p = 0,38$	123 (39,8%) $p = 0,25$	33(33,3%) $p = 0,09$	148 (39%) $p = 0,19$	34(38,7%)
Del (5q)/	14(22,2%) 5(7,9%) isolée	48(6%) isolée $p = 0,7$		31(11,7%) isolée $p = 0,3$	23(18,7%) isolée $p = 0,8$	6(18,2%) isolée $p = 0,64$	40(10,5%) isolée $p = 0,6$	12 (13,6%) 5(5,6%) isolée $p = 0,8$
Del (7q) /-7	7(11%) 1(1,5%) isolée	10 (1%) $p = 0,9$		19 (7,2%) isolée $p = 0,5$	8(6,5%) isolée $p = 0,6$	1(3%) isolée $p = 0,7$	8(2%) Isolée $p = 0,8$	8 (9%) 3(3,4%) isolée $p = 0,8$
Del (20q)	4(6,3%) 3(4,7%)	16 (2%) $p = 0,45$		16(6%) $p = 0,30$	5(4%) $p = 0,11$	1(3%) $p = 0,13$	19 (5%) $p = 0,9$	3 (3,4%) 1(1,1%) isolée $p = 0,3$
+8	7(11%)	38 (5%) $p = 0,07$		34(5,3%) $p = 0,06$	11(3,5%) $p = 0,01$	3(3%) $p = 0,08$	18(5%) $p = 0,08$	
-Y	2(3,1%)	17 (2%) $p = 0,9$		18 (2,8%) $p = 0,8$	3(1%) $p = 0,16$		11(3%) $p = 0,7$	2 (2,2%) $P = 0,8$
Del (11q)	2(3,1%)						11(3%) $p = 0,7$	3 (3,4%) 1(1,1%) Isolée $P = 0,3$
Complexe	11(17,4%)	66 (8%) $p = 0,08$	18 (8%) $p = 0,03$	47(7,4%) $p = 0,006$	21(8,17%) $p = 0,005$	14(14,1%) $P = 0,7$	26(6%) $p = 0,004$	

Tableau n°LXVIII : Comparatif des anomalies cytogénétiques au caryotype et FISH.

3.7 Comparaison selon la classification OMS

Selon la classification OMS 2008 et 2016 nous avons reclassé nos patients après la classification FAB en : les 19 pts AR sont classés : 11cas en AR, 06 cas en CRDM et 02 cas en SMD avec del 5q isolée ; les 06 non classés par le FAB sont classés par l'OMS en 06 cas de CRDU (05 cas de TR et 1cas de NR) ; les 11 cas d'ARSC sont reclassés : 08 cas en ARSC et 03 cas en CRDMSC ; les 34 cas d'AREB sont reclassés : 15 cas en AREB1 et 19 cas en AREB2). La nouvelle classification de l'OMS 2016, nous a permis de reclasser une hyperplasie erythroblastique avec un excès de blastes (Anciennement LAM6) en AREB2 ; ce qui confirme que la classification OMS est plus utile pour l'identification des groupes avec des pronostics différents

➤ Comparaison de la classification FAB par rapport à la classification OMS 2008 et 2016.

Classification FAB	Nbres de pts	Classification OMS 2008	Nbres de pts	Classification OMS 2016
AR	19	CRDU (AR)	11	SMD –DU
		CRDM	06	SMD-DM
		SMDavec del5qisolée	02	SMDavec del5q isolée
Non classés	06	CRDU(TR)	05	SMD-DU
		CRDU(NR)	01	SMD-DU
ASI	11	ARSC	08	SMD –RS-DU
		CRDMSC	03	SMD –RS-DM
AREB	34	AREB1	15	SMD-EB1
		AREB2	19	SMD-EB2

Tableau n° LXIX: comparatif entre les 03 classifications (FAB, OMS 2008 et 2016) dans notre série.

Nous avons comparé nos résultats avec la littérature : Les CRDU représentent 24,2% des cas dans notre série vs (9% ,16,4% et 12%) des trois séries de P.Greenberg (22) ,de B. Achour (125) et de B. Carolina (123) (p = 1,3 ; p = 0,1 et p = 0,0001) ; l'ARSC représente 11,4% des cas de notre série vs(7% , 3,8% et 5%) de la même série de (22),de (125),et de (123) (p = 0,17,p = 0,003 ,p = 0,04), la CRDMSC représente 4,2% des cas dans notre série vs (15 % et 7%) des séries de JW.Vardiman (20), de (123) (p = 0,01 ,p = 0,5) , 08,5% des cas de nos pts sont des CRDM vs (47%, 40,4% , 66%, 42% , 48,5% et 25%) des mêmes séries étudiées de (22) , de (125), deM.Ahnach(124), de (123) et deM. Theresa (132)(p = 5,3 ; p = 1,3 ; p = 8,1 ; p = 4 et p = 0,002) , 48,5% des cas de nos pts sont des AREB vs 20% de la série de (124) (p = 0,9), dont 21,4% des cas sont des AREB1vs (15 % , 12,5% , 13,2% , 20% et 15%) des séries de (22) , de (125) , de (124) , de (123) et de (132)(p = 0,15 ; p = 0,04 ;

p = 0,9; p = 0,008 et p = 0,17) et 27,1% des cas sont des AREB 2 vs (18,5%,14,1%,16,4% et 12%) des séries de (22), de(125) ,de (123) et de (132) (p = 6,4 ; p = 4,2 ; p = 0,001) et 02,8% des cas sont des SMD avec del 5q isolée vs(4% , 4 % , 3%, 4,1% et 7%) des mêmes séries de (22), de (125) , de (124) , de (123) et de (132))(p = 0,62 ; p = 0,60 ;p = 0,9 ; p = 0,7 et p = 0,16) sans aucune différence significative . Nous rejoignons les 02 séries de (22) et de (125) pour les CRDU , les 4 séries de (22), de (123) , de (124) et de (125) pour les CRDM, la série de (123) pour la CRDMSC ; les séries de (22) , de (124) et de (132) pour les AREB1 , les séries de (22) et de (125) pour les AREB2 , toutes les séries pour le 5q - isolée , une différence significative pour les CRDU avec la série de (123) , l'ARSC et les AREB1 avec les séries de (123) et de (125) et les AREB2 avec la série de (123). Nous avons plus d'AREB (53%) dans notre série par rapport à la littérature et moins de CRDU et de CRDM, ceci est due probablement au retard de consultation et de diagnostic car la symptomatologie est non spécifique.

3. 8 Comparaison de la classification cytogénétique

Nous avons comparé les résultats des deux classifications cytogénétiques dans notre série (1997 et 2012) : les 40 cas avec risque cytogénétique favorable de 1997 sont de bon risque dans 39 cas et très bon risque dans un cas selon celle de 2012. Les 11cas Intermédiaires sont de très bon risque dans 01 cas, de bon risque dans 04 cas et de risque intermédiaire dans 06 cas selon 2012. Les 12cas défavorables sont de mauvais risque dans 04 cas et de très mauvais risque dans 08 cas selon 2012 .

➤ Comparaison des résultats cytogénétiques.

Risque cytogénétique 1997	Nombre de pts	Nombre de pts	Risque cytogénétique 2012	Nombre de pts
Favorable	40 →	40 →	Très bon Bon	01 39
Intermédiaire	11 →	05 → 06 →	Très bon Bon Intermédiaire	01 04 06
Défavorable	12 →	04 → 08 →	Mauvais Très mauvais	04 08
Total	63	63		63

Tableau n° LXX: Comparaison entre les 02 classifications cytogénétiques (1997 et 2012) dans notre série.

Nous avons comparé avec la littérature nos résultats du caryotype et FISH tenant compte de la classification cytogénétique de l'IPSS: 63,4 % des cas sont de risque cytogénétique favorable vs 59% et 69,4% des deux séries de P.Greenberg (22) et de B. Carolina (123) (p

= 0,7 et P = 0,3) sans différence significative, 17,4% des cas sont de risque intermédiaire vs 19% et 18,2% des mêmes séries de (22) et de (123) (p = 0,7 , p = 0,8) aussi sans différence et 17,4 % des cas sont de risque défavorable vs 22% et 12,4% de la série de (22) et de la série de (123) (p = 0,5 , p = 0,13) .Nos résultats rejoignent les données des 02 séries étudiées de (22) et de (123) sans différence significatif.

Selon la classification (NPCRC)(IPSS-R 2012) : nous avons reclassé 03,1% de nos pts en très bon risque vs (4% et 3%) des deux séries de P.Greenberg (29) et de M. Theresa (132) (p = 0,8 ; p = 0,9), 68,2 % des cas en bon risque vs (72% et 77%) des trois séries de (29) ,de (123) et de (132) (p = 0,4, p = 0,9 et p = 0,15), 11,1 % des cas en risque intermédiaire vs (13% et 16,7%) des mêmes séries de (29), de (123) , de (132)(p = 0,3 , p = 0,13 et p = 0,4), 06,3% des cas en mauvais risque vs (4% et 5,4%) aussi de la même série de (29) ,de (123) , de (132)(p = 0,3 , p = 0,59)et 11,1% des cas en très mauvais risque vs(7% , 5,9% et 3%) (p = 0,14, p = 0,09 et p = 0,001).

Nos résultats rejoignent les données des 03 séries de (29), (123) et de (132) sans différence significatif pour les risques faibles et intermédiaires pour les deux classifications, nous rejoignons les deux séries de (29) et (123) pour les hauts risques (mauvais et très mauvais), mais nous trouvons une différence significative dans le très mauvais risque avec la série de (132).

3. 8.1 Comparaison des anomalies cytogénétiques selon la classification de l’OMS et devenir

Nous avons comparé les anomalies cytogénétiques retrouvées chez nos patients pour chaque type de SMD selon la classification OMS. Les anomalies isolées, ou associées (double, triple ou complexe plus de 03 anomalies et leur impact sur la survie et la progression.

L’absence d’anomalies a été marqué dans 50,8% des cas dans notre série, dont 34,3% (11 cas) sont des CRDU dont 01 décès par comorbidité, 28,1% (9 cas) sont des ARSC dont 03 décès par comorbidité, 03 sont des CRDM dont un décès par comorbidité, 21,8% (7 cas) sont des AREB dont 4 décès, 3 par transformation et un par comorbidité.

Des anomalies sont retrouvées dans 31 cas de notre série, les plus fréquentes isolées sont : La (del 5q) retrouvée dans 5cas (16,6%) représentée par 02 cas de syndrome 5q- (40%) dont 1 décès par transformation et 03 cas d’AREB (60%) dont 1 décès par transformation, la del 20q retrouvée dans 3cas (10%) dont 1 cas d’ARSC (33,3%) , 2 cas d’AREB (66,6%) dont 1 décès par comorbidité , la tri 8 retrouvée dans 02 cas (6,6%) dont 1 cas de CRDM vivante et 1 cas d’AREB2 décédée , la (-7) retrouvée dans 1cas (3,3%) chez 1AREB2 vivante après GMO , la del 11(q23) retrouvée dans 02 cas d’ARSC, 1 cas vivant et 1cas décédé par comorbidité , la (-Y) retrouvée dans 1cas d’AREB2et la del (12 p) retrouvée dans 1 cas d’AREB1, les deux décédés après transformation.

Les anomalies additionnelles les plus fréquentes dans notre série impliquant les chromosomes suivants : la del (5 q), la del (17 p), le (- X),le (-Y) et les translocations t(2 ;11) et t(8 ;21) sont retrouvées dans 03 cas d'AREB (10%) dont 02 décès; impliquant la tri 8, la del 11q et tri 20 dans 2 cas d'ARSC dont 1décès et impliquant : le +1q et la t(1,14) dans une AR vivante.

Les anomalies complexes à 3 impliquant la del5q/-5, la del (3q) dans 03 cas, 2 cas d'AREB1 et 1 cas d'AREB2 dont 2 décès par transformation, 1cas greffé ; impliquant la +8, la del 20q et la t(7) dans une AREB2 vivante.

Les anomalies complexes plus de 3 impliquant la del 5q/- 5 , la -7/del7q , la del (17q) ,la del (13q) , la +8 , les monosomies et les trisomies des autres chromosomes (3,6,11,12, 13, 16, 21, 22) et les translocations déséquilibrés dans 05 cas d'AREB1et 02 cas d'AREB2 tous décédés en transformation
Nos résultats confirment les données de la littérature sur le pronostic péjoratif d'un caryotype défavorable avec un impact réel sur la progression puisque il est retrouvé dans la majorité des cas chez des SMD avec excès de blastes et un impact négatif sur la survie puisque 82% de ces patients sont décédés.

3.9 Comparaison des classifications IPSS, IPSS-R et WPSS

3.9.1 L'IPSS

90% des cas (n = 63) sont classés selon l'IPSS sur caryotype et FISH en : Faible risque : dans 28,5% des cas vs (37% , 32,8% ,11%, 32,6% et 43%) des séries de P.Greenberg (22), de B. Achour (125) ,de M.Ahnach (124), de B. Carolina (123) et de M. Theresa (132) (p = 0,06 ;p = 3,3; p = 0,01 ; p = 0,6 ; p = 0,03), en risque intermédiaire 1 dans 39,6% des cas vs (40%, 36,8% , 56%, 43,4% et 40%) des mêmes séries étudiées de (22) ,de (125), de (124) , de (123) et de (132)(p = 0,9 ;p = 0,6 ;p = 0,06 ;p = 0,5et p = 0,8), en risque intermédiaire 2 dans 26,9 % des cas vs (16%,11,8%,16%,14,5% et 14%) des 05 séries de (22), de (125), de (124) ,de (123) et (132) (p = 0,02 ;p = 0,001; p = 0,13 ; p = 0,01 et p = 0,03) et en haut risque dans 4,7% des cas vs (7%, 6,3% ,16%, 9,6% et 3%) des mêmes séries de (22), de (125) , de (124), de (123) et de (132)(p = 0,5 ;p = 0,5 ;p = 0,03 ;p = 0,20 et p = 0,4).
Pour les faibles risques, nous rejoignons les trois séries de (22), de (125) et de (123), nous trouvons une différence significative avec les deux séries de (124) et de (132), nous avons plus de faibles risques par rapport à la série de (124) et moins par rapport à la série de (132), nous rejoignons les 5 séries pour les intermédiaires1, nous avons plus d'intermédiaire 2 par rapport aux 4séries de (22),de (125), de (123) et de (132) et pas de différence avec la série de (124) , pour les hauts risques nous rejoignons plus les séries de (22) ,de (125) , de (123) et de(132) , nous trouvons une différence avec la série de (124) qui a plus de haut risque ; nous rejoignons plus les 2 séries de (22) et de (125) sauf pour les intermédiaires 2 .

Ce qui signifie que le taux de blastes est un facteur prédictif de haut risque en cas de caryotype normal ou d'anomalies cytogénétiques favorables ou intermédiaires, le nombre d'anomalie surtout complexe est corrélé aussi au risque de progression confirmé dans notre série ce qui rejoint les données de la littérature.

Nous avons comparé le risque IPSS selon chaque type de SMD de la classification OMS dans notre série ; les faibles risques qui regroupent les (Faible et intermédiaire1) sont dans 22,1% des cas des CRDU, 7,8% des cas sont des CRDM, 17,4% des cas sont des ARSC, 1,5% des cas sont des syndrome 5q-, 12,6% des cas sont des AREB1 et 4,7% des cas sont des AREB2 ; Pour les hauts risques qui regroupent les (Intermédiaire 2 et haut), dans 24% des cas sont des AREB2 et 7,9% des cas sont des AREB1.

3.9.2 l'IPSS -R

Les 63 pts sont classés selon l'IPSS-R en : très faible risque dans 4,7% des cas vs (19%, 5,1%, 38%) des séries de P.Greenberg **(29)**, deB. Achour **(125)** et deM. theresa **(132)** ($p = 0,004$) $p = 0,95$, $p = 1,6$), en faible risque dans 33,3% des cas vs (38%, 30,4%, 38,1 et 33%) des mêmes séries de **(29)**, **de (125)**, **de (123)** et **de (132)** ($p = 0,4$; $p = 0,9$), en risque intermédiaire dans 25,3% des cas vs (20%, 30,1%, 17,9% et 18%) aussi des mêmes séries étudiées de **(29)**, **de (125)**, **de (123)** et **de (132)** ($p = 0,6$; $p = 0,2$; $p = 0,13$ et $p = 0,09$), en risque élevé dans 07,9% des cas vs (13%, 12,9%, 13,6 % et 7%) ($p = 0,2$; $p = 0,2$; $p = 0,6$; $p = 0,18$), en risque très élevé dans 28,5 % des cas vs 10%, 9,2%, 12,1% et 4%) des memes séries de **de (29)**, **de (125)**, **de (123)** et **de (132)** ($p = \text{NS}$; $p = \text{NS}$; $p = 0,0001$ et $p = 1,7$).

Le score IPSS- R nous a permis de classer notre série en SMD : Faible et très faible dans 38% vs 57% de la série de **(29)** ($p = 0,0001$), 35,5% de la série de **(125)** ($p = 0,8$), 38,1% de la série **(123)** ($p = 0,4$), 71% de la série (**132**) ; élevé et très élève dans 36,5% des cas vs 23 % ($p = 0,04$) **(29)** et 22% de la série de **(125)** ($p = 0,04$) ; la différence était significative pour les très faibles risques avec la série de **(29)**, et les risques très élevés avec la série de **(123)** mais pas de différence pour les faibles risques, les risques intermédiaires ni les risques élevés avec les 4 séries de la littérature ; ce qui explique que nous avons moins de faibles risques et plus de risques élevés ; alors qu'il n'y avait pas de différence dans la classification cytogénétique par rapport à la littérature, mais les cytopénies multiples et leur seuil sont les facteurs influençant sur le risque pronostique de notre série à côté de la blastose et le caryotype défavorable.

Nous avons comparé le score IPSS-R dans notre série selon l'OMS, les CRDU sont de très faibles et faibles risques dans 15,8% des cas, les ARSC, les CRDMSC et les CRDM sont de risque faible dans 17,4% des cas et intermédiaire dans 6,3% des cas, les AREB1 et AREB2 sont de risque faible

dans 1,5% des cas , dans 9,5% des cas sont de risque intermédiaire et 36,5% des cas de risque élevé et très élevé .

3.9.3 Le WPSS

Nous avons comparé nos résultats du WPSS avec les deux séries de B.Carolina (**123**) et de M. Theresa (**132**) , 90% de nos patients (n = 63) sont classés selon le WPSS , 31,7% des cas sont de très faible risque vs (17,8% et 6%) des deux séries de (**123**) et de (**132**)(p = 3,17 et p = 2,5) , 14,2% sont de faible risque vs (39,8% et 55%) des mêmes séries (p = 5,9 et p = 1,3) , 11,1% des cas sont de risque intermédiaire vs (18,6% et 17%)(p = 0,13 et p = 0,2) , 26,5% sont de haut risque vs (12,8% et 17 %)(p = 0,001 et p = 0,07) et 15,8% des cas sont de très haut risque vs (11%, 4%) (p = 0,2 et p = 0,0002). Nous ne trouvons pas de différence significative pour les très faibles risques, les faibles et les intermédiaires avec les deux séries de (**123**) et de (**132**, mais nous notons par contre une différence significative avec la série de (**123**) pour le haut risque et la série de (**132**) pour le très haut risque, nous avons plus de haut risque ce qui est corrélé aux formes avec excès de blastes qui représentent 48,5% dans notre série avec l'augmentation des besoins transfusionnels à côté de la cytogénétique défavorable .

Nous avons comparé le score WPSS selon la classification OMS dans notre série , les CRDU ont un WPSS de très faible et de faible risque, les 5q- ,les CRDM et les ARSC sont de risque faible et intermédiaire alors que les AREB 1et 2 sont de haut et de très risque dans 38,5% , ce qui prédit que la classification OMS , le caryotype et les besoins transfusionnels ont un impact sur ce pronostic confirmé dans notre série et nous rejoignons la série de (**23**).

3.9.4 Comparaison entre les 03 scores pronostiques

Nous avons comparé les 03 scores pronostiques selon la classification OMS chez nos pts :

OMS /Risque	IPSS	IPSS-R	WPSS
AR = 08	07 = Faible (11,1 %)	Très faible = 01 (1,5%) Faible = 04 (6,3%) Intermédiaire = 2	05 =Très faible (8%) 02 = Faible (3,8%)
	01 = Intermédiaire 1 (1,6%)	Faible = 01	01 = Très faible (1,6%)
NR = 01	01 = Faible (1,6%)	Très faible = 01	01 = Très faible (1,6%)
TR = 05	03 = Faible (4,8 %)	Faible = 03	01 = Très faible 02 = Faible
	02 = Intermédiaire 1 (3,2%)	Faible = 01 Intermédiaire = 01	02 = Très faible
ASI /SMD- RS -DU = 08	05 = Faible (08 %)	Faible = 05	04 = Très faible 01 = Faible
	03 = Intermédiaire 1 (4,8%)	Faible = 02 Intermédiaire = 01	02 = Intermédiaire 01 = Très Faible
CRDM-RS- DM = 03	01 = Faible	Faible = 01	01 = Très faible
	02 = Intermdiaire 1	Très faible =1 Intermédiaire =1	01 = Très faible 01 = Faible
CRDML / SMD-DM= 05	05 = Intermédiaire 1 (08%)	Faible = 03 Intermédiaire = 02	01 = Très faible 01 = Faible 01 = Très faible 01 = Intermédiaire
AREB1/ SMD-EB1 = 12	07 = Intermédiaire 1 (11,2 %)	Faible = 01 Intermédiaire = 05 Elevé = 01	03 = Intermédiaire 04 = Haut
	05 = Intermédiaire 2(08%)	Très élevé = 05	02 = Haut 03 = Très haut
AREB2/ SMD-EB2 = 18	04 = Intermédiaire 1 (06,4%)	01 = Intermédiaire (1,6%) 03 = Elevé (04,8%)	04 = Haut
	11 = Intermédiaire 2 (17,7%)	Intermédiaire = 01(1,6%) Elevé = 01 (1,6%) Très élevé = 09 (14,5%)	01 = Intermédiaire 1,6%) 07 = Haut (11%) 03 = Très haut (4,8%)
	03 = Haut risque (04,8%)	Très élève = 03	03 = Très haut
5q-/ SMD-del 5q = 02	01 = Faible	Faible = 01	01 = Faible
	01 = Intermédiaire 1	Intermédiaire = 01	01 = Très faible

Tableau n° LXXI: Comparatif des 03 scores pronostiques selon la classification OMS (63pts) .

