



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

Année 2025

Thèse N°235

**Prise en charge des syndromes
myélodysplasiques : expérience du service
d'hématologie clinique de l'hôpital militaire
Avicenne de Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/10/2025

PAR

Mme. Takwa Ali

Née Le 10 Octobre 1999 à Bizerte-Tunisie

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Syndrome myélodysplasique- Génétique moléculaire- Azacitidine- Agents
stimulant l'érythropoïèse- Soins de support

JURY

Mr. M. ZYANI Professeur de médecine interne	PRESIDENT
Mr. A. RAISSI Professeur agrégé d'hématologie clinique	RAPPORTEUR
Mr. S. KADDOURI Professeur de médecine interne	} JUGES
Mme. F.Z. LAHLIMI Professeur agrégée d'hématologie clinique	



Serment d'hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Said ZOUHAIR

Vice doyen de la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen des Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen Chargé de la Pharmacie

: Pr. Oualid ZIRAOUI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Liste nominative du personnel enseignants chercheurs permanent

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie

12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
28	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
29	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
30	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
31	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
32	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
33	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
34	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
35	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
36	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
37	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
38	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
39	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
40	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
43	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation

44	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
45	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
46	FOURAIJI Karima	P.E.S	Chirurgie
47	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
48	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
49	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
50	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
51	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
52	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
53	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
54	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
55	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
63	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
64	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
65	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
66	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
67	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
68	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
71	LAKMICH Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
72	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
73	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
74	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
75	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

76	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
77	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
78	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
79	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
80	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
81	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
82	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
83	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
84	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
85	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
86	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
87	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
88	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
89	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
90	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
91	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
92	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
93	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
94	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
95	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
96	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
97	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
98	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
99	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
100	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
101	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
102	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
103	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
104	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
105	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
106	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
107	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique

108	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
109	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
110	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
111	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
112	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
113	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
114	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
115	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
116	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
117	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
118	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
119	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
120	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
121	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
122	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
123	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
124	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
125	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
126	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
127	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
128	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
129	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
130	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
131	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
133	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
134	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
135	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
136	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
137	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
138	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
139	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie

140	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
141	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
142	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
143	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
144	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation Fonctionnelle
145	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie-réanimation
146	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
147	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
148	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
149	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
150	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
151	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
152	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
153	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
154	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
155	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
156	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie
157	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie-pathologique
158	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
159	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
160	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
161	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
162	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie-réanimation
163	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
164	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
165	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
166	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio-organique
167	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et toxicologie environnementale
168	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
169	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie

170	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
171	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
172	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
173	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe
174	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
175	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
176	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
177	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
178	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
179	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
180	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
181	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
182	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
183	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
184	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
185	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie
186	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
187	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
188	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
189	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
190	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
191	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
192	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
193	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
194	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
195	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
196	EL-QADIRY Raby	Pr Ag	Pédiatrie
197	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
198	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
199	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
200	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
201	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie

202	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
203	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
204	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
205	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
206	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
207	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
208	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
209	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
210	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
211	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
212	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
213	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
214	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
215	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
216	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
217	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
218	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
219	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
220	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
221	FASSI FIGHRI Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
222	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
223	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
224	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
225	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
226	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
227	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
228	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
229	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
230	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
231	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
232	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
233	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie

234	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
235	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
236	WARDA Karima	MC	Microbiologie
237	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
238	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
239	SBAI Asma	MC	Informatique
240	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie
241	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
242	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
243	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
244	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
245	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
246	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
247	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
248	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
249	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
250	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
251	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
252	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
253	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
254	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophtalmologie
255	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
256	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
257	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
258	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
259	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
260	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
261	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
262	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
263	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
264	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
265	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie

266	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
267	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
268	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie
269	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
270	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
271	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
272	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
273	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
274	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
275	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
276	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
277	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
278	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
279	BENDAOUZ Layla	MC	Dermatologie
280	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
281	CHATAR Achraf	MC	Urologie
282	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
283	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
284	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
285	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
286	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
287	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
288	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
289	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
290	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
291	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
292	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
293	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
294	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
295	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
296	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie
297	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie

298	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
299	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
300	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
301	DAFIR Kenza	MC	Génétique
302	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
303	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
304	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
305	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
306	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
307	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
308	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
309	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
310	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
311	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
312	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
313	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
314	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
315	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
316	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
317	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
318	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
319	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
320	JENDOUI Omar	MC	Urologie
321	MANSOURI Maria	MC	Génétique
322	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
323	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
324	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation
325	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
326	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
327	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
328	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
329	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation

330	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
331	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
332	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
333	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
334	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
335	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
336	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
337	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
338	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
339	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
340	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
341	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
342	TOURAIIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
343	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
344	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
345	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
346	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
347	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
348	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
349	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
350	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
351	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie
352	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique-bromatologie
353	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
354	EL-OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
355	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
356	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
357	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
358	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie-obstétrique
359	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
360	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle

361	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie-obstétrique
362	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato-orthopédie
363	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
364	HABBAB Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
365	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie-réanimation
366	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie-embryologie-cyto-génétique
367	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie-réanimation
368	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
369	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
370	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire



DEDICACES



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



A Allah

Tout puissant qui m'a inspiré et m'a guidé vers le bon chemin. Je vous dois ce que je suis devenu louanges et remerciements pour votre clémence et votre miséricorde.

À mon père Sadok Ben Ali

*À vous, mon premier repère, mon modèle et ma plus grande fierté.
Votre amour inconditionnel, votre force silencieuse et votre sagesse m'ont
accompagnée dans chaque étape de ma vie.
vous avez toujours cru en moi, même dans mes moments de doute, et vous avez
porté sur vos épaules bien plus que votre propre fardeau pour m'offrir les
moyens de réaliser mes rêves.
Cette thèse est bien plus qu'un accomplissement personnel, elle est le fruit de vos
sacrifices, de votre soutien solide et de l'éducation empreinte de valeurs que vous
m'avez transmise.
Merci d'avoir été et d'être toujours cette lumière rassurante sur mon chemin.
Je vous dédie ce travail, avec tout mon amour, mon admiration et ma
reconnaissance éternelle, je vous aime.*

A ma mère Fatma Dridi Ben Ali

*Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des
sentiments que j'éprouve pour vous.
Vous êtes la bonté, la douceur et la joie de vivre incarnées. Vous avez fait
énormément de sacrifices pour moi et je vous en serai à jamais reconnaissante.
Votre amour a traversé les distances, apaisé les absences et illuminé mes jours
les plus solitaires.
Durant ces sept années passées loin de vous, votre voix, votre force et votre
tendresse ont été ma plus belle source de courage.
Vous avez su combler les kilomètres par votre soutien, vos prières et votre
confiance inébranlable.
Cette thèse est aussi la vôtre, le fruit de vos sacrifices silencieux et de votre
amour sans limites.
Maman, je vous dédie ce travail avec tout mon cœur, une gratitude infinie et un
amour profond qui n'a jamais connu la distance.
Merci d'exister Maman je vous aime.*

A Mon frère Fourat Ben Ali

*C'est rassurant de savoir que quoi qu'il arrive je te trouverai toujours là pour
moi, pour m'encourager, m'aider, me soutenir et m'aimer.
Tu es mon petit frère adorable et quoi que je te dise, les mots ne sauront te
décrire tout l'amour que je te porte.
La distance n'a jamais affaibli