CONCLUSION

4–Conclusion

Le premier objectif de notre travail était d'appliquer la cytogénétique aux syndromes myélodysplasiques afin de mettre en évidence les anomalies cytogénétiques décrites dans la littérature devant toute suspicion de SMD en se basant sur la classification FAB en éliminant les LMMC et les AREB T chez l'adulte de plus de 15 ans.

70 patients ont été inclus dans notre étude, un âge moyen de 61ans, 60% avaient un âge plus de 60 ans, une légère prédominance féminine, tous de novo, le diagnostic était posé sur la confrontation des données cliniques aux données de l'hémogramme, sur des cytopénies dans au moins une lignée, > 6 mois après exclusion de toutes autres causes de ces cytopénies.

L'anémie a été retrouvée dans 82%, macrocytaire dans 32% et arégénérative dans 92%, une neutropénie dans 42,8%, une thrombopénie dans 58,5%, une cytopénie isolée dans 32,8% et une cytopénie multiple dans 64,2%.

La cytologie, sanguine et médullaire, qui demeure l'élément majeur du diagnostic, par la recherche d'une dysplasie dans au moins 10% des cellules d'une lignée ; nous avons évalué le nombre de lignées dysplasiques, la nature des lignées dysplasiques, le taux de blastes dans le sang et la moelle osseuse afin d'éliminer les LAM, la présence ou non de corps d'Auer et la présence de plus de 15% de sideroblastes en couronne.

Une dyserythropoïèse était retrouvée dans 84,2%, une dysmegacaryopoïèse dans 75,7% , elle était typique d'une del 5 q dans 18,5% ,une dysgranulopoïèse dans 51,4% , des pseudopelgers avec vacuolisation dans 5,7%, évoquant une del 17p dans 2,8% , une dysplasie multilignée dans 74,2% .

La BOM pratiquée dans 37,1% , ayant confirmé le diagnostic de SMD dans 84,2% dont 7,1% chez qui la cytologie médullaire était pauvre , dans 15,8%, elle est revenue en faveur d'une aplasie medullaire alors que la cytologie sanguine et médullaire avaient objectivé une dysplasie multilignée, confortée par le caryotype et la FISH qui retrouvent chez 03 d'entre eux des anomalies cytogénétiques, (une monosomie 7 et un caryotype complexe avec une del 5q , del 7q et +8) ce qui confirme le diagnostic de SMD.

Une blastose sanguine était $\geq 2\% < 19\%$ dans 32,8%, la blastose médullaire était $\geq 5\% < 19\%$ dans 48,5% ,contribuant au diagnostic d'AREB1 dans 21, % et 17% d'AREB2 , la présence de corps d'Auer dans un cas avec une blastose sanguine et médullaire $< 5\%$ contribuant au diagnostic d'une AREB2; la blastose périphérique a permet de classer 10% en AREB 2 chez qui une blastose médullaire était $\leq 9\%$. Les sidéroblastes en couronne étaient $\geq 15\%$ dans 24,2%, contribuant au diagnostic d'ARSC dans 17%, dans 7% étaient associés à des AREB.

La technique de caryotype était performante et interprétable dans 90% chez nos patients, l'échec n'a concerné que de 10% ce qui rejoint la littérature.

La fréquence des anomalies dans notre cohorte était de 49,2%, non différente à celles décrites dans la littérature. La répartition de ses anomalies selon la valeur pronostique dans ce caryotype anormal

La plus fréquente était la del 5q13q33, isolée dans 16% des caryotypes anormaux, dans un contexte d'anémie macrocytaire arégénérative, chez des patients de plus de 60 ans, une prédominance féminine, une dysmegacaryopoïèse typique : megacaryocytes monolobés, un taux de blastes < 5% dans 2 cas ce qui a contribué au diagnostic de syndrome 5q- de bon pronostic et un taux de blastes \geq 5% dans 10% qui a contribué au diagnostic d'AREB.

La del (5)(q13q33) / monosomie 5 associée dans 30% : une del 5q additionnelle dans 1 cas, âgée de 85 ans, anémie macrocytaire arégénérative, un taux de blastes \geq 5%, une dysplasie multilignée.

Complexe à 3 dans 2 cas, l'âge moyen de 70 ans, une bicytopenie avec une anémie macrocytaire et normocytaire, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%. Complexe à plus de 3 dans 04 cas, un âge moyen de 60 ans, une pancytopenie avec une anémie normocytaire, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%. La monosomie 5 complexe dans 02 cas, un cas à 3 anomalies associant une anomalie du 17p, âgé de 40 ans, une anémie macrocytaire, une thrombopénie, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%, un cas avec 8 anomalies associant la del 5q, del 7q, 17p, la +8, +13, -13, ring, une pancytopenie, une dysplasie multilignée, un taux de blastes \geq 5% et sidéroblastes en couronne > 15%. Suivie de la monosomie 7 isolée dans 1 cas, âgé de 27 ans, un tableau d'aplasie médullaire, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%, la -7/del (7q)(q22) complexe plus de 3 anomalies dans 20% des cas : (-7) dans 2 cas avec anomalie du 5, la del 7q dans 03 cas avec une anomalie du 5, tous avec un âge moyen de 60 ans, une pancytopenie, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%, un cas de del 7q avec une tri 8, âgé de 25 ans, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%.

La del(20)(q11) isolée est retrouvée dans 10% des caryotypes anormaux avec un âge moyen de 75 ans, une anémie macrocytaire, une dysplasie multilignée, un taux de blastes \geq 5% et sidéroblastes en couronne \geq 15% dans 2 cas, complexe à 3 anomalies dans un cas, âgé de 63 ans, une anémie, une thrombopénie et un taux de blastes \geq 5%.

La tri 8 était retrouvée dans 23,3% des caryotypes anormaux, elle était isolée dans deux cas, un âge moyen de 49 ans, une anémie et thrombopénie, une dysplasie multilignée et un taux de blastes \geq 5%, additionnelle dans 02 cas, un âge moyen de 66 ans, une anémie macrocytaire et une normocytaire, une dysplasie multilignée, un taux de blastes < 5% et sidéroblastes en couronne > 15%, complexe à 3 anomalies dans un cas avec une del (20)(q11), complexe plus de 3 dans 02 cas avec une del 7q et une del 5q.

La monosomie Y (-Y) dans 6,6% , isolée dans 1 cas , âgé de 68 ans , une anémie normocytaire , une dysplasie multilignée, un taux de blastes $\geq 5\%$ et sidéroblastes en couronne $> 15\%$, et additionnelle dans 1 cas , âgé de 60 ans , une anémie normocytaire, une dysplasie multilignée et un taux de blastes $\geq 5\%$.

La del(11)(q23) est retrouvée dans 6,6%, isolée dans 1 cas, âgé de 90 ans, une anémie , une leucopénie, une dysplasie multilignée, un taux de blastes $< 5\%$ et sidéroblastes en couronne $> 15\%$; additionnelle dans un cas à une tri 8 , âgé de 73 ans , une anémie , un taux de blastes $< 5\%$ et sidéroblastes en couronne $> 15\%$.

La del 17 p13 est retrouvée dans un 2 cas, une associée à une del 5 (q31.2) cryptique mise en évidence par FISH et une associée dans un remaniement complexe en caryotype avec le 5, t(5 ;17) et add(17)(p11). La del 17q est retrouvée dans 02cas complexe associant le 5 et le 7 dans un cas.

La del 12 p est retrouvée dans 1cas isolée, âgé de 71 ans, une anémie, une dysplasie multilignée et un taux de blastes $> 5\%$.

La del (3) (q23) est retrouvée dans 1 cas d'AREB1 complexe avec une del 5 q.

Les autres anomalies qui sont plus rarement décrites surtout par la nouvelle classification de pronostic intermédiaire ou mauvais sont les monosomies des autres chromosomes , le -X dans 2cas , additionnelle et complexe , un âge moyen de 45 ans , un taux de blastes $\geq 5\%$, (-6), (-8),(-9)(-11),(-12),(-13),(-16),(-22), toutes complexes avec cytopénies multiples ,une dysplasie multilignée et un taux de blastes $\geq 5\%$; les trisomies , +20 dans un cas additionnelle à +8 ; +13 dans 2cas ,complexe plus de 6 anomalies associant la del 5q/-5 , la del 7q, +8 . Iso 21q dans un cas complexe à plus de 06 anomalies, la dup1q dans 02 cas, une additionnelle à une translocation, âgé de 18 ans, une anémie microcytaire et une thrombopénie, une dysplasie multilignée, un taux de blastes $< 5\%$ et une complexe à plus de 3. Les translocations équilibrées dans 26,6% de nos caryotypes anormaux, 05 additionnelles, une t(1,14)(q ;p) associée à une dup 1q; une t(2 ;11) (p21,q23) associée à une del 5 q , une t(8 ;21)(q22; q22) associée à (-Y) ; 03complexes à 3 ,une t(5,17) , t(3;6) et une t(4,7), complexe à plus de 3 , une t(1 ;22) . Les translocations déséquilibrées dans 23,3 % des caryotypes anormaux, complexe à plus de 03 dans un cas pour chacune ,t(5q 35) , t(7q), t(11p11) ,t(12p11) , t(12q) ,t(17p11),t(17q), t(18p11), t(22p11) .

La technique de FISH couplée au caryotype, a objectivé une anomalie cryptique dans 2cas, une del 5q 31.1 dans un caryotype complexe associant une del 7q et une del 5 q31.1 avec une del 17p 13 dans un caryotype normal.

Une del 20 q11 dans un échec de caryotype, ce qui prouve sa sensibilité par rapport au caryotype. Les peintures chromosomiques ont confirmé des translocations réciproques chez 03 pts, dont un remaniement complexe d'une del P53 avec une del 5q en FISH.

La classification FAB nous a permis de sélectionner les cas de SMD sans LMMC ni AREBT. Nous avons classé 91,4% des patients selon le FAB, plus de la moitié 53% était des AREB, ou la différence était significatif avec la littérature. Selon L'OMS, nous avons reclassé nos patients en CRDU dans 24,2% des cas avec 15,7% d'AR, 7,1% en TR et 1,5% en NR; 11,4% en ARSC, 3,8% en CRDMSC; 8,5% en CRDM; 21,4% en AREB1 et 27% en AREB2; 2,2% de syndrome 5q - isolé. Ce qui rejoint les différentes séries de la littérature sauf pour les ARSC et les AREB 2.

Le caryotype couplé à la FISH nous ont permis de classer 63 patients selon l'ancienne classification cytogénétique et la nouvelle classification, sans différence significatif avec les séries de la littérature pour les deux classifications. Les classifications Pronostiques IPSS et IPSS-R, 90% des patients sont classés sur caryotype et FISH, la différence était significative pour les très faibles risques avec la série internationale de (29), les risques très élevés avec la série de (123) mais pas de différence pour les faibles risques, les risques intermédiaires ni les risques élevés, ce qui explique que nous avons moins de faibles risques et plus de risques élevés; sans différence significatif dans la classification cytogénétique; ce que signifie que la blastose dans notre série était un facteur prédictif de haut risque en absence d'anomalies cytogénétiques ou d'anomalies cytogénétiques de bon pronostique ou intermédiaire; le caryotype complexe est corrélé au risque de progression confirmé dans notre série ce qui rejoint les données de la littérature.

Les autres facteurs pronostiques étudiés notamment les besoins transfusionnels augmentés, corrélés à un score WPSS de haut risque avec risque de transformation en LAM et mortalité élevée, le score de comorbidité élevé intégré actuellement dans la thérapeutique, est corrélé au décès la première année, confirmé dans notre série.

Le taux de blastes initial, le caryotype défavorable, le haut risque de l'IPSS, le risque élevé de l'IPSS-R et le haut risque du WPSS sont les principaux facteurs de risque de transformation dans notre série et par conséquent un taux de mortalité élevé en absence de traitement spécifique, ce qui rejoint la littérature.

La survie de nos patients n'était pas influencé par l'âge, mais par le type de SMD selon la classification OMS, puisque la survie globale des AREB 1 et AREB2 était de 11 et 9 mois, par la cytogénétique défavorable ou la survie globale était de 04 mois à 7 mois, par l'IPSS et l'IPSS-R qui était de 9 à 11 mois pour les risques élevés et très élevés et enfin le WPSS qui était de 10 mois pour le haut et le très haut risque. Nous confirmons avec notre série les hypothèses des différentes études internationales sur l'impact de ses derniers facteurs pronostiques sur la survie.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **Troussard X, Chéze M MS, Collignon A.**
Épidémiologie des syndromes myélodysplasiques (syndromes Myélodysplasiques /syndromes myeloprolifératifs (SMD/SMP)
Hématologie. 2011 ; 17: 124-131
- 2 **Jakso P, Kereskai L, MolnarL, et al.**
Lineage – specific clonal analysis of myeloproliferatif disorder and MDS Pathology
Oncology research 2007; 13: 114-22
- 3 **Dana ER, Howlader N, Martyn T, et al.**
Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004 using data from the NAACCR and SEER programs.
Blood 2008 ; 112 : 54 -52
- 4 **Fenaux P, Dreyfus F.**
Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte
Manuel FMC – Hématologie, Septembre 2006 : 122 pages.
- 5 **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: 4385 - 95. Blood 2012; 4: 1008-1015.
- 6 **Anastasi J, Feng J, Vardiman JW, et al.**
Cytogenetic clonality in myelodysplastic syndromes studied with fluorescence in situ Hybridization: lineage, response to growth factor therapy, and clone expansion .
Blood 2012: 1580-1585.
- 7 **Bibi Ilham.**
Les syndromes myélodysplasiques à propos de 34 cas
These Fes : mars 2010
- 8 **Soenen V, Fenaux P, Martiel F, et al.**
Combined immunophenotyping and in situ hybridation: a rapid method to study cell lineage involvement in myelodysplastic syndromes
British journal of hematology (bjh) 2008.
- 9 **Esther N O, Francesco A, Nicola D R, et al .**
Cytogénétique Analysis in Patients With Newly Diagnosed Myelodysplastic syndromes in Souther Italy
Blood ASH 2012, 120/5200)
- 10 **Raynauda S D.**
Avancées cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques
Revue francophone des laboratoires 2009 ; 413 : 59 -66 .
- 11 **Kelaidi C, Rocha AO, Fenaux P.**
Syndrome 5q- ; caractéristiques hématologiques, physiopathologie et traitement
Hématologie 2008 ; 14: 259-269.
- 12 **Eclache V.**
Classification of Myelodysplastic Syndrome 2015
Atlas Genet, Cytogenet Oncol – Haematol.2016;20(3): 155-161

- 13 Yun J D, Kim H J, Kong H, et al.**
External Validation of Newly Proposed Cytogenetic Risk Classification in Patients Who Have Myelodysplastic Syndrome
Clinical Lymphoma, Myeloma, Leukemia 2011; 11: 273-9
- 14 Thomas JN, Henry C, Shepherd J D et al.**
Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation.
Blood 2012; 29 : 293-297
- 15 Soenen V, Preudhomme C, Roumier C, et al.**
17p Deletion in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Analysis of Breakpoints and Deleted Segments by Fluorescence In Situ
Blood 2012; 91: 1008-1015
- 16 Delaunay J, Rose C.**
Échos du 10 e Symposium international sur les syndromes myélodysplasiques Les formes frontières et la nouvelle classification WHO 2008.
Hématologie. 2009 ; 15: 268-70.
- 17 Caers J, Bonnet C, Graux C, et al.**
Prise en charge actuelle des Syndromes Myélodysplasiques (SMD)
Rev Med Suisse. 2011; 7 :1634-1643
- 18 Fontenay M, Ettoua S, Kosmidera O, et al.**
Syndromes myélodysplasiques : actualités clinico-biologiques.
Revue francophone des laboratoires 2011 : 9-121
- 19 Belakehal S, Bekadja S, Hamladji RM, et al.**
Approche épidémiologique des syndromes myélodysplasiques en Algérie (1995 – 2005); travail coopératif et multicentrique SAHTS
32ème congrés de la SFH. 2012
- 20 Vardiman JW, Harris N. L, Brunning R. et al.**
Myelodysplastic Syndromes: WHO Classification.
Blood 2002; 100: 2292-302. Haematologica 2006; 91: 1596-604.
- 21 Fontenay M, Ebert BL, Pretz J, et al.**
Syndrome myélodysplasique ou l'émergence d'une cellule souche hématopoïétique clonale
Nature 2008 : 451-335-9
- 22 Greenberg P, Cox C, Le Beau M, et al.**
International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.
Blood 1997;89:2079-88
- 23 Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al.**
Time dependent prognostic scoring système for predicting and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes.
J Clin Oncol 2007; 25 (23):3503-10.
- 24 Malcovati L, Matteo Giovanni Della Porta, et al.**
Pronostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making.
J Clin Oncol. 2005;23(30):7594-603

- 25 Haase D.**
Cytogénétic features in myelodysplastic syndromes
Annals of hématology 2008, 87(7) : 515-26
- 26 Raynaud S; Haase D, Germing U, et al.**
Diagnostic and prognostic tool hematological malignancies in 2010: Cytogenetic analysis
Blood 2007; 110: 4385-95
- 27 Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al.**
New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic International (MDS) and Oligoploidy Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived from an International Database Mergen.
J Clin Oncol 2012; 774-776
- 28 Taoussi S, Bouchakor Moussa Y , Abad M.T**
Clinical features, Cytogenetic Studies And Outcome Of Adult Myelodysplastic Syndromes: Review Of 101 cases, Single Center Experience In Algeria.
Abstract: PB1930, 22th Congress of EHA, June 22-25-2017.
- 29 Greenberg PL, Tuechler H , Schanz J , et al.**
Revised International Pronostic Scoring System (IPSS-R)
Blood 2012 ; 3: 420-489
- 30 Ades L, Itzykson R, Fenaux P.**
Les syndromes myélodysplasiques
Lancet 2014 ; 383 (9936) : 2239-52
- 31 Ades L, Itzykson R, Fenaux P.**
Treatment of advanced myelodysplastic syndrome with demethylating agents: azacitidine
Hematol 2012, 49 (4) : 323
- 32 Troussard X, Malet M, Duchenet V, et al.**
Epidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myeloprolifératifs (SMD/SMP), Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie.
Revue Francophone Laboratoire juin 2009 - N°413 25-29.
- 33 Michael Pfeilsto Cker, Heidrun Karlic, Thomas No Sslinger, et al.**
Myelodysplastic syndromes, aging, and age: Correlations, common mechanisms, and clinical implications.
Leukemia & Lymphoma, 2007; 48(10): 1900 –1909.
- 34 Rollison DE, Howlader N, Smith MT, et al.**
Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001- 2004, using data from the NAACCR and SEER programs.
Blood 2008; 112:45-52 Rollinson et al, 2008
- 35 Brunning R, Orazi A, Germing U, 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.

- 36 Germing U, Strupp C, Kündgen A, et al.**
No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes.
Haematologica. 2004;89(8):905-10)
- 37 Fontenay M, Raynaud S, Eclache C, et al.**
Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques (SMD): diagnostic, classifications, traitement.
Hématologie Vol.n° 21, Janvier – Février 2015
- 38 Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al.**
Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project.
Blood. 2010;116 (19):3724-34.
- 39 Christopher RC, Benjamin M, Dana ER, et al.**
Incidence of the myelodysplastic syndromes using a novel claims-based algorithm high number of uncaptured cases by cancer registries
Blood 2011; 117: 7121 -7125
- 40 Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C, et al.**
The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after see bined modalit programs than afterchemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study.
Haematologica. 1998; 83(9):812-23.
- 41 Armitage JO, Carbone PP, Connors, et al.**
Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients.
J. Clin. Oncol. 2003 ; 21(5):897-906.
- 42 Hake CR, Graubert TA, Fenske TS.**
Does autologous transplantation directly increase the risk of secondary leukemia in lymphoma patients?
Bone Marrow Transplant. 2007; 39 (2):59-70.
- 43 Aul C, Bowen DT, Yoshida Y.**
Pathogenesis, etiology and epidemiology of myelodysplastic syndromes.
Haematologica 1998; 83: 71-86
- 44 Giles FJ, Koeffler HP.**
Secondary myelodysplastisyndromes: and leukemias.
Curr Opin Hematol 1994; 1 : 256-260
- 45 Berk PD, Goldberg JD, , Silverstein MN , et al.**
Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy
N Engl J Med 1981; 304 : 441-447
- 46 Green MR, Anderson RE.**
Acute myelocytic leukemia following prolonged streptozotocin therapy.
Cancer 1981 ; 47: 1963-1965

- 47 Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al.**
Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease.
J Clin Oncol 1986; 4 :830-837
- 48 Park DJ, Koeffler HP.**
Therapy-related myelodysplastic syndromes.
Semin Hematol 1996; 33: 256-273.
- 49 Fenaux P, Lucidarme D, Lai J.L, et al.**
Favorable cytogenetic abnormalities in secondary leukemia.
Cancer 1989; 63: 2505-2508.
- 50 Mazzucconi MG, Francesconi M, Chistolini A, et al.**
Pipobroman therapy of essential thrombocythemia.
Scand J Haematol 1986 ; 37 : 306-309
- 51 Najean Y, Rain JD.**
Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years.
Blood 1997 ; 90 : 3370-337
- 52 Kong LR, Huang CF, Hakimian D, et al.**
Long term follow-up and late complications of 2-chlorodeoxyadenosine in previously treated, advanced, indolent Non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer 1998; 82: 957-964)
- 53 Aksoy M, Erdem S, Dincol G.**
Types of leukemia in chronic benzene poisoning. A study in thirty-four patients.
Acta .Haematol 1976 ; 55 : 65-72
- 54 Rinsky RA, Young RJ, Smith AB.**
Leukemia in benzene workers.
Am J Ind Med 1981; 2 : 217-245)
- 55 Vigliani EC.**
Leukemia associated with benzene exposure.
Ann N Y Acad Sci 1976 ; 271 : 143-151
- 56 Bizzozero OJ Jr, Johnson KG, Ciocco A.**
Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-1964. I.
Distribution, incidence and appearance time.
N Engl J Med 1966;274 : 1095-101
- 57 Kato H, Schull WJ.**
Studies of the mortality of A-bomb survivors. 7. Mortality, 1950-1978: Part I.
Cancer mortality.Radiat Res1982 ; 90 : 395-432
- 58 Janssen JW, Buschle M, Layton M, et al.**
Clonal analysis of myelodysplastic syndromes: evidence of multipotent stem cell origin.
Blood. 1989 ; 73 (1): 248-54.
- 59 Look AT.**
Molecular Pathogenesis of MDS.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2005 ; 156-60.

- 60 Greenberg PL.**
Apoptosis and its role in the myelodysplastic syndromes: implications for disease natural history and treatment.
Leuk. Res. 1998; 22(12):1123-36.
- 61 Michaela Fontenaya, Olivier Kosmidera, et al.**
Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques.
Revue francophone des laboratoires - juin 2009 - N°413
- 62 Pedersen - Bjergaard J, Christiansen DH, et al.**
Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities.
Leukemia. 2002; 16(11):2177-84.
- 63 Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, et al.**
Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia.
Leukemia. 2006; 20(11):1943-9.
- 64 Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J.**
Methylation of p15INK4B is common, is associated with deletion of genes on chromosome arm 7q and predicts a poor prognosis in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia.
Leukemia. 2003; 17 (9):1813-9.
- 65 Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J.**
Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis.
J. Clin. Oncol. 2001 ; 19(5):1405-13
- 66 Christiansen DH, Andersen MK, Desta F, Pedersen-Bjergaard J.**
Mutations of genes in the receptor tyrosine kinase (RTK)/RAS-BRAF signal transduction pathway in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia.
Leukemia. 2005; 19(12):2232-40. 120.
- 67 Aplan PD, Chervinsky DS, Stanulla M, Burhans WC.**
Site-specific DNA cleavage within the MLL breakpoint cluster region induced by topoisomerase II inhibitors.
Blood.1996 ; 87(7):2649-58
- 68 Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al.**
Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen.
Nature. 2008; 451(7176):335-9.
- 69 Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al.**
Identification of miR-145 and miR-146a as mediators of the 5q- syndrome phenotype.
Nat. Med. 2010; 16 (1):49-58.
- 70 Bejar R, Levine R, Ebert BL.**
Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes.
J. Clin. Oncol. 2011; 29(5):504-15.

- 71 Haferlach C, Bacher U, Haferlach T, et al.**
The inv (3) (q21q26)/t(3;3)(q21;q26) is frequently accompanied by alterations of the RUNX1, KRAS and NRAS and NF1 genes and mediates adverse Prognosis both in MDS and in AML: a study in 39 cases of MDS or AML.
Leukemia. 2011; 25(5):874-7.
- 72 Delhomme au F, Dupont S, Della Valle V, et al.**
Mutation in TET2 in myeloid cancers.
N. Engl. J. Med. 2009 ;360(22):2289-301.
- 73 Boulwood J, Perry J, Pellagatti A, et al.**
Frequent mutation of the polycomb-associated gene ASXL1 in the myelodysplastic syndromes and in acute myeloid leukemia.
Leukemia. 2010 ; 24(5):1062-5.
- 74 Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Slama L, et al.**
Mutations of IDH1 and IDH2 genes in early and accelerated phases of myelodysplastic syndromes and MDS/myeloproliferative neoplasms.
Leukemia. 2010; 24 (5):1094-6.
- 75 Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al.**
IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication.
J. Clin. Oncol. 2010; 28(22): 3636-43.
- 76 Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, et al.**
Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis.
Blood. 2009; 114(17):3538-45
- 77 Visconte V, Makishima H, Maciejewski JP, et al.**
Emerging roles of the spliceosomal machinery in myelodysplastic syndromes and other hematological disorders.
Leukemia. 2012; 26(12):2447-54.
- 78 Graubert TA, Shen D, Ding L, et al.**
Recurrent mutations in the U2AF1 splicing factor in myelodysplastic syndromes.
Nat. Genet. 2012; 44 (1):53-7.
- 79 Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, et al.**
Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes.
Blood. 2012; 119 (14):3211-8. 121
- 80 Andersen MK, Christiansen DH, Pedersen-Bjergaard J.**
Centromeric breakage and highly rearranged chromosome derivatives associated with mutations of TP53 are common in therapy-related MDS and AML after therapy with alkylating agents: an M-FISH study.Genes Chromosomes
Cancer. 2005; 42 (4):358-71.
- 81 Issa J-P.**
Epigenetic changes in the myelodysplastic syndrome.
Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2010; 24(2):317-30.

- 82 Quesnel B, Guillerm G, Verecque R, et al.**
Methylation of the p15 (INK4b) gene in myelodysplastic syndromes is frequent and acquired during disease progression.
Blood. 1998; 91(8):2985-90.
- 83 Au WY, Fung A, Man C, et al.**
Aberrant p15 gene promoter methylation in therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia: clinicopathological and karyotypic associations.
Br. J. Haematol. 2003; 120(6):1062-5.
- 84 Rosu-Myles M, Taylor BJ, Wolff L.**
Loss of the tumor suppressor p15Ink4b enhances myeloid progenitor formation from common myeloid progenitors.
Exp. Hematol. 2007; 35 (3):394-406.
- 85 Shen L, Kantarjian H, Guo Y, et al.**
DNA methylation predicts survival and response to therapy in patients with myelodysplastic syndromes.
J. Clin. Oncol. 2010; 28(4):605-13.
- 86 Y.E. Claessens, M. Fontenay-Roupie.**
Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques.
Pathol Biol 2002 ; 50 : 261-7
- 87 Odile beyne-rauzy, Guy laurent, Daniel Adoue.**
Syndromes myélodysplasiques de l'adulte.
Presse Med. 2007; 36: 481–91
- 88 Bernasconi P.**
Molecular pathways in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: relationships and distinctions-a review.
Br. J. Haematol. 2008; 142(5):695-708.
- 89 V Gelsi-Boyer, N. Vey.**
Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques.
La revue de médecine interne 27 (2006) 600–609
- 90 Tefferi A, Vardiman J W.**
Mechanisms of diseases Myelodysplastic Syndromes.
The New England journal of medicine 361; 5, 2009
- 91 Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, et al.**
Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in hematological malignancies. A prospective study.
Rheumatology 2000; 39: 417- 20.
- 92 Aslangul- Castier E, Papo T, Amoura Z, et al.**
Systemic vasculitis with bilateral perirenal haemorrhage in chronic myelomonocytic leukaemia
- 93 George SW, Newman ED.**
Seronegative inflammatory arthritis in the myelodysplastic syndromes.
Semin Arthritis Rheum 1992; 21:345–54.

- 94 Hebbbar M, Brouillard M, Wattel E, et al.**
Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence.
Leukemia 1995; 9:731–3.
- 95 Piette JC, Papo T, Chavanon P, et al.**
Myelodysplasia and relapsing polychondritis.
J Rheumatol 1995; 22:1208–9.
- 96 Brunning RD, Orazi A, Germing U, et al.**
Myelodysplastic syndromes: neoplasms, overview. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors, *World Health Organization Classification of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, Lyon 2008; p.88-93.
- 97 List AF, Sandberg AA, Doll DC.**
Myelodysplastic syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors, *Wintrobe, clinical haematology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
11th edition 2004. p. 2207-34.
- 98 Lefevre-Bultingaire N, Jouault H.**
Frottis sanguin. EMC (Elsevier Masson, Paris)
Encyclopedie Medico-Biologique, 90-15-0035, 2002.
- 99 Imbert M, El Khoury M.**
Coloration de May-Grunwald Giemsa. EMC (Elsevier Masson, Paris)
Encyclopedie Medico-Biologique, 90-15- 0080, 2006
- 100 Bain BJ.**
Morphology of blood cells. In: Bain BJ, editor, *Blood cells, a practical guide*. London, Blackwell Publishing; third edition 2002. p.52-154.
- 101 Nurden AT, Nurden P.**
Inherited thrombocytopenia.
Haematologica 2007; 92:1158-64.
- 102 Jejuna SK, Imbert M, Jouault H, et al.**
Haematological features of patients with primary myelodysplastic syndromes at initial presentation: a study of 118cases.
J Clin Pathol 1983; 36: 1129-35.
- 103 Bottomley SS.**
Sideroblastic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors, *Wintrobe's clinical haematology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 11th edition 2004. P 1011-33.
- 104 Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al.**
Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of Myelodysplastic Syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts.
Haematologica 2008; 93:1712-17.
- 105 Worwood M, Hoffbrand AV.**
Iron metabolism, iron deficiency and disorders of haem synthesis
Postgraduate haematology. Hongkong, Blackwell Publishing; fifth edition 2005. p.26-43

- 106 Orazi A.**
Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology* 2007;74:97-114
- 107 Audouin J, Delacretaz F, Diebold J, et al.**
Biopsie médullaire osseuse en pratique quotidienne.
1 vol. Collection Le Pathologiste. Elsevier Ed. 2004.
- 108 Lubbert M, Krieger O, Kolb .HJ, et al for**
The German-Austrian Working Group for studying prognostic factors in myelodysplastic syndroms. Meeting Report. Vienna 2008 Workshop.
Ann Hematol 2009; 88: 607-11.
- 109 Horny HP, Sotlar K, Valent P.**
Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007; 31: 1609-16.
- 110 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.
- 111 Schmitt-Graeff A, Mattern D, Kohler H, et al.**
Myelodysplastic syndromes (MDS). Aspects of hematopathologic diagnosis.
Pathologie 2000; 21:1-15.
- 112 Qubaja M, Marmey B, Le Tourneau A, et al.**
The detection of CD14 and CD16 in paraffin-embedded bone marrow biopsies is useful for the diagnosis of chronic myelomonocytic leukemia.
Virchows Arch 2009;454:411-9
- 113 Pierre RV, Catovsky D, Mufti GJ, et al.**
Clinical-cytogenetic correlations in myelodysplasia (preleukemia).
Cancer Genet Cytogenetic 1989;40(2):149–61
- 114 Steensma DP, List AF.**
Genetic testing in the myelodysplastic syndromes: molecular insights into hematologic diversity.
Mayo Clin Proc 2005; 80(5):681–98.
- 115 Mitelman F.**
An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995):
Recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, Memphis, Tennessee, USA, October 9-13, 1994.
Memphis, Tennessee, USA; 1994.
- 116 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.**
The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.
Blood. 2009; 114 (5):937-51.

- 117 S.D Raynaud**
Place de la cytogénétique dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques
Pathologie Biologie, Volume 51, Issue 6, 1 August 2003, Pages 346-355
- 118 Amel Sebaa, Virginie Eclache-Saudreau**
L'apport de l'Hybridation in Situ En Fluorescence (FISH) pour la detection des anomalies cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques
Revue francophone des laboratoires - juin 2011 - N°433 pages : 65-72
- 119 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: 1085-90.
- 120 R.F. Pinheiro and M.L.L.F. Chauffaille**
Comparison of I-FISH and G-banding for the detection of chromosomal abnormalities during the evolution of myelodysplastic syndrome.
Braz J Med Biol Res, November 2009, Volume 42(11) 1110-1112
- 121 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: 2107–2112.
- 122 Yang W, Stotler B, Sevilla DW, et al.**
FISH analysis in addition to G-band karyotyping: Utility in evaluation of myelodysplastic syndromes?
Leuk Res 2010; 34: 420-5.
- 123 Carolina B. Belli, Ronald Feitosa Pinheiro, Yesica Bestach, et al.**
Myelodysplastic syndromes in South America : multinational study of 1080 patients.
American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 10, October 2015.
- 124 M.Ahnach, B Oukach, N. Hda, et al.**
Clinical and cytogenetic features of 160 Moroccan patients with primary myelodysplastic syndrome: A single center experience.
12 éme Congrès magrebin d'hématologie Tunisie Mai 2015
- 125 B. Achour.**
Myelodysplastic syndromes in Tunisia: A multicenter study.
12 éme Congrès magrebin d'hématologie Tunisie Mai 2015
- 126 A. Bekadja, A Nacer, R.M Hamladji, et al.**
Epidemiology and Clinical Features of Adults Myelodysplastic Syndromes in Algeria
12 éme Congrès magrebin d'hématologie Tunisie Mai 2015
- 127 I. Navarro, M.A. Ruiz, A. Cabello.**
Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: A retrospective analysis of 311 patients;
Leukemia Research 30 (2006) 971–977

- 128 Cermak J, Vitek A, Michalova K.**
 Combined stratification of refractory anemia according to both WHO and IPSS criteria has a prognostic impact and improves identification of patient who may be benefit from stem cell transplantation.
 Leuk Res 2004; 28:551–7.
- 129 Berthier S, Magy N, Gil H, et al.**
 Myelodysplasies et maladies systémiques : une association non fortuite.
 Rev Med Interne 2001; 22 :428 -32
- 130 Casto M, Conn DL, Su WP, et al.**
 Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes.
 J Rheumatol 1991;18 : 721-7
- 131 B. Achour**
 Experience monocentrique dans la prise en charge des SMD
 Service hématologie clinique, hopital ziza Othmane Tunis
 36 éme congrés de la société francaise d'hematologie Mars 2016 ; 09-12
- 132 Maria Teresa Voso, SusannaFenu et al.**
 International Prognostic Scoring System (IPSS) Predicts Survival and Leukemic Evolution of Myelodysplastic Syndromes Significantly Better Than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: Validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database.
 JCO 41.109.247.188 , 2016 from 041.109.247.188
- 133 Y.Bouchakor, S.Taoussi, M.T Abad**
 Clinical, Classification and evolution of Myelodysplastic Syndromes in Blida
 12 éme Congrès magrebin d'hématologie Tunisie Mai 2015
- 134 Thomas Prebet, M. Julien Rocquain**
 Prise en charge des Syndromes Myélodysplasiques (SMD) en 2009
 Département d'hématologie Institut Paoli Calmettes
 SFPO 2009
- 135 Bréchet et L. Garçon.**
 L'association elliptocytose et hémopathies myéloïdes avec déficit acquis en protéine 4.1
 Hématologie Vol n° 12, Supplement 4, n° special 4 : Progrés dans les Syndromes Myelodysplasiques, Septembre – Octobre 2006
- 136 Hossein.Mossafa.**
 Syndromes Myélodysplasiques (SMD) Importance dans la pratique clinique de la caractérisation Cytogénétique et Moléculaire
 Journée d'hématologie de l'HCA sur lesSyndromes myélodysplasiques, 23 octobre 2013.
- 137 Xavier Troussard.**
 Diagnostic biologique des syndromes myelodysplasiques
 Atelier de cytologie, Journée de formation continue SAHTS, Alger 2015
- 138 Rigolin GM, Bigoni R, Milani R, et al.**
 Clinical importance of interphase cytogenetics detecting occult chromosome lesions in myelodysplastic syndromes with normal karyotype.
 Leukemia 2001;15:1841-7.

- 139 Romeo M, Chauffaille ML, Silva MR.**
Comparison of cytogenetics with FISH in 40 myelodysplastic syndrome patients.
Leuk Res 2002;26:993-6
- 140 Trost D, Hildebrandt B, Muller N, et al.**
Chromosomal aberrations are rare in primary myelodysplastic syndromes with evolution to acute myeloid leukemia and normal cytogenetics.
Leuk Res 2004;28:171-77
- 141 Kibbelaar RE, Mulder JW, Dreef EJ, et al.**
Detection of monosomy 7 and trisomy 8 in myeloid neoplasia: a comparison of banding and fluorescence in situ hybridization.
Blood 1993; 82:904-13.
- 142 Ketterling RP, Wyatt WA, VanWier SA, et al.**
Primary myelodysplastic syndrome with normal cytogenetic: utility of FISH panel Testing and M-FISH.
Leuk Res 2002; 26: 235-40.
- 143 Romeo M, Chauffaille ML, Silva MR, et al.**
Comparison of cytogenetics with FISH in 40 myelodysplastic syndrome patients.
Leuk Res 2002; 26: 993-6.
- 144 Kaneda K, Kojima K, Takeuchi M, et al.**
La leucémie oligoblastique peut-elle être appelée syndrome myélodysplasique?
Eur J Haematol, 2002 . 69 (3): 165-70
- 145 Chen L, Li J, Zhu Y, et al.**
Conventional and molecular cytogenetic features of myelodysplastic syndrome in China.
Exp Oncol 2007;29:299-303.
- 146 Mathieu Wémeau, Olivier Nibourel**
Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques et apport des techniques pangénomique
Volume 16, numéro special 4, congrès de la société française d'Hématologie, Paris ,18-20 Mars 2010
- 147 Westers TM, Ireland R, Kern W, et al.**
Standardization of flow cytometry in myelodysplastic syndromes: a report from an international consortium and the European Leukemia Net Working Group.
Leukemia. 2012; 26(7):1730-41.
- 148 Valent P, Bain BJ, Bennett JM, et al.**
Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain 122 significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS.
Leuk. Res. 2012; 36 (1):1-5.
- 149 Ost A, Reizenstein P.**
Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome.
Leuk Res 1992 ; 16 : 9-11
- 150 Gattermann N, Aul C, Schneider W.**
Two types of acquired idiopathic sideroblastic anaemia (AISA).
Br J Haematol 1990 ; 74 : 45-52

- 151 Benett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.**
The French American-British (F.A.B.) cooperative group. Proposals for classification of the acute leukaemias.
Br J haematol 1976; 33: 451-8.
- 152 Benett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.**
The French-american-British (F.A.B.) cooperative group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.
Br J Haematol 1982; 51: 189-99.
- 153 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.**
World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997.
J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3835-49.
- 154 Flandrin G.**
La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes, hémopathies myéloïdes.
Hématologie 2001; 7: 136-41
- 155 Jaffe ES, Harris NL, Stein H.**
World Health Organization - Classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
IARC Press, Lyon 2001.
- 156 Brunning RD, Hasserjian RP, Porwit A, et al.**
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
IARC Press, Lyon 2008:94-5
- 157 Hasserjian RP, Gatterman N, Bennet JM, et al.**
Refractory anaemia with ring sideroblastes. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
IARC Press, Lyon 2008
- 158 Brunning RD, Bennet JM, Matutes E, et al.**
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW ,editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
IARC Press, Lyon 2008:98-9
- 159 Orazi A, Brunning RD, Hasserjian RP, et al.**
Refractory anaemia with excess blasts. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
IARC Press, Lyon 2008:100-1.
- 160 Hasserjian RP, Le Beau MM, List AF, et al.**
Myelodysplastic syndrome with isolated del (5q). In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
IARC Press, Lyon 2008:102

- 161 Orazi A, Brunning RD, Baumann I, et al.**
Myelodysplastic syndrome, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW , editors. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:103.
- 162 Baumann I, Bennet JM, Niemeyer CM, et al.**
Juvenile myelomonocytic leukaemia Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al .WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008:76-9.
- 163 Hellstrom-Lindberg E, Cazzola M.**
The Role of JAK2 Mutations in RARS and Other MDS, Hematology. Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008:52-59
- 164 Norbert Vey**
Syndromes Myélodysplasiques nouveaux challenges. Rev. Prat. 2013
- 165 Arber D .A, Orazi A, Hasserjian R, et al.**
The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016, 127: 2391-2405.
- 166 Bejar R.**
Clinical and genetic predictors of prognosis in myelodysplastic syndromes. Haematologica. 2014; 99:956-964).
- 167 Mohamedali A, Mufti GJ.**
Van-den Berghe 5q- syndrome in 2008. Br J Haematol 2008;Epub ahead of print
- 168 Lehmann S, O Kelly J, Raynaud S, et al.**
Common deleted genes in the 5q- syndrome: thrombocytopenia and reduced erythroid colony formation in SPARC null mice. Leukemia 2007; 21: 1931-36.
- 169 Stoffel M, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, et al.**
A yeast artificial chromosome-based map of the region of chromosome 20 containing the diabetes-susceptibility gene, MOPDY1, and a myeloid leukemia related gene. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93: 3937-41.
- 170 Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al.**
Distinct hematological disorder with deletion of long arm of n. 5 chromosome. Nature 1974; 251:437-8.
- 171 Boulwood J, Lewis S, Wainscoat JS.**
The 5q- syndrome. Blood 1994;84:3253-60
- 172 Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, et al.**
The 5q- anomaly. Cancer Genet Cytogenet 1985; 17: 189-255.

- 173 Boulwood J, Fidler C, Watkins F, et al.**
Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome.
Blood 2002; 99:4638-41.
- 174 Gondek LP, Dinbar A, O'Keefe C, et al.**
SNP-A based karyotyping facilitates improved mapping of deletions and uniparental disomy within the long arm of chromosome 5 in myeloid disorders.
Blood 2007; 110: 2435.
- 175 Ebert BL, Pretz J, Bosco J, et al.**
Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen.
Nature 2008; 451(7176):335-9.
- 176 Pellagatti A, Jadersten M, Forsblom AM, et al.**
Lenalidomide inhibits the malignant clone and up-regulates the SPARC gene mapping to the commonly deleted region in 5q- syndrome.
Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:11406-11.
- 177 Horrigan SK, Arbieva ZH, Xie HY, et al.**
Delineation of a minimal interval and identification of 9 candidates for a tumor suppressor gene in malignant myeloid disorders on 5q31.
Blood 2000;95: 2372-77
- 178 Van Lom K, Hagemeijer A, Smit EME et al.**
Cytogenetic clonality analysis in myelodysplastic syndrome: monosomy 7 can be demonstrated in the myeloid and in the lymphoid lineage.
Leukemia 1995; 9:1818-21.
- 179 Le Beau MM, Espinosa R III, Davis EM, et al.**
Cytogenetic and molecular delineation of a region of chromosome 7 commonly deleted in malignant myeloid disorders.
Blood 1996;88: 1930-35.
- 180 Johnson EJ, Scherer SW, Osborne L, et al.**
Molecular definition of a narrow interval at 7q22.1 associated with myelodysplasia.
Blood 1996; 87: 3579-86.
- 181 Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J.**
Methylation of p15INK4B is common, is associated with deletion of genes on chromosome arm 7q and predicts a poor prognosis in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia.
Leukemia. 2003;17(9):1813-9.
- 182 Chen G, Zeng W, Miyazato et al.**
Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterize by specific chromosome abnormalities.
Blood 2004; 104: 4210-18.
- 183 Luna-Fineman S, Hannon KM, Lange BJ.**
Childhood monosomy 7: epidemiology, biology, and mechanistic implications.
Blood 1995; 85:1985-89.

- 184 Seghezzi L, Maserati E, Minelli A, et al.**
Constitutional trisomy 8 as first mutation in multistep carcinogenesis: clinical, cytogenetic, and molecular data on three cases.
Genes Chrom Cancer 1996; 17: 94 -101.
- 185 Maserati E, Aprili F, Vinante F, et al.**
Trisomy 8 in myelodysplasia and acute leukemia is constitutional in 15-20% of cases.
Genes Chrom Cancer 2002; 33: 93 -7.
- 186 Fenaux P, Morel P, Lai JL**
Cytogenetics of myelodysplastic syndromes.
Semin Hematol 1996;33:127-38.
- 187 Pedersen B.**
MDS and AML with trisomy 8 as the sole chromosome aberration show different sex ratios and prognostic profiles: a study of 115 published cases.
Am J Haematol 1997; 56: 224-9.
- 188 Saitoh K, Miura I, Takahashi N, et al.**
Fluorescence in situ hybridization of progenitor cells obtained by fluorescence-activated cell sorting for the detection of cells affected by chromosome abnormality trisomy 8 in patients with myelodysplastic syndromes.
Blood 1998; 92: 2886-92.
- 189 Davis MP, Dewald GW, Pierre RV, et al.**
Hematologic manifestations associated with deletions of the long arm of chromosome 20.
Cancer Genet Cytogenet 1984; 12:63-71.
- 190 Asimakopoulos FA, Holloway TL, Nacheva EP, et al.**
Detection of chromosome 20q deletions in bone marrow metaphases but not in peripheral blood granulocytes in patients with myeloproliferative disorders or myelodysplastic syndromes.
Blood 1996; 87:1561-70.
- 191 Mc Grogan D, Alvarez S, DeBlasio T, et al.**
Identification of candidate genes on chromosome band 20q12 by physical mapping of translocation breakpoints found in myeloid leukemia cell lines.
Oncogene 2001;20:4150-60.
- 192 Gupta R, Soupic CP, Johari V, et al.**
Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenia presentation.
Br J Haematol 2007;139 (2):255-8.
- 193 Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M, et al.**
Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterize by specific dysgranulopoiesis and an incidence of P53 mutations.
Leukemia 1995;9:370-81.
- 194 Sugimoto K, Hirano N, Toyoshima H, et al.**
Mutations of P53 gene in myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS-derived leukemia.
Blood 1993; 81:3022-6.

- 195 Wiktor A, Rybicki BA, Piao ZS, et al.**
Clinical significance of Y chromosome loss in hematologic disease.
Genes Chrom Cancer 2000; 27:11-6.
- 196 Wong AK, Fang B, Zhang L, et al.**
Loss of the Y chromosome: an age-related or clonal phenomenon in acute myelogenous leukemia/myelodysplastic syndrome?
Arch Pathol Lab Med 2008; 132 (8):1329-32.
- 197 Garcia-Isidoro M, Tabernero MD, Najera ML, et al.**
Clinical and biological characteristics of myelodysplastic syndromes with nullisomy Y by FISH.
Haematologica 1997; 82:537-41.
- 198 Streubel B, Sauerland C, Heil G, et al.**
Correlation of cytogenetic, molecular genetic and clinical findings in 59 patients with ANLL or MDS and abnormalities of the short arm of chromosome 12.
Br J Haematol 1998; 100:521-33.
- 199 Lerza R, Castello G, Sessarego M, et al.**
Myelodysplastic syndrome associated with increased bone marrow fibrosis and translocation t(5;12)(q33;p12-3).
J Haematol 1992; 82: 476-7. Br
- 200 Golub TR, Barker GF, Lovett M, et al.**
Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation.
1994; 77:307-16. Cell
- 201 Wlodarska I, Mecucci C, Marynen P, et al.**
TEL gene is involved in myelodysplastic syndromes with either the typical t(5;12)(q33;p13) or its variant t(10;12)(q24;p13).
Blood 1995; 85:2848-52.
- 202 Sato Y, Suto Y, Pietenpol J, et al.**
TEL and KIP1 define the smallest region of deletions on 12p13 in hematologic malignancies.
Blood 1995; 86:1525-33.
- 203 Høglund M, Johansson B, Pedersen-Bjergaard J, et al.**
Molecular characterization of 12p abnormalities in hematologic malignancies: deletion of KIP1, rearrangement of TEL, and amplification of CCND2.
Blood 1996; 87: 324-30.
- 204 Mecucci C, Van Orshoven A, Vermaelen K, et al.**
11q- syndrome is associated with abnormal iron stores in myelodysplastic syndromes.
Cancer Genet Cytogenetic 1987; 27: 39-44.
- 205 Taki T, Sako M, Tsuchida M, et al.**
The t (11; 16)(q23;p13) translocation in myelodysplastic syndromes fuses the MLL gene to the CBP gene.
Blood 1997;89:3945-50.

- 206 Arai Y, Hosoda F, Kobayashi H, et al.**
The inv (11) (p15q22) chromosome translocation of de novo and therapy related myeloid malignancies results in fusion of the nucleoporin gene, NUP98, with the putative RNA helicase gene, DDX10.
Blood 1997;89:3936-44
- 207 Raimondi SC, Dube ID, Valentine MB, et al.**
Clinico-pathologic manifestations and breakpoints of the t (3; 5) in patients with acute non lymphocytic leukemia.
Leukemia 1989;3: 42-7
- 208 Yoneda-Kato N, Look AT, Kirstein MN, et al.**
The (3; 5) (q25; q34) of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia produces a novel fusion gene, NPM-MLF1.
Oncogene 1996; 12: 265-75.
- 209 Nucifora G**
The EVI1 gene in myeloid leukemia.
Leukemia 1997;11:2022-31
- 210 Legros L, Raynaud S.**
MDS1/EVI-1, un membre de la famille des gènes codant pour des protéines a domaine PR impliqués dans la régulation de la tumorigenicité.
Hématologie 2002;8:121-8
- 211 Schoch C, Kern W, Kohlmann A, et al.**
Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile.
Genes Chromosomes Cancer 2005; 43: 227-38
- 212 Morel P, Hebbar M, Lai JL, et al.**
Cytogenetic analysis has strong prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases.
Leukemia 1993;7:1315-23.
- 213 White AD, Hoy TG, Jacobs A.**
Extended cytogenetic follow-up and clinical progress in patients with myelodysplastic syndromes (MDS).
Leuk Lymph 1994;12:401-412
- 214 Jaju RJ, Boulwood J, Oliver FJ, et al.**
Molecular cytogenetic delineation of the critical deleted region in the 5q- syndrome.
Genes Chrom Cancer 1998; 22 : 2
- 215 Fonatsch C, Gudat H, Lengfelder E, et al.**
Correlation of cytogenetic findings with clinical features in 18 patients with inv (3)(q21q26) or t (3; 3)(q21; q26).
Leukemia 1994 ;8:1318-1326
- 216 Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M, et al.**
Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence of P53 mutations.
Leukemia 1995 ; 9 : 370-381

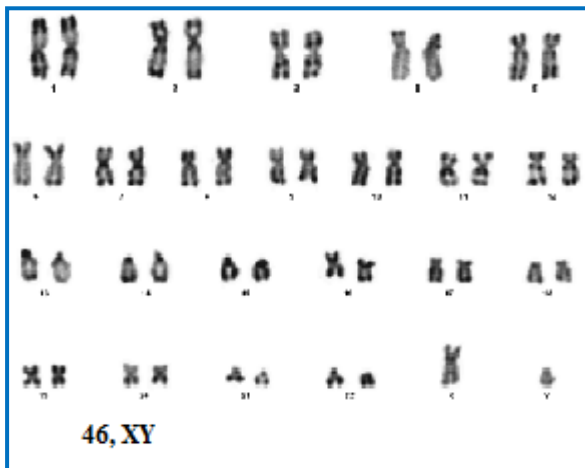
- 217 Malcovati L, Porta MG, Pascutto C , et al**
Pronostic Factors and life expectancy in myelodysplastic syndrome classified according to WHO –criteria –Basis for clinical decision making
J Clin Oncol 2005 ; 23 (30) : 7594-603
- 218 Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E et al**
Clinical relevance of Bone Marrow fibrosis and CD34 –positive cell Clusters in Primary myelodysplastic syndromes.
J Clin Oncol 2009 ; 27(5) : 754-62
- 219 Armand P, Kim HT, Culter CS, et al.**
A pronostic score for Patients with acute Leukemia or myelodysplastic Syndrome under going allogeneic stem cell transplantation.
Biol Blood Marrow transplant 2008 14 (1) : 28 -35)
- 220 Mufti G, Stevens J R, Oscier DG, et al.**
Myelodysplastic syndrome a Scoring System with prognostic Significance
Br J Haematol 1985; 59: 425–33
- 221 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al.**
A new method of classifying pronostic comorbidity in longitudinal studies : development and validation
J Chron Dis 1987 ; 40 (5) : 373-83
- 222 Daver N, Naqvi K, Jabbour E et al.**
Impact of comorbidities by ACE -27 in the revised –IPSS -R for patients with myelodysplastic syndromes
Am J Hematol. 2014; 89(5):509-516
- 223 Greenberg PL.**
Myelodysplastic syndromes : Iron overload consequences and current chelating therapies.
J Natl Compr Canc Netw 2006; 4:91-6.
- 224 Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al.**
Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience.
Blood 2008; 111: 574 -82.
- 225 Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al.**
Erythropoietin and granulocyte- colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome.
J Clin Oncol 2008; 26:3607-13.
- 226 List A, Dewald G, Bennett J, et al.**
Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion.
N Engl J Med 2006;355:1456-65
- 227 RazaA, Reeves JA, Feldman EJ, et al.**
Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q.
Blood 2008; 111:86-93.

- 228 Raza A, Meyer P, Dutt D, et al.**
Thalidomide produces transfusion independence in long-standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes.
Blood 2001; 98:958-65.
- 229 Wattel E, Cambier N, Fenaux P, et al.**
Androgen therapy in myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia: a report on 20 cases.
Br J Haematol 1994; 87:205-8
- 230 Ravandi F, Issa JP, Garcia-Manero G, et al.**
Hypomethylating therapy in patients with AML and high-risk MDS and chromosome 5 and 7 abnormalities is associated with an improved outcome compared to conventional chemotherapy.
ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:2955.
- 231 Lim Z, Ho AYL, Samuel J, et al.**
Outcomes of MDS patients with chromosome 7 abnormalities treated with 5-Azacytidine.
ASH Annual Meeting Abstracts. 2007; 110:1449.
- 232 Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al.**
A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome.
Blood. 2004; 104:579-85.
- 233 Wattel E, de Botton S, Luc Lai J, et al.**
Long-term follow-up of de novo myelodysplastic syndromes treated with intensive chemotherapy: Incidence of long-term survivors and outcome of partial responders.
Br J Haematol 1997; 98:983-91.
- 234 Horiike S, Misawa S, Nakai H, et al.**
N-ras mutation and karyotypic evolution are closely associated with leukemic transformation in Myelodysplastic syndrome.
Leukemia 1994; 8: 1331-1336.
- 235 Paquette RL, Landaw EM, Pierre RV, et al.**
N-ras mutations are associated with poor prognosis and increased risk of leukemia in myelodysplastic syndrome.
Blood 1993 ; 82 : 590-599
- 236 Jonveaux P, Fenaux P, Quiquandon I, et al.**
Mutations in the p53 gene in myelodysplastic syndromes.
Oncogene 1991; 6 :2243-2247 85 : 1985-1999
- 237 Steensma D.P, Rafael Bejar, Siddhartha Jaiswal, et al.**
Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes
Blood 2015 126:9-16 /blood-2015-03-631747

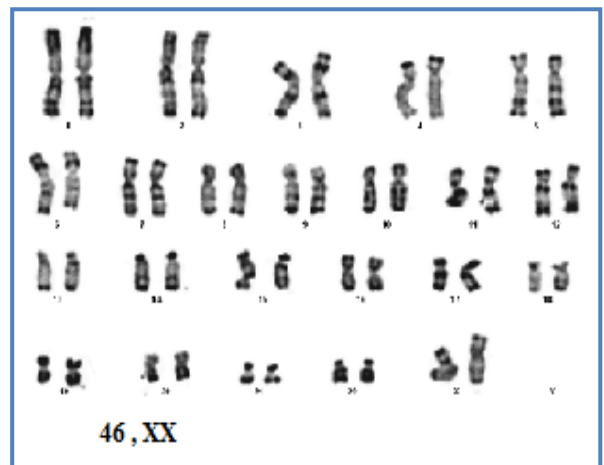
ANNEXES

Annexe 1

MDS : Les images de caryotype normal

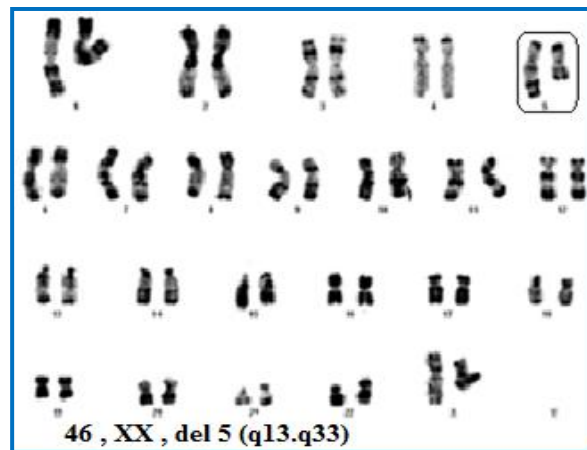


Patient : Dou Aissa

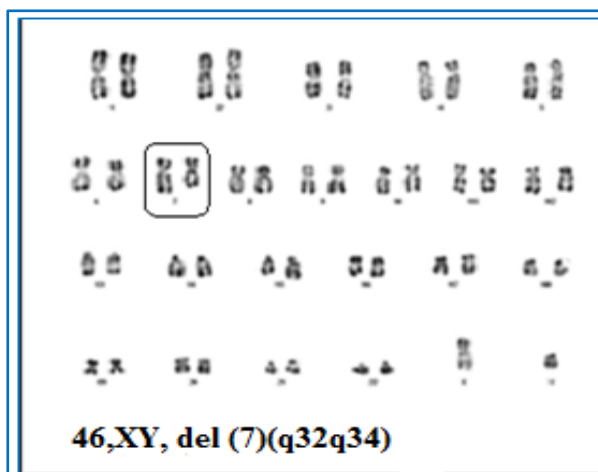


Patiente : Tou Khadidja

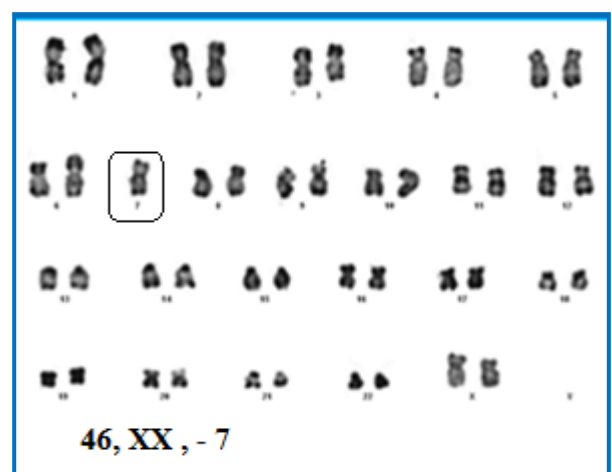
MDS : Les images de caryotype pathologique avec une seule anomalie



Patiente : Khen Fatma



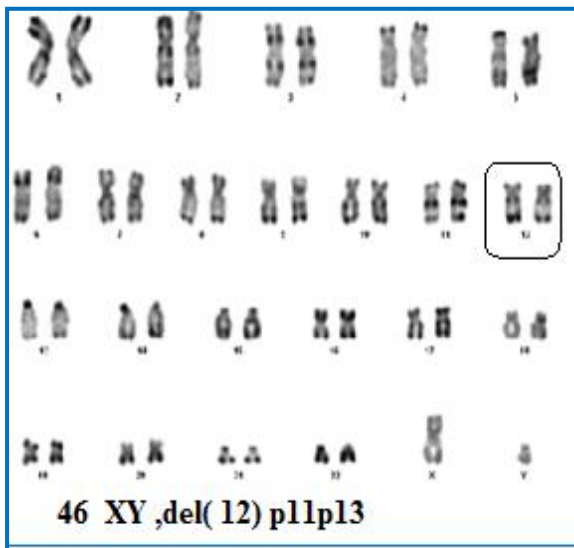
Patient : Dje Nabil



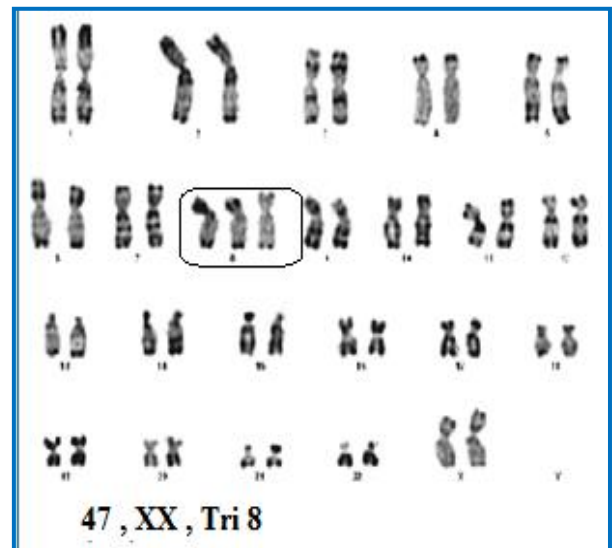
Patiente : Zai Zohra

Annexe 2

MDS : Les images de caryotype pathologique avec une seule anomalie

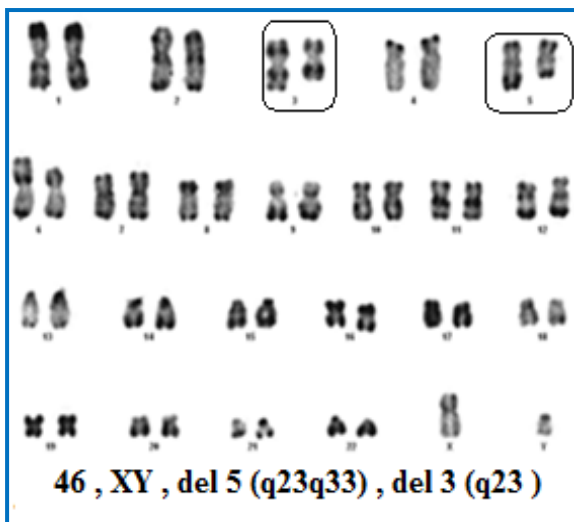


Patient : Akr Redha

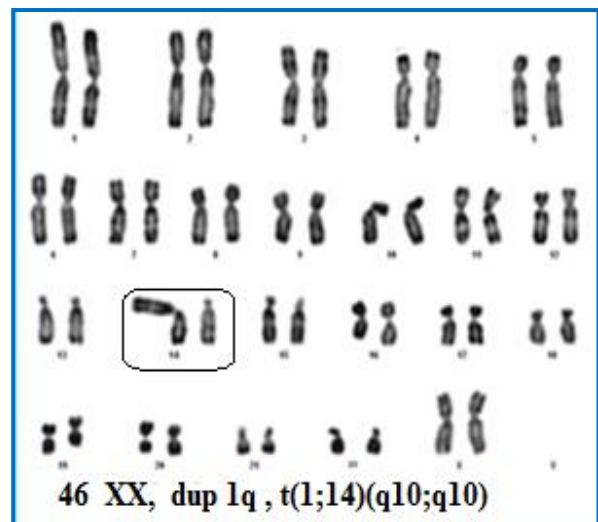


Patiente : Mou Yamina

MDS : Les images de caryotype pathologique avec deux anomalies



Patient : Mer M'hamed

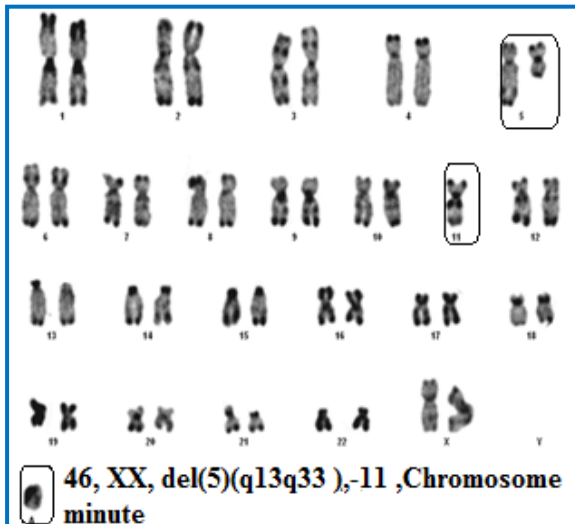


Patiente : Rah Houria

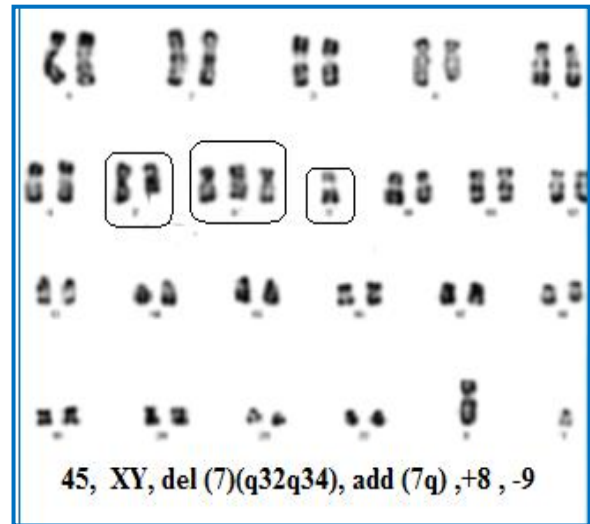
Annexe 3

MDS: Les images de caryotype complexe

MDS : Les images de caryotype pathologique avec trois anomalies

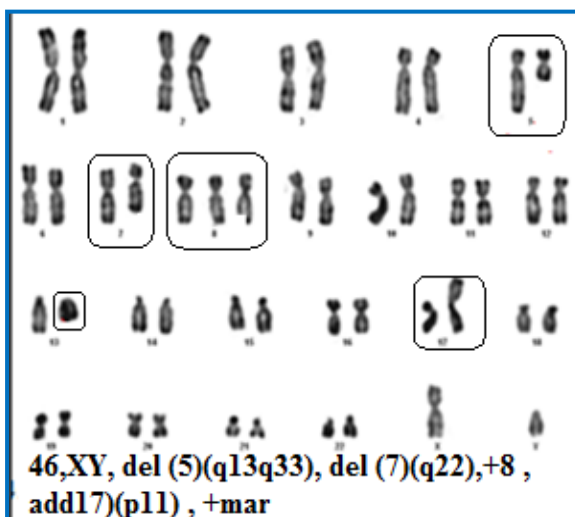


Patiente : Lor Meriem

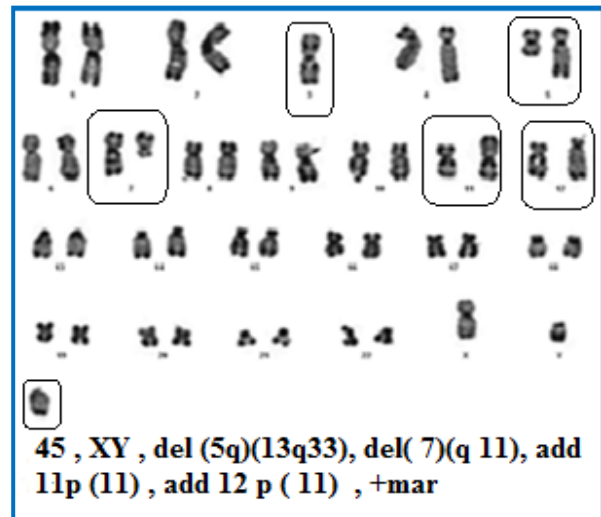


Patient : Dje Nabil

MDS: Les images de caryotypes complexes avec plus de 3 anomalies



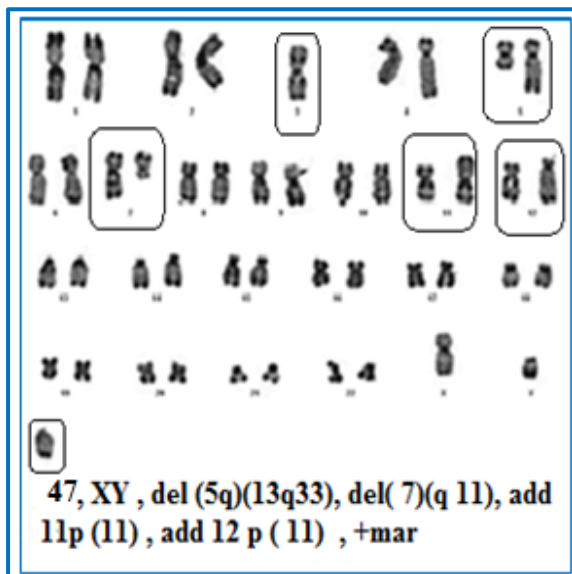
Patient : Chor Mohamed



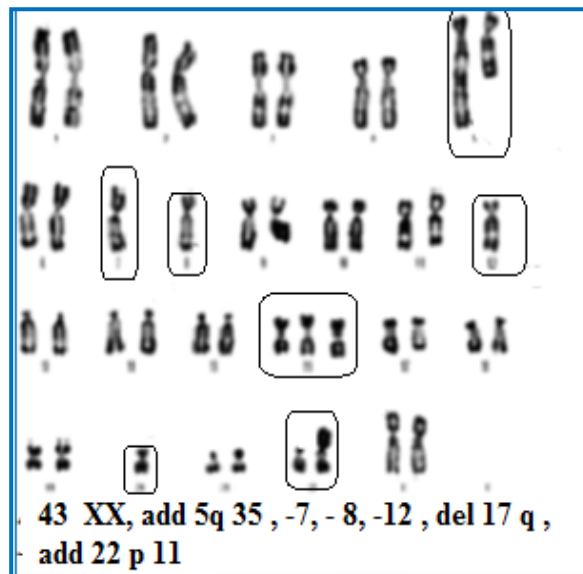
Patient : Bou Lounis

Annexe 4

MDS: Les images de caryotype complexe avec plus de 3 anomalies



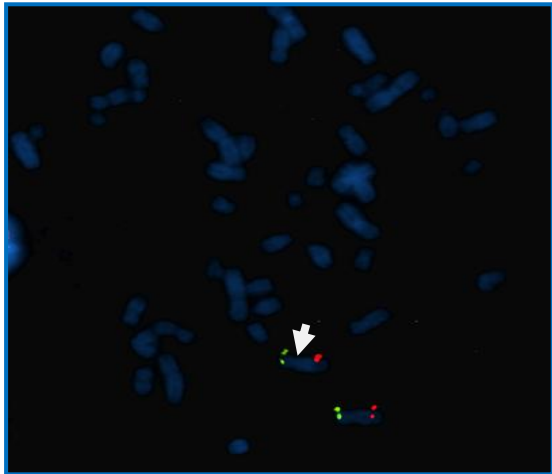
Patient : Bou Lounis



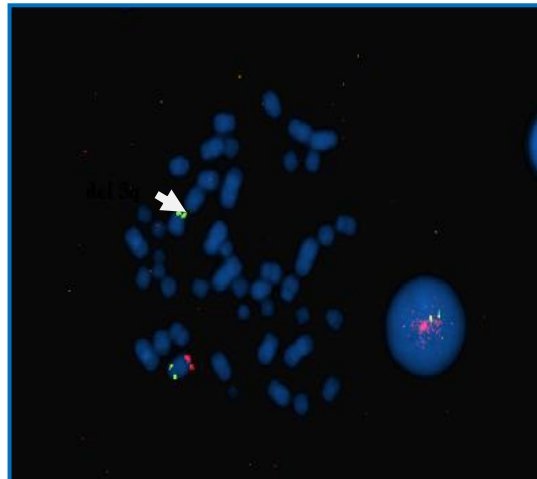
Patiente : Mya Reikia

Annexe 5

MDS : Les images de FISH : chromosome 5

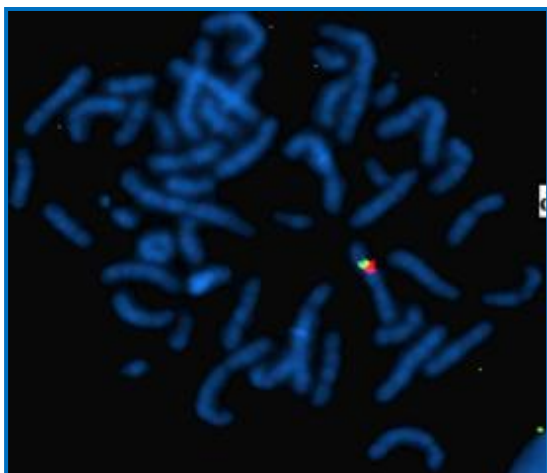


MDS: FISH: chromosome 5 non delete



MDS: FISH: del 5(q 31.1)(**Khen Fatma**)

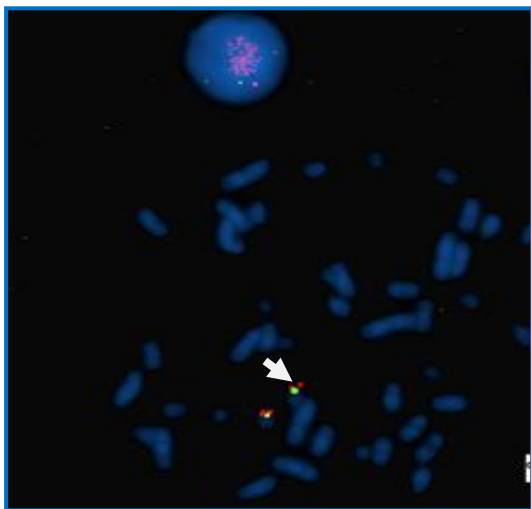
MDS: Image de FISH: chromosome 7



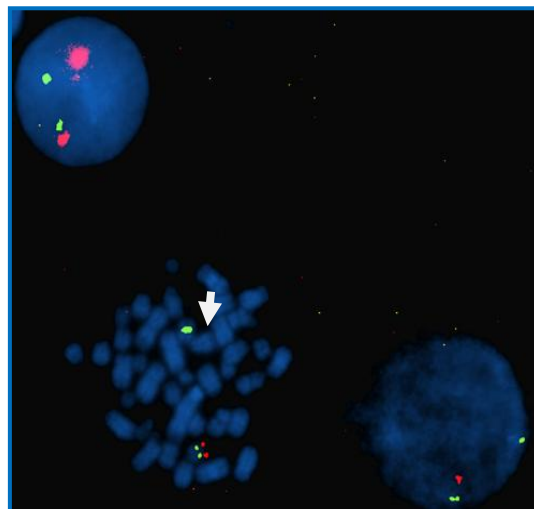
MDS: FISH: del 7(q ter)(**Dje Nabil**)

Annexe 6

MDS : Les images de FISH : chromosome 17

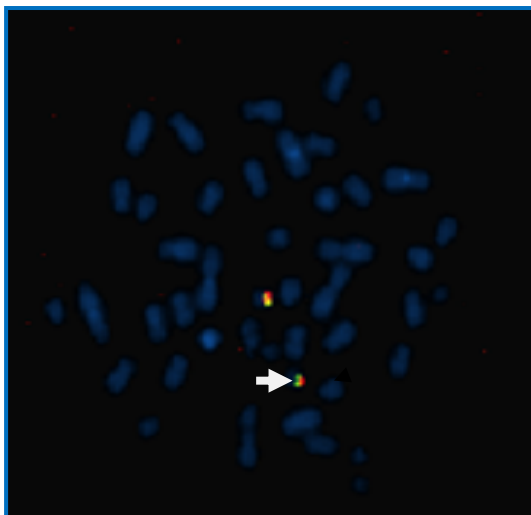


MDS: FISH: chromosome 17 normal

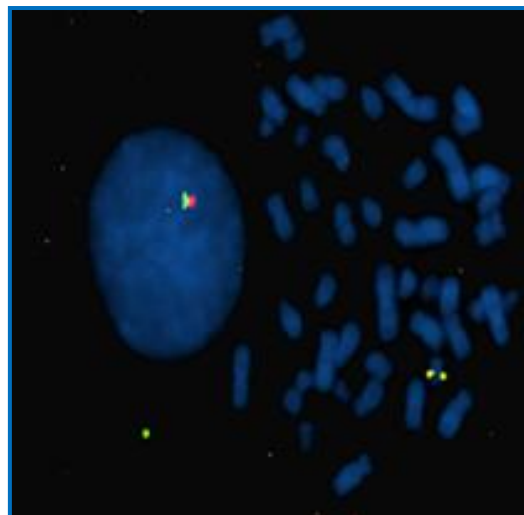


MDS: FISH: del p 53(17p13)(**Bou Lounis**)

MDS: Image de FISH: chromosome 20



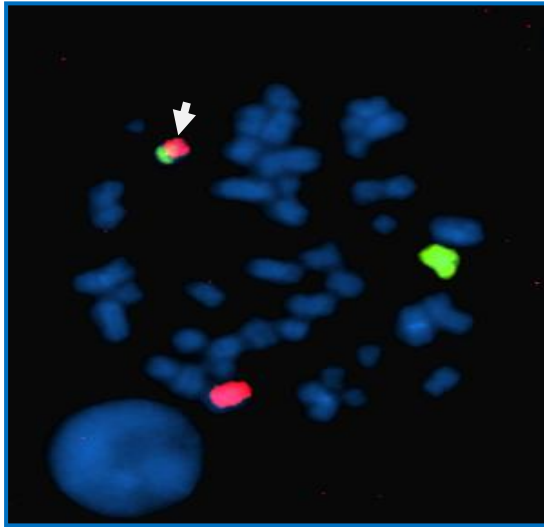
MDS: FISH: chromosome 20 normal



MDS: FISH: del 20 (q11)(**Zaa Ahmed**)

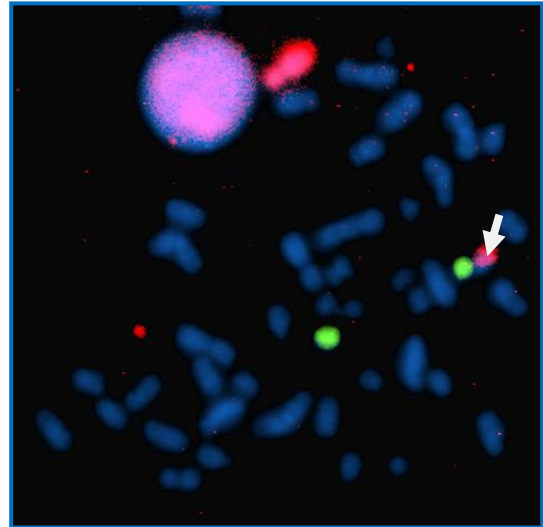
Annexe 7

MDS : Les images de peinture chromosomique en FISH



ch17 en rouge et ch16 en vert (7;16)

(Mer Messaouda)



ch 5 en rouge et ch 17 en vert t(5;17)

(Afg Karima)

Annexe 8

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	prénom	Age	sexe	Exposition	comorbidités	Hb	VGM	PN	PLQ	blastes FS	blastes MO	Ferritine	VITB12	A folique	LDH	sideroblastes en couronne	PBO
Mou	Yamina	52	F		non	6,8	85,6	6730	32000	6%	7	4380	1078	>20	2117	0%	NF
Bou	Torkia	47	F		non	10	84,2	1400	89000	0	1%	1094	TEST	TEST	451	0%	NF
Zah	Mayouf	73	M	pesticides+ benzène + tabac	non	8,4	83,2	5000	659000	0	1	NF	TEST	TEST	1587	0%	MDS sans myéloblastose
Zen	Omar	59	M		DNID Cardiopathie	8,5	95	3200	400000	0	0	400	TEST	TEST	279	15%	MDS sans myéloblastose
Yam	Zohra	68	F		non	6,7	96,5	2200	324000	0%	0	NF	>2000		389	65%	NF
Sou	AEK	64	M	Tabac	non	4,5	115	3000	374000	0	1	1080			513	76%	NF
Bec	m'hamed	66	M	Tabac	non	11	85,8	4140	202000	0	3%	12,1				0%	NF
Mya	Rekia	48	F		non	4,6	98,7	100	44000	4%	18%	NF			592	0%	Aplasia médullaire
Tma	H'lma	66	F		non	7,4	86,5	100	76000	0%	5%	NF				0%	NF
Dje	Nabil	25	M	Tabac	Cardiopathie	6,6	105	1090	16000	10%	8%	NF				0%	Aplasia médullaire
Mer	m'hamed	69	M	benzène	HTA Complicquée AVC	5,4	118	891	267000	1%	5%	681	1144	>20	820	2%	NF
Saa	barkahoum	43	F		DID	7,8	83	3800	14000	0%	0%	166,5	578	19,1	794	2%	Dysmege sans myéloblastose
Khen	Fatma	69	F		HTA	7,4	124	1080	178000	0%	4%	227,5	>2000	18,3	408	5%	Dysmege sans myéloblastose
Zai	Zohra	27	F		non	6,5	81	670	65000	7%	9%	1320	>2000	16,6	279	4%	Aplasia médullaire
Lal	Allaoua	57	M		DID. HTA (AVC)	7,9	94,3	8399	270000	0%	1%	364	563	11,7	313	0%	NF
Ben	Fettouma	60	F		non	5	98,1	1410	115000	13%	6%	640	233		767	0%	MDS avec myéloblastose CD34 N
Rah	Houria	18	F		non	8,1	81	1460	23200	0%	0%	153				0%	NF
Men	Messaouda	51	F		Asthme bronchique	7,7	82,1		373000	6%	9%	225	NF	NF	633	0%	MDS sans myéloblastose
Reb	Tounes	63	F		DNID	8,6	69	4130	11000	0%	0%	81,6			NF	0%	NF
Ben	Zalikhha	63	F		non	15	93,6	1100	77000	0%	10%	115,4	886	21,3	451	0%	NF
Rah	Khadira	29	F		non	6,3	90,3	950	21000	0%	1%	824			304	0%	MDS sans myéloblastose
Tou	Khadidja	58	F		non	12	68,6	3850	20000	0%	2%	NF				0%	NF
Aba	Fatima	85	F		HTA, IDM, AVC	6,2	117	3560	389000	2%	12%	948,6			207	3%	NF
Chi	Houria	53	F		DNID	11	83,7	2036	98000	0%	3%	32,4			320	0%	MDS sans myéloblastose
Ben	Ahlem	43	F		non	9,6	106	1250	203000	0%	4%		349	39	450	0%	NF
Bou	Razika	74	F		HTA, Cardiopathie DNID, AVC, IRC	11	76	8300	216000	0%	7%	7,8	930	16,4		0%	MDS sans myéloblastose
Ket	Djemia	62	F		Cardiopathie, HTA, IRC	7,5	76	3540	234000	0%	4%	319	2000	16,1	649	0%	NF
Bou	Amar	76	M	Tabac	HTA	8,8	72,7	2700	55000	0%	7%	13	827	6,7	757	0%	NR
Bez	Redouane	32	M	Tabac	non	13	81,1	7530	21000	0%	4%	78,8	354		548	0%	Dysmege sans myéloblastose
Bel	Allal	60	M	Tabac	non	5,7	97,2	3558	50000	3%	11%	1122	879,5	17	694	30%	NF
Bou	Smail	70	M	Tabac	DNID	8,1	124	2000	86000	3%	7%	380,1	329	15,3	433	6%	NF
Lor	Meriem	72	F		non	7,5	88,5	1720	51000	11%	8%	1200	TEST	TEST	815	0%	NF
Ben	Fatma	67	F		Cardiopathie, AVC	11	10,5	1760	36000	0%	0%	86,9	215	5,8	611	0%	NF
Rou	mimouna	65	F		non	11	82,9	810	37000	0%	4%	14,96	163	10,3	308	0%	NF
Bou	Yahia	69	M		HTA	5,6	71,4	4260	143000	0%	0%	0,3	687	11,8	315	0%	MDS sans myéloblastose

Annexe 9

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	Prenom	FS cytologie GR	FS cytologie GB	FS cytologie plaq
Mou	Yamina	Microcytose , macrocytose	PN Hyposegmentés, hypergranulés	
bou	Torkia	Macrocytose, microcytose , hypochromie	Hyposegmentés, hypogranulés	
Zah	mayouf	Microcytose, cellules en larme++		
Zen	Omar	Macrocytose, microcytose, spherocytes, cellules en larme	Hyposegmentés, hypergranulés, corps de dohle	
Yam	Zohra	Macrocytose++, hypochromie+		
Sou	AEK	Macrocytose++, microcytose, cellules en larmes	Hyposegmentés, hypogranulés	Macrothrombocytes
Bec	m'hamed	Micro , hypochromie	Hyposegmentés, corps de dohle	
Mya	Rekia	Anisocytose, hypochromie	Pauvre	Macrothrombocytes
Tma	H'lima	Macrocytose+, normochromie		
Dje	Nabil	Macro+	Hyposegmentés, hypogranulés	Macrothrombocytes
Mer	m'hamed	Macrocytose+, microcytose+, schisocytes+, cellules en larmes, hypochromie	Hyposegmentés , hypogranulés, pseudo-pelger, lym granulation basophile	Macrothrombocytes
Saa	barkahoum	Phénomène de rouleau	Hyposegmentés, hypogranulés	Macrothrombocytes
Khen	Fatma	Macrocytose+, microcytose+, schisocytes+, cellules en larmes, hypochromie	Hyposegmentés , hypogranulés, pseudo-pelger, lym granulation basophile	Macrothrombocytes
Zai	Zohra	Macrocytose, microcytose, schisocytes, cellules en larmes	Hyposegmentés , hypogranulés, pseudo-pelger, corps de dohle	Macrothrombocytes
Lal	Allaoua	Macrocytose, microcytose , hypochromie	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudo pelger	Macrothrombocytes
Ben	Fettouma	Microcytose + , macrocytose +, hypochromie +, Normochromie, cellules en larmes		Macrothrombocytes
Rah	Houria	Macrocytose + , cellules cibles, schisocytes, hypochromie+	Hyposégmentés , hypogranulés	
Men	Messaouda	Macrocytose + ,Microcytose+ , hypochromie++, cellules en larmes+, schisocytes	Hypersegmentés, hypogranulés	Macrothrombocytes
Reb	Tounes	Microcytose, hypochromie	Hyposégmentés , hypogranulés	Macrothrombocytes
Ben	Zalikha		Hyposegmentés , hypogranulés	Macrothrombocytes
Rah	Khadira	Macrocytose, microcytose	Hyposégmentés , hypogranulés	Macrothrombocytes
Tou	Khadidja	Microcytose, macrocytose, hypochromie,	Hyposégmentés , hypogranulés	Macrothrombocytes
Aba	Fatima	Microcytose, macrocytose++, hypochromie		Macrothrombocytes
chi	Houria	Microcytose, Macrocytose, cellules cibles		Macrothrombocytes
Ben	Ahlem	Macrocytose , normocytose		
Bou	Razika	Microcytose, macrocytose, hypochromie	Hyposégmentés , hypersegmentés	Microthrombocytes
Ket	Djemia	Normocytose , Microcytose, macrocytose, hypochromie,		Macrothrombocytes
Bou	Amar	Macrocytose, microcytose, schisocytes, Elliptocytes	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudo pelger	Macrothrombocytes
Bez	Redouane	Microcytose , hypochromie	Hyposegmentés, hypersegmentés , hypogranulés, corps de dohle	Macrothrombocytes
Bel	Allal	Macrocytose, microcytose, schisocytes	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudo pelger 61%	Microthrombocytes
Bou	Smail	Macrocytose++, phénomène de rouleau, hypochromie+		Macrothrombocytes
Lor	Meriem	Microcytose, macrocytose ,anisochromie	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudo pelger 49%, hypersegmentés	Macrothrombocytes
Ben	Fatma	Microcytose+,Hypochromie		Macrothrombocytes
Rou	mimouna	Macrocytose+, microcytose+	PN Hyposegmentés	
Bou	Yahia	Microcytose++, Hypochromie++		

Annexe 10

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	Prenom	MO megacaryopoïèse	MO granulopoïèse	MO erythroïèse	Résultats
Mou	Yamina	Monolobés, hypolobés, micro mega	Hyposegmentés, hypogranulés, et Hypergranulation	Hyperplasie erythroblastique, cytoplasme basophile, feuillette, erb binuclés	Dysplasie multilignée
bou	Torkia	Mega presents	Hyposegmentés, hypogranulés	Hyperplasie erythroblastique normo macro, cytoplasme feuillette, binuclés	Dysplasie multilignée
Zah	mayouf	Mega presents			Dyserythroïse
Zen	Omar	Monolobés, micromega	Hypergranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette, granulation basophile	Dysplasie des erb et mega
Yam	Zohra	Monolobés, hypolobés, Polylobés, micro-mega	Hypergranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, qlq megaloblastes, cytoplasme; feuillette, granulation basophile	Dyserythroïse
Sou	AEK	Hypolobés	Hyposegmentés hypergranulés	Hyperplasie, erythroblastique, megaloblastique, binuclés, cytoplasme feuillette	dyserythroïse
Bec	m'hamed	Non vu	Hypogranulés		Dysplasie multilignées
Mya	Rekia	Micromega, momnlobés 5q			Dysplasie des mega
Tma	H'lima	Mega nombreux dystrophiques		Hyperplasie erythroblastique de type megaloblastique, (binuclés et trinuclés), cytoplasme vacuolé	Dysplasie des erb et mega
Dje	Nabil	Mega absents	PN Hypogranulés, hyposegmentés,	H	dysplasie multilignées
Mer	m'hamed	Monolobés 5q, micro-mega	Hyposegmentation des PN, hypergranulation, pseudo-pelger	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette, ponts inter erb, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie des erb et mega
Saa	barkahoum	Monolobés, hypolobés à micro mega	Hyposegmentés, hypogranulés	Normo-macroblastes, megaloblastes, cytoplasme basophile feuillette, binuclés	Dysplasie des mega et erb
Khen	Fatma	Monolobés 5q, micro-mega	Hyposegmentation des PN, Hypergranulation, pseudo-pelger	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette, ponts inter erb, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie multilignée
Zai	Zohra	Monolobés, micro-mega, hypolobés	Hyposegmentés, hypergranulation	Normo-macroblastes, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie multilignée
Lal	Allaoua	Monolobés, micro-mega	Hyposegmentation des PN, Hypogranulation, pseudo-pelger	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette, ERB binuclés	Dysplasie multilignée
Ben	Fettouma	Pauvre aspiration difficile, micro mega++	Pseudo-pelger, hypergranulation	Normo-macroblastes, qlq megaloblastes, cytoplasme basophile feuillette	Dysplasie multilignées
Rah	Houria	Monolobés, Polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette ++, granulations basophiles	Dysplasie multilignée
Men	Messaouda	Monolobés, Polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette +, granulation basophile cytoplasmique	Dysplasie multilignée
Reb	Tounes	Monolobés, Polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, qlq megaloblastes, cytoplasme basophile feuillette ++	Dysplasie multilignée
Ben	Zalikhha	Monolobés, hypolobés Polylobés, micro-meg	Hyposegmentation, hypergranulation	Normo-macroblastes, qlq megaloblastes, cytoplasme feuillette ++, granulations basophiles	Dsplasie multilignée
Rah	Khadira	Monolobés Polylobés souvent, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, qlq megaloblastes, cytoplasme basophile feuillette ++, Binuclés	Dysplasie multilignée
Tou	Khadija	Monolobés, micro-mega	Hyposegmentation des PN, Hypogranulation, pseudo-pelger		Dysplasie des mega
Aba	Fatima	Monolobés 5 q, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Normo-macroblastes, qlq megaloblastes	Dysplasie des mega + Erb
chi	Houria	Monolobés, micro-mega	Hypergranulés, hyposegmentés	Cytoplasme feuillette	Dysplasie des mega
Ben	Ahlem	Hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés, pseudo pelger	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie multilignées
Bou	Razika	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés, hypersegmentés	Normo-macroblastes, cytoplasme feuillette, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie erb et mega
Ket	Djemia	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypergranulés, hyposegmentés	Normoblastes, cytoplasme feuillette, granulation cytoplasmique basophile	dyserythroïse
Bou	Amar	Hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Normoblastes, cytoplasme feuillette, granulation basophile cytoplasmique	Dysplasie des mega + Erb
Bez	Redouane	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmenté	Normoblastes, cytoplasme feuillette, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie des mega
Bel	Allal	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés, parfois hypergranulés avec batonnet	Normoblastes, cytoplasme feuillette, caryohexis, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie multilignée
Bou	Smail	Monolobés, polylobés, micro-mega	Hyposegmentés, hypergranulés, vacuolisation	Normoblastes, cytoplasme feuillette, caryohexis	Dysplasie multilignées
Lor	Meriem	Monolobés 5q, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hyposegmentation des PN, Hypogranulation, pseudo-pelger	Normoblastes, cytoplasme feuillette, granulations cytoplasmique, basophiles, (caryohexis)	Dysplasie multilignées
Ben	Fatma	Monolobés 5q, hypolobés, polylobés, micro-mega			Dysplasie des mega
Rou	mimouna	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hyposegmentés granuleux	Normoblastes, cytoplasme feuillette	Dysplasie multilignées
Bou	Yahia	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega		Normo-macroblastes, Megaloblastes, cytoplasme feuillette, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie des erb et mega

Annexe 11

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	Prenom	CMF	Caryotype	FISH	Caryotype + FISH
Mou	Yamina	NF	47,XX,+8[20]	N	Trisomie 8
bou	Torkia	HPN/absence	47,XX,+8[11]/46,XX[9]	N	Trisomie 8
Zah	mayouf	NF	46,XY[20]	N	N
Zen	Omar	NF	47,XY,+8[4]/48,XY,sl,+20[16]	N	Trisomie 8 ,+ 20
Yam	Zohra	NF	46,XX[20]	N	N
Sou	AEK	NF	46,XY,del(20)(q 11)[14]/46,XY[13]	del(20)(q11) (100%)	del(20)(q11) isolée
Bec	m'hamed	NF	46,XY[20]	N	N
Mya	Rekia	HPN+13%	44,XX,-7[3]/45,XX,del(17)(q22),-22 [4]	Del(5q)(31.1)(25) , del (7)(q22q31) (15%)	del 5q + mono7: Complexe = 4
Tma	H'lima		43,XX,add5q35,-7,- 8,- 12,del(17q),add22p11[21]/46, XX[2].	del(5)(q31.1)(81%) ,del 7q (80%) ish dup5q(wcp)ins(5;8)	del5q monosomie 7: Complexe = 6
Dje	Nabil	HPN/Absence	45,XY,del(7)(q32q34),-9,add(7q)[2]/47,XY,+8,del(7)(q32q34)[3]/46,XY,del(7q),add(7q),+8,-9[16]	del 7qter (100%)	del7q : Complexe = 4
Mer	m'hamed	NF	46,XY,del5(q23q33),t(3;6)(q23; p21),+20 ou /del3(q23),add(6)(p11)[12]/46,XY[8]	del (5)(q31.1) (30%) ,Tri 20, Dup 3	del5q: Complexe = 3
Saa	barkahoum	NF	46,XX[20]	N	N
Khen	Fatma	NF	46,XX,del(5)(q13q33)[11]	del 5q-31 .1 (55%)	del 5q isolée
Zai	Zohra	NF	45,XX,-7[22]	del 7 q	Monosomie 7 isolée
Lal	Allaoua	NF	46,XY[20]	N	N
Ben	Fettouma	NF	46,XX,del(5)(q 13q33)[12]	del (5q 31.1) (64%)	Del 5q isolée
Rah	Houria	NF	46,XX,dup1q,t(1;14)(q10;q10)[5]/46,XX[15]	N	dup 1q, der 14 t(1;14)(q10;q10)
Men	Messaouda	NF	45,X,-X,+1q,der(22)t(1;22)(q10;p11)[12]/45,-X,+1q,add(12)(q24),del(13)(q13q21), del(17)(q11),der22t(1;22)(q10;q10)[4]/45,XX,-22[3]/46,XX[1]	N	Complexe = 7
Reb	Tounes	NF	46,XX[20]	N	N
Ben	Zalikha	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
Rah	Khadira	NF	46,XX[20]	N	N
Tou	Khadidja	NF	46,XX[20]	N	N
Aba	Fatima	NF	46,XX,del(5)(q13q33),t(2;11)(p21,q23)[16]	del(5)(q 31.1)(80%)	del5q + t(2;11)(p21;q23)
chi	Houria	NF	46,XX[20]	N	N
Ben	Ahlem	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
Bou	Razika	NF	46,XX[20]	N	N
Ket	Djemia	NF	46,XX[20]	N	N
Bou	Amar	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	del (20)(q 11.2)	del 20 q isolée en FISH
Bez	Redouane	NF	46,XY[20]	N	N
Bel	Allal	NF	45X,-Y,t(8;21)(q22,q22)[10]/46XY[10]	N	t(8;21)(q22;q22), - Y
Bou	Smail	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N
Lor	Meriem	NF	46XX,del(5)(q13q33),-11,Chromosome minute [12]/46, XX [8]	del(5)(q31.1) (47%)	del 5q complexe = 3
Ben	Fatma	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
Rou	mimouna	HPN/absence	46,XX[20]	N	N
Bou	Yahia	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH

Annexe 12

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	Prénom	Cytogénétique IFSS	Cytogénétique IFSS-R	IFSS	IFSS-R	FAB	OMS 2008	OMS 2016	WPSS	SCORE COMMORBIDITES	TRT SPECIFIQUE	statut	SG	SSP
Mou	Yamina	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB 2	SMD - EB 2	Haut	Faible	EPO	DCD	4	1
Bou	Torkia	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire 1	Faible	AR	CRDM	SMD - MLD - DM	Faible	Faible		V	42	42
Zah	Mayouf	Favorable	Bon	faible	Très faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD -DU	Très faible	Faible		DCD	22	22
Zen	Omar	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire 1	Faible	ARSI	CRDUSC	SMD - RS - SLD	Intermédiaire	Intermédiaire	EPO	V	40	40
Yam	Zohra	Favorable	Bon	Faible	Faible	ASI	CRDU/ARSC	SMD - RS - SLD	Très faible	Faible		DCD	5	5
Sou	AEK	Favorable	Bon	Faible	Faible	ARSI	(CRDU/ARSC)	SMD - RS - SLD	Faible	Faible	EPO+ Vidaza	V	41	41
Bec	m'hamed	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible	AR	CRDM	SMD - MLD - DM	Très faible	Faible		V	40	40
Mya	Rekia	Défavorable	Très mauvais	Haut	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Très haut	Faible	Chimiothérapie	DCD	4	1
Tma	H'lima	Défavorable	Très mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Très haut	Faible		DCD	2	1
Dje	Nabil	Défavorable	Très mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Très haut	Intermédiaire	Ciclosporine	DCD	3	1
Mer	m'hamed	Défavorable	mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB1	SMD - EB1	Haut	Elevé		DCD	25	25
Saa	Barkahoum	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire		CRDU/TR	SMD - SLD -DU	Très faible	Faible	CTC	V	39	39
Khen	Fatma	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AR	SMD avec del 5q -isolée	SMD avec del 5q	Très faible	Intermédiaire	EPO+ Revlimid	V	38	38
Zai	Zohra	Défavorable	mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Très haut	Faible	GMO	V	36	36
Lal	Allaoua	Favorable	Bon	faible	Faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD -DU	Très faible	Intermédiaire		V	35	35
Ben	Fettouma	Favorable	Bon	intermédiaire 1	intermédiaire	AREB	AREB2	SMD - EB 2 avec del 5q	Haut	Faible	EPO	DCD	23	12
Rah	Houria	Intermédiaire	intermédiaire	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AR	CRDM	SMD - MLD - DM	Intermédiaire	Faible		V	41	41
Men	Messaouda	Défavorable	Très mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Très haut	Intermédiaire		DCD	6	1
Reb	Tounes	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible		CRDU/TR	SMD - SLD -DU	Très faible	Faible		V	38	38
Ben	Zalikhha	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB2	SMD - EB 2		Faible		V	34	34
Rah	Khadira	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AR	CRDM	SMD - MLD - DM	Très faible	Faible	Ciclosporine	V	34	34
Tou	Khadidja	Favorable	Bon	faible	Faible		CRDU/TR	SMD - SLD -DU	Faible	Faible		V	35	35
Aba	Fatima	Intermédiaire	Bon	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB 2	SMD - EB 2 avec del 5q	Haut	Intermédiaire		V	32	32
Chi	Houria	Favorable	Bon	faible	Faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD -DU	Très faible	Faible		V	32	32
Ben	Ahlem	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD -DU		Faible		V	33	33
Bou	Razika	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Intermédiaire	Haut		V	33	33
Ket	Djemia	Favorable	Bon	Faible	Intermédiaire	AR	CRDU/AR	SMD - SLD -DU	Faible	Elevé		V	32	32
Bou	Amar	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Intermédiaire	Intermédiaire	vidaza	DCD	28	28
Bez	Redouane	Favorable	Bon	Faible	Faible		CRDU/TR	SMD - SLD -DU	Très faible	Faible		V	28	28
Bel	Allal	Intermédiaire	intermédiaire	Haut	Très élevé	AREB	AREB	SMD - EB 2	Haut	Faible		DCD	2	1
Bou	Smail	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Haut	Intermédiaire		DCD	10	8
Lor	Meriem	Défavorable	mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2 avec del 5q	Haut	Faible	vidaza	DCD	18	12
Ben	Fatma	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible	AR	CRDM	SMD - MLD - DM		Intermédiaire		V	27	27
Rou	Mimouna	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible	AR	CRDM	SMD - MLD - DM	Faible	Intermédiaire		V	28	28
Bou	Yahia	Favorable	Bon	Faible	Faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD -DU		Intermédiaire		V	28	28

Annexe 13

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	Prénom	Age	sexe	Exposition	comorbidités	Délai DC	Hb	VGM	PN	PLQ	blastés FS	blastés MO	Ferritine	VITB12	A folique	LDH	siderblaste en couronne	PBO
Haf	Aicha	59	F		non	4	8	96	60	7000	14%	14%				279	14%	MSD
Bou	Malika	80	F		DNID	1	4	101	770	73000	0%	10%	314	1452	15,6	438	16%	NF
Akr	Redha	71	M	Tabac	non	2	6	99	40076	126000	16%	14%	609	>2000	8		0%	NF
All	Khaled	73	M	Tabac	HTA	6	8	104	3910	128000	0%	2%	3452			477	0%	Absence de myelofibrose
Rab	Ameur	63	M		DNID	3	6	81	1400	82000	0%	10%	> 1000	1141	7,5	631	0%	AREB
Sol	Mohamed	68	M	Pesticides+ Tabac	DNID	3	8	91	2560	106000	1%	11%	563			333	28%	NF
Bel	Rabea	81	F		HTA , cardiopathie	20	8	104	3930	253000	0%	0%	457	1534	> 20	527	100%	NF
Mer	Benaissa	90	M	Tabac		48	5	74	6700	506000	0%	0%	22	> 2000	13,2		0%	NF
Lez	M'barka	60	F		non	12	8	107	3320	192000	0%	0%	1176	1176	9,8	601	59%	NF
Mou	Fatma	65	F		non	24	7	60	1630	173000	0%	3%	556	655	> 20	399	0%	NF
Tay	Yamina	74	F		Cardiopathie, ACFA , HTA AVC	20	5	111	4100	195000	0%	4%	73,1	1137	> 20		0%	NF
Zeb	Souhila	51	F			10	15	84	800	271000	0%	1%	60	90	350	329	0%	NF
Zaa	Ahmed	89	M		DNID, HTA, ACFA, Pneumopathie	3	8	102	1210	145000	0%	6%	610	TEST	TEST		19%	NF
Khe	Abdelkrim	73	M	Tabac		32	8	99	224	132000	0%	7%	502	> 2000	16,1	482	0%	MDS, sans myelofibrose
Dou	Aissa	72	M		non	6	8	108	3500	242000	0%	3%	481	> 2000	14,9	452	63%	NF
Sai	Naima	32	F			24	5	88	690	5000	0%	1%	492			300	12%	Aplasia médullaire
Bou	Zahida	46	F			60	8	87	5440	342000	0%	1%	643	247	29,4	355	49%	NF
Nou	Abdel baki	23	M			7	5	97		64000	8%	16%	797	740		2199	3%	AREB
Ach	Zhor	73	F		HTA + Cardiopathie	1	4	84	7100	13000	0%	2%	8,43	612	11,4		0%	NF
Bou	Seddek	62	M	goudron		12	3	110	300	17000	0%	13%	846	366	7,25	360	8%	MDS+ CD34+ ET 30% 25
Ber	Ahmed	45	M		Pneumopathie	7	8	91	4130	289000	1%	7%	545	671	11,1	267	0%	MDS + Myelofibrose
Afg	Karima	40	F			1	6	105	1660	71000	3%	5%	569	213	5,9	286	0%	Dysmega, hypolobés
Ben	Zohra	71	F		DNID	12	7	93	4630	153000	4%	8%	644	1640	5,21	1229	9%	NF
Tag	Fatma	50	F		HTA, ASTHMATIQUE	15	6	87	3950	299000	0%	3%	SUP 1500	497	13,1	339	0%	MDS avec myelofibrose
Kou	Fettouma	68	F		HTA , DID Insuffisance Coronarienne	3	10	104	720	31000	6%	9%	370	754,3	13,2		7%	NF
Mer	Messaouda	58	F		DNID	10	7	90		43000	4%	13%	NF	1275	14,2	1778	0%	NF
Med	Bachira	55	F		HTA	1	7	97	4930	58000	3%	5%	211	417	10,6	866	7%	NF
Chor	Mohamed	82	M	pesticides		3	9	92	340	22000	3%	5%	744	TEST		367	48%	NF
Sai	Oum kheir el	61	F			8	9	110	5080	31000	0%	0%	436	569	12,8	490	0%	NF
Hab	Mohamed	73	M		DNID, HTA	2	10	120	1872	440000	0%	4%	970	578	>20	285	79%	MDS
Bou	Lounis	68	M	Tabac	Tuberculose, Pneumopathie	7	7	77	13580	71000	2%	7%	2245	1609	1,9	965	4%	NF
Tal	Boutouchent	70	M	produit pharmaceutique	HTA	3	6	94	4540	184000	3%	6%	687	209,1	9,7	1289	44%	MDS
Deb	Kheira	75	F		HTA + DNID	96	9	95	710	355000	0%	3%	885	979,5	>20	293	83%	NF
Dou	Ali	94	M	benzene+ Tabac		16	9	103	1400	447000	0%	2%	502	> 2000	19,69	446	96%	NF
Bou	Batoul	74	F		HTA , DNID	96	8	115	1570	231000	0%	5%	150	1178		353		NF

Annexe 14

Liste des patients avec les caracteristiques cliniques et biologiques

Nom	Prenom	FS cytologie GR	FS cytologie GB	FS cytologie plaq
Haf	Aicha	Macrocytose+, microcytose+, hypochromie	Pseudopelger , Hypergranulés, hypersegmentés	
Bou	Malika	Microcytose+, macrocytose++,		Eparpillées , macrothrombocytes
Akr	Redha	Microcytose, macrocytose, hypochromie, normochromie	Pseudopelger , Hypergranulés, hypersegmentés	Eparpillées , macrothrombocytes
All	Khaled	Macrocytose , microcytose , hypochromie		Macrothrombocytes
Rab	Ameur	Macrocytose+, normocytose, microcytose+, anisochromie	Hypersegmentés, Hposegmentés et pseudo-pelgers	Eparpillées , macrothrombocytes
Sol	mohamed	Microcytose++, macrocytose+, Normocytose , hypochromie, normochromie	Hyposegmentés, hypogranulés,pseudopelgers, d'hypersegmentés , hypergranulés , corps de dohle	Eparpillées , macrothrombocytes , granulation vide
Bel	Rabea	Microcytose+, macrocytose++, hypochromie, normochromie	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudopelgers	Macrothrombocytes
Mer	Benaissa	Microcytose+, macrocytose+, hypochromie +, normochromie		agregats . Macrothrombocytes , microthrombocytes
Lez	M'barka	Microcytose+, macrocytose++,hypochromie, normochromie		
Mou	Fatma	Macrocytose+, ellyptocytes , normochromie		
Tay	Yamina	Microcytose+, macrocytose++ , ellyptocytes, hypochromie	Hyposegmentés, hypogranulés	
Zeb	Souhila	Normocytose ,phénomène de rouleau		Macrothrombocytes
Zaa	Ahmed	Microcytose++, macrocytose++, ellyptocytes, hypochromie, normochromie	Hyposegmentés, hypogranulés, hypersegmentés, hyposegmentés, corps de dohle	Macrothrombocytes
Khe	Abdelkrim	Macrocytose+ , ellyptocytes++	Hyposegmentés, hypogranulés,	Macrothrombocytes
Dou	Aissa	Microcytose+, macrocytose+, Hypochromie , normochromie		
Sai	Naima	Microcytose+, macrocytose+, hypochromie	Hyposegmentation , hypogranulation	
Bou	Zahida	Microcytose+, macrocytose+, normocytose , Hypochromie		Eparpillées
Nou	Abdel baki	Macrocytose++ , Normocytose , ellyptocytes, hypochromie, normochromie	Hypersegmentés, qlq pseudo pelgers , hypogranulés	Eparpillées
Ach	Z'hor	Normocytose , macrocytose , hypochromie		Eparpillées, macrothrombocytes
Bou	Seddek	Macrocytose , microcytose , hypochromie,	Hyposegmentés, qlq pseudo pelgers , hypergranulés	Eparpillées, macrothrombocytes
Ber	Ahmed	Phénomène de rouleau, microcytose , hypochromie	Hyposegmentés, hypogranules	Macrothrombocytes
Afg	Karima	Macrocytose++ , Microcytose + , hypochromie, normochromie	Hyposegmentés, qlq pseudo pelgers , hypogranulés	Macrothrombocytes++
Ben	Zohra	Normocytose, qlq macrocytes	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudopelgers	Macrothrombocytes++
Tag	Fatma	Normocytose, Hypochromie, Microcytose,	Hyposegmentés , hypogranulés, corps de dohle	Macrothrombocytes
kou	Fettouma	Macrocytose, normocyttaire, hypochromie, normochromie		Eparpillées
Mer	Messaouda	Macrocytose, normocytose, hypochromie, normochromie	Hyposegmentés , hypogranulés, corps de dohle	
Med	Bachira	Macrocytose+ , Microcytose + , macrocytose	Hypogranulés, hyposegmentés , batonnet d'Auer	Eparpillées, macrothrombocytes, Eparpillées , macrothrombocytes, contenu vide
Chor	mohamed			
Sai	Oum el kheir	Normocytosee , normochrome , corps de jolly	Hyposegmentés, hypogranulés,	
Hab	Mohamed	Macrocytose, Normochrome	PN hyposegmentés	Eparpillées , macrothrombocytes
Bou	Lounis	Microcytose , hypochromie	Hyposegmentés, hypogranulés, pseudopelgers et vacuolisation	Eparpillées , macrothrombocytes
Tal	Boutouchent	Microcytose , Normocytose , hypochromie, normochromie	PNN Hypersegmentés , hyposegmentés , corps de dohle	Eparpillées , macrothrombocytes
Deb	Kheira	Normocytose , ellyptocytes		
Dou	Ali	Microcytose normochromie ,hypochromie		Amas , macrothrombocytes
Bou	Batoul	Macrocytose , microcytose, normochromie	PNN hypolobés , e hypogranulés hypergranulés	Macrothrombocytes

Annexe 15

Liste des patients avec les caracteristiques cliniques et biologiques

Nom	Prenom	MO megacaryopoïése	MO granulopoïése	MO erythroipoïése	Résultas
Haf	Aicha	Rares, micro-mega.	Hypogranulés, hyposegmentés, hypergranulés		Dysplasie multilignée
Bou	Malika	Monolobés, polylobés, micro-mega	Hyposegmentés, hypogranulés, hypersegmentés	Normo-macroblastes, Megaloblastes, cytoplasme feuilleté, NX Binuclés	Dysplasie multilignée
Akr	Redha	Monolobés, polylobés, micro-mega	Hyposegmentés, cytoplasme granulé vacuolé	Cytoplasme feuilleté, granulation basophile cytoplasmique 26%	Dysplasie multilignée
All	Khaled	Monolobés typique de del 5q, polylobés, micro-mega	Hyposegmentés, hypogranulés	Normo-macroblastes, erb acidophile cytoplasme feuilleté, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie des mega et Erb
Rab	Ameur	Monolobés, hypolobés, polylobés	Hyposegmentés, hypogranulés	Normo-macroblastes, cytoplasme feuilleté, Mitoses anormales	Dysplasie multilignée
Sol	Mohamed	Hypolobés, monolobés	Hyposegmentés, hypogranulés	Normoblastes, cytoplasme feuilleté, granulation cytoplasmique basophile	Dysplasie des Erb et Gran
Bel	Rabea	Polysegmentés, hypolobés et monolobés, micro mega	Hyposegmentés, hypogranulés	Normo-macroblastes, Megaloblastes, cytoplasme feuilleté, NX Binuclés	Dysplasie des Erb et Gran
Mer	benaisa	Pauvre	Hyposegmentés, hypogranulés		Dysplasie des Erb et Gran
Lez	M'barka	Monolobés, polylobés, micro-mega	Hypergranulés, hypersegmenté	Macroblastes, megaloblastes, cytoplasme feuilleté, granulation basophile	Dyserythroïse
Mou	Fatma	Monolobés, micro-mega	Hypogranulés, hyposegmentés	Hyperplasie erythroblastique megaloblastes, cytoplasme feuilleté, granulation basophile (caryohexis)	Dyserythroïse
Tay	Yamina	Monolobés, micro-mega, Nle	Hypergranulés	Cytoplasme feuilleté nx fragmenté, en trefle, anomalies de mitoses, granulation basophile cytoplasmique, caryohexis	Dysplasie des Erb
Zeb	Souhila	Monolobés, polylobés, micro-mega	Hyposegmentés, hypogranulés	Cytoplasme feuilleté, granulation basophile cytoplasmique	Dysgranulopoïse
Zaa	Ahmed	Monolobés, hypolobés, polylobés, micro-mega	Hypergranulés, hypersegmentés	Macroblastes, qlq megaloblastes, cytoplasme feuilleté, binuclés, granulation basophile	Dyserythroïse+ mega
Khe	Abdelkrim	Rares avec des micromega, hypolobés	Hypogranulés, Hyposegmentés, hypergranulés	N macroblastes, cytoplasme feuilleté, caryohexis, anomalies de mitoses, granulations basophiles	Dysplasie multilignée
Dou	Aissa	Monolobés hypolobés	Hypogranulés, parfois hyposegmentés	N macroblastes, megaloblastes, cytoplasme feuilleté, vacuolé, binuclés	Dyserythroïse
Sai	Naima	Micromega, polylobés, hypolobés	Hyposegmentés, hypergranulés	Normoblastes, cytoplasme feuilleté	Dysplasie multilignée
Bou	Zahida	Monolobés, hypolobés, micromega, polylobés		Megaloblastes, cytoplasme vacuolé granulation basophile	Dyserythroïse
Nou	Abdel baki	Monolobés, hypolobés, micromega	Hypogranulés, Hyposegmentés, hypergranulés, corps de dohle	Hyperplasie erythroblastique, Normomacroblaste, megaloblastes, cytoplasme feuilleté	Dysplasie multilignée
Ach	Z'hor	Micromega, Hypolobés, parfois monolobés		Hyperplasie erythroblastique, megaloblastes, cytoplasme feuilleté, binuclés	Dysplasie multilignée
Bou	Seddek	Aspiration difficile, megacaryocytes rares,	Hypergranulés, hyposegmentés	Hyperplasie erythroblastique, cytoplasme feuilleté, binuclés, granulation basophile	Dysplasie multilignée
Ber	Ahmed	Pauvre, aspiration difficile			Dyserythroïse
Afg	Karima	Pauvre, mega rares, 04 dystrophiques monolobés 5q	Hyposegmentés, pseudo pelgers, hypogranulés	Cytoplasme feuilleté, granulation basophile, caryohexis	Dysplasie multilignée
Ben	Zohra	Monolobés 5q, hypolobés	Hyposegmentés, pseudo pelgers, hypogranulés	Cytoplasme feuilleté, granulation basophile, caryohexis++	Dysplasie multilignée
Tag	Fatma	Monolobés, Polylobés, micro-mega	Hyposegmentés, hypogranulés		Dysplasie multilignée
kou	Fetouma	Mega presents, monolobés et hypolobés	Hyposegmentés, hypogranulés	Normo macroblastes, qlq megaloblastes	Dysplasie multilignée
Mer	Messaouda	Monolobés 5q, hypolobés, micro-mega	Hyposegmentés, hypogranulés	Normomacroblaste; asynchronisme de maturation N/C megaloblastes, cytoplasme feuilleté, dechiqueté; caryohexis, Binuclés, en mitose	Dysplasie multilignée
Med	Bachira	Monolobés, hypolobés, micro-mega	Hyposegmentés, Hypersegmentés, hypogranulés	Cytoplasme feuilleté, nx dechiqueté, binuclés, pycnotique, corps de jolly, caryohexis++	Dysplasie multilignée
Chor	Mohamed	Micromegacaryocytes, monolobés (5q-)	Hyposegmentation, hypogranulation	Normomacroblastes, cytoplasme feuilleté, granulation basophile, corps de jolly, caryohexis	Dysplasie erb et mega
Sai	Oum el kheir	Hypolobés, micromega	Hypogranulation hyposegmentation	Normomacroblastes, cytoplasme feuilleté, granulation basophile, corps de jolly, caryohexis	Dysplasie erb et mega
Hab	Mohamed	Hypolobés, micro-mega sup à	Dysplasique. Hyposegmentation et hypogranulation	Megaloblastes, cytoplasme feuilleté; caryohexis, Binuclés	Dysplasie multilignée
Bou	Lounis	Monolobés 5q-, hypolobés 1 micro-mega, Polylobés 0	Hyposegmentés, hypogranulés, vacuolés	Cytoplasme feuilleté, granulation basophile, caryohexis	Dysplasie multilignée
Tal	Boutouche nt	Monolobés 5q-, hypolobés et micro mega, Polylobés	Hyposegmentés, hypersegmentés, vacuolés	Cytoplasme feuilleté, caryohexis	Dysplasie ERB et mega
Deb	Kheira	Micromega, hypolobés, monolobés	Hypolobés, hypogranulés	Megaloblastes, binuclés, cytoplasme feuilleté, granulation basophile, caryohexis	Dyserythroïse
Dou	Ali	Hypolobés, polylobés et micro mega	Hypogranulés,	Normomacroblastes, parfois megaloblastes, binuclés, cytoplasme feuilleté, granulation basophile, caryohexis	Dysplasie des Erb et mega
Bou	Batoul	Micro mega rares mega monolobés typique 5q, cytoplasme vacuolé	Hyposegmentés, pseudo pelger, eosino en bissac	Normomacroblastes, parfois megaloblastes, cytoplasme feuilleté	Dysplasie des Erb et mega

Annexe 16

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

Nom	Prenom	CMF	Caryotype	FISH	Caryotype FISH +
Haf	Aicha	NF	46,XX[20]	N	N
Bou	Malika	NF	46,XX[20]	N	N
Akr	Redha	NF	46,XY,del(12)p11p13[8]/46,XY[12]	N	del 12 p isolée
All	Khaled	NF	46,XY,del(5)(q13q33)[19]/46,XY[5]	del(5)(q31.1)(61%)	del 5q isolée
Rab	Ameur	NF	47,XY,+8,del(20)(q11),t(4,7)[9]/47,XY,+8,del(20)(q11)[2]/47,XY,+8[2]/46,XY[7]	del(20)(q11)(100%)	de(20)(q11), trisomie 8,t(4;7)
Sol	mohamed	NF	45,X,-Y[9]	N	mono Y
Bel	Rabea	NF	46,XX[20]	N	N
Mer	benaiassa	NF	46,XY[20]	N	N
Lez	M'barka	NF	46,XX[20]	N	N
Mou	Fatma	NF	ECHEC DE CARYOTYPE	N	N en FISH
Tay	Yamina	NF	46,XX[20]	N	N
Zeb	Souhila	NF	46,XX[20]	N	N
Zaa	Ahmed	NF	46,XY,del(20)(q11)[18]/46,XY[2]	del 20q (11.2) (90%)	del 20q isolée
Khe	Abdelkrim	HPN Negatif	46,XY,del(20q11)[15]/46,XY[5]	del 20q (11.2) (85%)	del 20q isolée
Dou	Aissa	NF	46,XY[20]	N	N
Sai	Naima	HPN NEGATIF	46,XX[20]	N	N
Bou	Zahida	NF	46,XX[20]	N	N
Nou	Abdel baki	HPN NEGATIF	46,XY[20]	N	N
Ach	Zhor		46,XX[20]	N	N
Bou	Seddek	NF	46,XY[20]	N	N
Ber	Ahmed	NF	46,XY[20]	N	N
Afg	Karima	HPN/absence	44,X,-X,-5,-17,+mar[7]/46,XX[13]	del(5)(q31.1) (60%),del P53 (17)(p13) (75%) ish mar(wcp) t(5;17)(7)	monosomie 5: Complexe = 3
Ben	Zohra	NF	46,XX,del(5)(q13q33)[17]/46,XX[3]	del(5)(q31.1) (75%)	del 5q isolée
Tag	Fatma		46,XX[20]	N	N
kou	Fettouma	NF	46,XX[20]	N	N
Mer	Messaouda	NF	44, XX,del(5)(q13q33),del(7)(q22),-12,t(7;16)(q;p),-18, add18p,iso21q[22]	del(5)(q31.1), del(7)(q22q31)	del5q + del 7q : Complexe = 7
Med	Bachira	NF	46,XX[20]	N	N
Chor	mohamed	NF	46-48, XY,-5,del(5)(q13q33),-6,del(7)(q22),+8[7],+8+8[5],-13,add17(p11),+mar,+ring [18]/46,XY[2].	del 5q 31.1 (65%),(del(7)(q22q31)95%) ish mar(wcp13+)[18]	del5q/-5 + del 7q: Complexe = 10
Sai	Oum el kheir	NF	46,XX[20]	N	N
Hab	Mohamed	NF	47,XY,+8,del(11)(q23)[16]/56,XY[4]	del(11)(q23)(81%)	del(11)(q23), tri8
Bou	Lounis	NF	46,XY,-3,del(5q)(13q33), del(7)(q11), add11p(11),add12p(11),+13[15]/47,XY,sl,+mar [4]/46,XY[1]	del(5)(q31.1) (25%),del P53 (17)(p13)(10%)	del5q + del 7q : Complexe = 7
Tal	Boutouchent	NF	46,XY[20]	del(5)(q31.1) (25%), del P53 (17)(p13)(10%)	del5q + del17q13 en FISH
Deb	Kheira	NF	46,XX[20]	N	N
Dou	Ali	NF	46,XY,del(11)(q23)[16]/46XY[4]	del(11)(q23)(61%)	del(11)(q23) isolée
Bou	Batoul	NF	46,XX,del(5)(q13q33)[18]/46,XX[2]	del(5)(q31.1)	del 5q isolée

Annexe 17

Liste des patients avec les caractéristiques cliniques et biologiques

nom	Prénom	Cytogénétique IPSS	Cytogénétique IPSS-R	IPSS	IPSS-R	FAB	OMS 2008	OMS 2016	WPSS	SCORE COMORBIDITES	TRT SPECIFIQUE	statut	SG	SSP
Bou	Malika	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Elevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Haut	Faible		DCD	12	12
Akr	Redha	Intermédiaire	Bon	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Haut	Faible	AFD	DCD	10	2
All	Khaled	Favorable	Bon	Faible	Faible	AR	SMD avec del 5q-isolée	SMD avec del 5q	Faible	Elevé	Rivlimid Vidaza	DCD	20	15
Rab	Ameur	Défavorable	mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Très haut	Faible	Vidaza	V	26	26
Sol	Mohamed	Favorable	très bon	Intermédiaire 2	Intermédiaire	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Intermédiaire	Faible	AFD	DCD	11	5
Bel	Rabea	Favorable	Bon	faible	Faible	ARSI	CRDMSC	SMD - RS - MLD	Très faible	Intermédiaire	EPO	VV	24	24
Mer	Benaissa	Favorable	Bon	faible	Faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD - DU	Très faible	Faible		DCD	12	12
Lez	M'barka	Favorable	Bon	faible	Faible	ASI	CRDU/ARSC	SMD - RS - SLD	Très faible	Faible	EPO	V	23	23
Mou	Fatma	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AR	CRDU/AR	SMD - SLD - DU		Faible		V	23	23
Tay	Yamina	Favorable	Bon	faible	Intermédiaire	AR	CRDU/AR	SMD - SLD - DU	Très faible	Intermédiaire		DCD	22	22
Zeb	Souhila	Favorable	Bon	faible	Très faible		CRDU /PN	SMD - SLD - DU	Très faible	Faible		V	23	23
Zaa	Ahmed	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB 1	SMD - EB 1	Haut	Elevé		DCD	2	1
Khe	Abdelkrim	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Elevé	AREB	AEREB1	SMD - EB 1	Haut	Faible	EPO+ GCSF	V	21	2
Dou	Aissa	Favorable	Bon	faible	Faible	ASI	CRDU/ARSC	SMD - RS - SLD	Très faible	Faible	EPO+ GCSF	V	20	2
Sai	Naima	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	ASI	CRDMSC	SMD - RS - MLD	Faible	Faible		DCD	7	2
Bou	Zahida	Favorable	Bon	faible	Faible	ASI	CRDU/ARSC	SMD - RS - SLD	Très faible	Faible	EPO	V	18	18
Nou	Abdel baki	Favorable	Bon	Intermédiaire 2	Elevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Haut	Faible	Chimio+ Vidaza	V	18	2
Ach	Zhor	Favorable	Bon	faible	Faible		CRDU /TR	SMD - SLD - DU	Faible	Intermédiaire		V	18	18
Bou	Seddek	Favorable	Bon	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB 2	SMD - EB 2	Haut	Faible		DCD	15	15
Ber	Ahmed	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Haut	Intermédiaire		V	15	15
Afg	Karima	Défavorable	Très mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB	AREB1	SMD - EB 1 avec del 5q	Très haut	Faible	Rivlimid GMO	V	14	14
Ben	Zohra	Favorable	bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB 1	SMD - EB 1 avec del (5q)	Intermédiaire	Faible	Revlimid	V	14	14
Tag	Fatma	Favorable	bon	Faible	Intermédiaire	AR	CRDU/AR	SMD - SLD - DU	Faible	Intermédiaire	EPO+ CTC	V	12	12
Kou	Fettouma	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Elevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Haut	Intermédiaire	vidaza	DCD	9	9
Mer	Messaouda	Défavorable	Très mauvais	HAUT	Très élevé	AREB	AREB2	SMD - EB 2	Très haut	Faible	Chimio Ch+ Vidaza	DCD	3	1
Med	Bachira	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Elevé	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Haut	Intermédiaire	vidaza	DCD	6	2
Chor	Mohamed	Défavorable	Très mauvais	Intermédiaire 2	Très élevé	AREB 1	AREB	SMD - EB 1	Très haut	Faible	vidaza	DCD	4	3
Sai	Oum el kheir	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Faible	AR	CRDU/AR	SMD - SLD - DU	Très faible	Faible	CTC	V	10	10
Hab	Mohamed	Intermédiaire	Intermédiaire	Intermédiaire 1	Faible	ASI	CRDU/ARSC	SMD - RS - SLD	Intermédiaire	Intermédiaire	EPO+ Vidaza	DCD	3	3
Bou	Lounis	Défavorable	Très mauvais	Intermédiaire 2	Très élève	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Haut	Intermédiaire	Vidaza	DCD	4	2
Tal	Boutouchent	Intermédiaire	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB1	SMD - EB 1	Haut	Intermédiaire	vidaza	DCD	6	2
Deb	Kheira	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	ASI	CRDU/ARSC	SMD - RS - SLD	Très faible	Intermédiaire	EPO	V	6	6
Dou	Ali	Intermédiaire	Très bon	Intermédiaire 1	Très faible	ASI	CRDMSC	SMD - RS - MLD	Très faible	Faible	EPO	V	9	9
Bou	Batoul	Favorable	Bon	Intermédiaire 1	Intermédiaire	AREB	AREB 1	SMD - EB 1 avec del (5q)	Très faible	Intermédiaire	EPO	V	3	3

Annexe 18 : Liste des figures

Partie theorique		Page
Figure n° 1	Physiopathologie des SMD	9
Figure n° 2	Voies de signalisation impliquées dans l'apoptose des précurseurs érythroïde des SMD	10
Figure n° 3	Apoptose Fas-dépendante	11
Figure n° 4	Points de cassure du chromosome 5 dans les syndromes 5q -.	14
Figure n° 5	Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques avec différents types de mutations	16
Figure n° 6	Dysérythroïèse sur un Frottis de sang (x 40).	21
Figure n° 7	Dysgranulopoïèse sur un Frottis de sang (A à I, x40)	22
Figure n° 8	Dysmégacaryopoïèse : anomalies des plaquettes sur un Frottis de sang (A à D x40).	22
Figure n° 9	Dysérythroïèse sur un Frottis de moelle osseuse (A à J, x40).	24
Figure n° 10	Dysgranulopoïèse : Frottis de moelle osseuse (A à D, x 63).	25
Figure n° 11	Dysgranulopoïèse : Frottis de moelle osseuse	25
Figure n° 12	Dysmégacaryopoïèse : Mégacaryocytes hypolobés. Frottis de moelle osseuse (A à D x40). Hypolobulation (A, B, C). Mégacaryocyte hypolobe de type (5q-) (D)	26
Figure n° 13	Dysmégacaryopoïèse : Mégacaryocytes bi- et multi-nucléés. Frottis de moelle osseuse (A à D, x 40). (binuclearite (A, B) et de noyaux fragmentes ou séparés (C)	26
Figure n° 14	Dysmégacaryopoïèse : Micromégacaryocytes. Frottis de moelle osseuse (A à C, x40).	26
Figure n° 15	Blastes sur un Frottis de moelle osseuse (et B, x40).	27
Figure n° 16	Dysérythroïèse sur la coloration de Perls sur un Frottis de moelle osseuse (A, à E, x40).	28
 Partie pratique		
Figure n° 1	Répartition selon l'âge	95
Figure n° 2	Répartition selon le sexe	95
Figure n° 3	Répartition selon l'origine démographique	96
Figure n° 4	Taux selon la notion d'exposition	97
Figure n° 5	Selon le type d'exposition	97
Figure n° 6	Répartition selon les circonstances de découvertes cliniques et biologiques	98
Figure n° 7	Répartition selon antécédents	99
Figure n° 8	Répartition selon la notion de cancer dans la famille	99
Figure n° 9	Répartition des cas selon les signes généraux	99
Figure n° 10	Les différentes manifestations cliniques des (70 pts)	100
Figure n° 11	Répartition du syndrome anémique selon la sévérité	100
Figure n° 12	Répartition selon l'association du syndrome anémique	100
Figure n° 13	Répartition du syndrome hémorragique selon la gravité	101
Figure n° 14	Répartition selon l'association du syndrome hémorragique	101
Figure n° 15	Répartition du syndrome infectieux selon l'association et la gravité	101
Figure n° 16	Répartition des manifestations cliniques selon la présence de la splénomégalie	102
Figure n° 17	Répartition des manifestations cliniques selon l'association	103
Figure n° 18	Répartition des cytopénies selon l'association	103
Figure n° 19	Répartition des cytopénies selon la gravité	104
Figure n° 20	Répartition des cas selon le nombre des cytopénies	104
Figure n° 21	Dysérythroïèse sur un Frottis de sang (x100).	106
Figure n° 22	Dysgranulopoïèse sur un Frottis de sang (A à D, x100).	106

Annexe 19 : Liste des figures

Partie pratique		Page
Figure n° 23	Dysmégacaryopoïèse : anomalies des plaquettes sur un Frottis de sang (x100)	107
Figure n° 24	Répartition selon les différentes anomalies au frottis sanguin des 03 lignées	107
Figure n° 25	Répartition selon le taux de blastes périphériques	108
Figure n° 26	Blastes sur un Frottis de sang (x100)	108
Figure n° 27	Dysérythroïèse sur un Frottis de moelle osseuse (x100).	109
Figure n° 28	Dysgranulopoïèse. Frottis de moelle osseuse (x100)	110
Figure n° 29	Dysmegacaryopoïèse : Mégacaryocytes hypolobés. Frottis de moelle osseuse (A x 40) (B, Cx100)	110
Figure n° 30	Dysmégacaryopoïèse : Frottis de moelle osseuse (x 100)	111
Figure n° 31	Répartition des cas selon la lignée touchée au medullogramme.	112
Figure n° 32	Répartition des cas selon le nombre de lignées touchées.	112
Figure n° 33	Répartition des cas selon le nombre de blastes médullaires.	112
Figure n° 34	Dysérythroïèse : la coloration de Perls sur un Frottis de moelle osseuse (x100)	113
Figure n° 35	Répartition selon les résultats du caryotype	114
Figure n° 36	Répartition selon le nombre d'anomalies	124
Figure n° 37	Répartition selon les types d'anomalies de bon pronostic	131
Figure n° 38	Type de deux anomalies associées de pronostic intermédiaire	133
Figure n° 39	Représentatif des anomalies de mauvais pronostic isolé et complexe	134
Figure n° 40	Représentatif des anomalies complexes de plus de trois anomalies	136
Figure n° 41	Répartition selon la classification FAB	138
Figure n° 42	Représentatif de la classification OMS 2008	139
Figure n° 43	Répartition des cas selon la classification OMS 2016	140
Figure n° 44	Répartition selon la classification cytogénétique (TCRC) (IPSS) (1997).	141
Figure n° 45	Répartition selon la classification cytogénétique (NPCRC) (IPSS-R 2012)	142
Figure n° 46	Recapitulatif des 03 classifications cytogénétiques	142
Figure n° 47	Répartition selon le score IPSS et le risque IPSS des 63 pts.	144
Figure n° 48	Recapitulatif de l'IPSS selon la classification OMS (2008 et 2016) des 63 pts	144
Figure n° 49	Répartition selon le score IPSS-R et le risque IPSS-R des 63 pts	145
Figure n° 50	Représentatif du risque IPSS-R selon la classification OMS 2008 et 2016(63pts)	146
Figure n° 51	Représentatif de l'acutisation selon la classification OMS	150
Figure n° 52	Représentatif de l'acutisation selon les 02 classifications cytogénétique	150
Figure n° 53	Représentatif de l'acutisation des SMD selon l'IPSS	151
Figure n° 54	Représentatif de l'acutisation des SMD selon l'IPSS -R	152
Figure n° 55	Représentatif de l'acutisation des SMD selon le WPSS	152
Figure n° 56	Devenir des patients	153
Figure n° 57	Représentatif des causes de décès	153
Figure n° 58	Courbe de SG et SSP des 70 pts	154
Figure n° 59	Courbe de survie globale selon la transformation en LAM	155
Figure n° 60	Courbe de SG et SSP des 70 pts selon l'age	155
Figure n° 61	Courbe de SG et SSP des 70 pts selon l'OMS 2016	156
Figure n° 62	Courbe de SG et SSP selon la cytogénétique ancienne et nouvelle (l'IPSS et IPSS-R)	157
Figure n° 63	Courbe de Survie globale et sans progression selon l'IPSS	158
Figure n° 64	Courbe de Survie globale et sans progression selon l'IPSS -R	158
Figure n° 65	Courbe SG et SSP selon le WPSS	159
Figure n° 66	Courbe de SG et SSP selon le score de comorbidité	160

Annexe 20 : Liste des tableaux

Partie théorique		Page
Tableau n° I	Mécanismes physiopathologiques et cibles thérapeutiques.	17
Tableau n° II	Frequences des anomalies cytogénétiques decrites dans les SMD	34
Tableau n° III	Anomalies cytogénétiques considérées comme prédictives des SMD en l'absence de dysplasie	35
Tableau n° IV	Anomalies cytogénétiques déséquilibrées	35
Tableau n° V	Anomalies cytogénétiques équilibrées	36
Tableau n° VI	Classification morphologique FAB des SMD (1982)	41
Tableau n° VII a	Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008	43
Tableau n° VII a	Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008	44
Tableau n° VIII	Classification de l'OMS des syndromes frontièresmyélodysplasiques/myéloprolifératifs en 2008	49
Tableau n° IX	Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2016	51
Tableau n° X	Approche diagnostique des néoplasies myéloïdes quand le nombre d'érythroblastes dépasse 50% du total des cellules nucléées de la MO.	52
Tableau n° XI	Classification cytogénétique : Traditional cytogénetic risk classification(TCRC)	59
Tableau n° XII	Nouvelle stratification cytogénétique basée sur l'exploitation combinée de trois bases de données de patients SMD (cohorte IMRAW)	61
Tableau n° XIII	Fréquence et médiane de survie en fonction des différentes anomalies cytogénétiques	62
Tableau n° XIV	Valeur pronostique du caryotype	63
Tableau n° XV	Représentation du score IPSS selon ses critères, et ses paramètres	65
Tableau n° XVI	Groupes à risque IPSS	65
Tableau n° XVII	L'IPSS-R (révision 2012 de l'IPSS)	66
Tableau n° XVIII	Les paramètres de l'IPSS-R ainsi que leurs valeurs de Score	67
Tableau n° XIX	Groupes à risque IPSS-R	67
Tableau n° XX	Definition du WPSS (Systeme de score pronostique adapté par l'OMS	68
Tableau n° XXI	WPSS- Risque pronostique	68
Tableau n° XXII	Calcul de l'indice de comorbidité du syndrome myélodysplasique spécifique (MDS-CI)	70
Tableau n° XXIII	Risque de progression des SMD	71
Tableau n° XXIV	Score predictif de la survie spontanée d'un SMD :	72
Tableau n° XXV	Traitement des SMD de faible risque (IPSS faible ou int1)	77
Tableau n° XXVI	Traitement des SMD de haut risque (Int 2 et élevé)	77
Tableau n° XXVII	Allogreffe des CSH des SMD	78
Partie pratique		Page
Tableau n° I	Répartition selon l'âge et le sexe	95
Tableau n° II	Répartition selon la profession	96
Tableau n° III	Répartition selon les circonstances de découvertes cliniques et biologiques	97
Tableau n° IV	Représentatif des antécédents	98
Tableau n° V	Les différentes manifestations cliniques et leurs associations des SMD de notre série	102
Tableau n° VI a	Les caractéristiques de l'hémogramme des 70 pts	104
Tableau n° VI b	Les caractéristiques de l'hémogramme des 70 pts	105
Tableau n° VII	Frottis sanguin : anomalies des globules rouges	105
Tableau n° VIII	Frottis sanguin : Anomalies des leucocytes	106
Tableau n° IX	Frottis sanguin : Anomalies des plaquettes	107

Annexe 21 : Liste des tableaux

Partie pratique		Page
Tableau n° X	MO : Signes de dyserythropoïèse	109
Tableau n° XI	MO : Signes de dysgranulopoïèse.	109
Tableau n° XII	MO : Signes de dysgranulopoïèse.	110
Tableau n° XIII	La répartition des anomalies morphologiques au medullogramme selon la lignée touchée des patients et le taux de blastes medullaire	111
Tableau n° XIV	Représentatif de la BOM	113
Tableau n° XV a	Résultats du caryotype	115
Tableau n° XV b	Résultats du caryotype	116
Tableau n° XV c	Résultats du caryotype	117
Tableau n° XVI a	Résultats de la FISH (N : normale).	118
Tableau n° XVI b	Résultats de la FISH (N : normale).	119
Tableau n° XVI c	Résultats de la FISH (N : normale).	120
Tableau n° XVII	Représentatif des résultats de la peinture chromosomique en FISH chez 04 pts	121
Tableau n° XVIII a	Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH	121
Tableau n° XVIII b	Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH	122
Tableau n° XVIII c	Les Anomalies cytogénétiques couplées par caryotype + FISH	123
Tableau n° XIX	Recapitulatif des anomalies au caryotype et FISH selon le nombre.	124
Tableau n° XX a	Recapitulatif des différentes anomalies cytogénétiques au caryotype et FISH (31pts).	125
Tableau n° XX b	Recapitulatif des différentes anomalies cytogénétiques au caryotype et FISH (31pts).	126
Tableau n° XXI	Patients avec Caryotype et FISH normal de pronostic favorable(IPSS) ou bon (IPSS-R).	127
Tableau n° XXII	Patients avec anomalies de bon pronostic ou favorable	128
Tableau n° XXIII	Patients avec anomalie des 8 isolées et associée à 2 et autres anomalies doubles de pronostic intermédiaire.	128
Tableau n° XXIV	Patients avec anomalies du 7 (-7 isolée, del 7q complexe de 03 anomalies), autres anomalies complexe de 3 et plus de 3 de mauvais pronostic	129
Tableau n° XXV	Patients avec échec du caryotype, et dont 06 sans anomalies ciblées en FISH et une del 20 q isolée.	129
Tableau n° XXVI	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sans anomalies cytogénétiques	130
Tableau n° XXVII	Types d'anomalies isolées en caryotype et FISH de bon pronostic	130
Tableau n° XXVIII a	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de bon pronostic	131
Tableau n° XXVIII b	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de bon pronostic	132
Tableau n° XXIX	Types d'anomalies en caryotype et FISH de pronostic intermédiaire	132
Tableau n° XXX	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de pronostic intermédiaire	133
Tableau n° XXXI	Types d'anomalies en caryotype et FISH de mauvais pronostic	134
Tableau n° XXXII a	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de mauvais pronostic.	134
Tableau n° XXXII b	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de mauvais pronostic	135
Tableau n° XXXIII	Types d'anomalies en caryotype et FISH de très mauvais pronostic.	135
Tableau n° XXXIV	Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec une anomalie de très mauvais pronostic.	136
Tableau n° XXXV	Recapitulatif des anomalies du GR	137
Tableau n° XXXVI	Recapitulatif du bilan immunologique	138
Tableau n° XXXVII	Représentatif de la classification FAB	138

Annexe 22 : Liste des tableaux

Partie pratique		Page
Tableau n° XXXVIII	Représentatif de la classification OMS 2008	139
Tableau n° XXXIX	Représentatif de la classification OMS 2016	139
Tableau n° XL	Recapitulatif du risque cytogénétique selon l'ancienne classification cytogénétique (Traditionnel cytogenetic risk classification (TCRC) (IPSS)(1997)	140
Tableau n° XLI	Recapitulatif du risque cytogénétique selon la nouvelle (Newley proposed cytogenetic risk classification (NPCRC) (2009)	141
Tableau n° XLII	Recapitulatif du risque cytogénétique selon la nouvelle (Newley proposed cytogenetic risk classification (NPCRC) (IPSS-R 2012)	142
Tableau n° XLIII	Représentatif de l'IPSS de nos patients (Groupe caryotype + FISH) et Groupe FISH	143
Tableau n° XLIV	Recapitulatif de l'IPSS selon la classification OMS (2008 et 2016) des 63 pts	144
Tableau n° XLV	Représentatif de l'IPSS -R de nos patients des 63 pts	145
Tableau n° XLVI	Comparatif du risque IPSS-R selon la classification OMS (2008 et 2016) des 63 pts	146
Tableau n° XLVII	Représentatif du WPSS de nos patients (63pts)	147
Tableau n° XLVIII	Comparatif du risque WPSS selon la classification OMS (63 pts)	147
Tableau n° XLIX	Recapitulatif du score de comorbidité de nos patients (70 pts)	147
Tableau n° L	Représentatif du score de comorbidité selon la classification OMS (70pts)	148
Tableau n° LI	Représentatif de l'acutisation selon l'âge, le sexe, l'hémogramme et le taux des blastes.	149
Tableau n° LII	Représentatif des l'acutisation selon la classification OMS	149
Tableau n° LIII	Représentatif de l'acutisation selon les 02 classifications cytogénétiques.	150
Tableau n° LIV	Représentatif de l'acutisation selon l'IPSS et l'IPSS-R.	151
Tableau n° LV	Recapitulatif de l'acutisation selon le WPSS	152
Tableau n° LVI	Médiane et Moyennede (SG) et de (SSP)	154
Tableau n° LVII	Médiane de (SG) et de (SSP) selon la transformation	154
Tableau n° LVIII	Médiane de SG et SSP selon l'âge ≤ 60 ans et > 60 ans	155
Tableau n° LIX	Médiane de SG et SSP selon la classification OMS	156
Tableau n° LX	Médiane de survie selon la classification cytogénétique	156
Tableau n° LXI	Médiane de SG et SSP selon l'IPSS	157
Tableau n° LXII	Médiane de SG et SSP selon l'IPSS-R	158
Tableau n° LXIII	Mediane de SG et SSP selon le WPSS	159
Tableau n° LXIV	Mediane de SG et SSP selon le score de commorbidite	160
Tableau n° LXV	Comparatif des données de l'hémogramme de nos patients par rapport à la littérature.	164
Tableau n° LXVI	comparatif de la classification FAB par rapport à la littérature.	166
Tableau n° LXVII	Comparatif des résultats du caryotype par rapport à la littérature.	168
Tableau n° LXVIII	Comparatif des anomalies cytogénétiques au caryotype et FISH	170
Tableau n° LXIX	Comparatif entre les 03 classifications (FAB, OMS 2008 et 2016) dans notre série.	171
Tableau n° LXX	Comparaison entre les 02 classifications cytogénétiques (1997et 2012) dans notre	172
Tableau n° LXXI	Comparatif des 03 scores pronostiques selon la classification OMS (63pts)	177

Annexe 23 : FICHE TECHNIQUE DES MYELOYDYSPLASIES

- Hôpital : - DH: - FC: - Date diagnostic :
- Nom : - Prénom : - Sexe :
- Date de naissance : - Profession : - Origine :

a – Les données anamnestiques : Antécédents :

- Hématologiques : Ancienneté des cytopénies :
- Anémie : 0 : oui 1 : non
- infections : 0 oui 1 : non Type :
- Hémorragies : 1 : oui 2 : non Type :
- Oncologiques : Cancers : 0 : oui 1 : non Type :
- Traitement : CHT : 0 : oui 1 : non 2 : NP RTH : 0 : oui 1 : non 2 : NP
- Cancer familial : 0 : oui 1 : non 2 : NP
- Pathologies associées : Dysimmunitaires : oui non
- Vascularités : oui non - Arthropathie : oui non - Colite : oui non
- Pathologies général : oui non - Type :
- Exposition toxique : non oui - Tabagisme : oui non
- Benzène : oui non - dérivés : oui non

b – Les données cliniques :

1) Circonstances de découvertes :

- Signes fonctionnels - anémie : oui non - Infections : oui non
- Syndrome hémorragique : oui non - pathologies autres : oui non - Type
- Anémie : oui non - Thrombopénie : oui non - Leucopénie : oui non
- Bicytopénie : oui non - Pancytopénie : oui non

2) Délai diagnostic :

3) ECOG : 0 - 4

4) Examen clinique

- Syndrome anémique : oui non Sévérité - Syndrome hémorragique : oui non - Type
- Syndrome infectieux : oui non - Type - Splénomégalie : oui non - DS =
- ADP : oui non - Hépatomégalie : oui non - FH Douleurs osseuses : oui non
- Comorbidités par retentissements des cytopénies surtout l'anémie :

c- Bilan diagnostique

1) Hémogramme :

GB	PN	Lymphos	Monocytes	GR	Hb	VGM	CCMH	Plaq	Retic

2) Frottis sanguin

Aspect des GR	Aspect des GB	Aspect des Plaquettes

3) Myélogramme

Cellularité	Aspect des MK et %	Aspect des Granuleux et %	Aspect des Erb et %	Lymphos et %	Blastes et %

4) Caryotype : Normal : oui non - Pathologique : oui non

01 anomalie - 02 anomalies - 03 anomalies - Plus de 03

5) FISH : del 5 q : - del 7q - del p53 - del 20 q - inv3 ou t(3,3) - MLL (11q23)

6) Bilan biochimique : - Ferritinémie de base : - Fer sérique : - Dosage vit B12 : - Dosage acide folique :

- Tests thérapeutiques : - Bilan hémolyse - TCD - Bilan rénal - Bilan hépatique (bilirubinémie) - VS

- Bilan immunologique - Sérologies HIV, HBS, HBC

- Bilan thyroïdien - LDH - Electrophorèse de l' Hb

7) BOM :

8) CMF : HPN : oui non - Excès de blastes : CD34

d- Classifications

1-Classification FAB 2-Classification OMS (WHO 2008 et 2016)

3-Classifications cytogénétiques 4- Classifications pronostiques IPSS, IPSS-R et WPSS

e) Devenir : 0 : Vivant 1 : DCD 3 : RH 4 : Stabilité 5 : Progression 6 : Acutisation en LAM

Survie globale : Survie sans progression :

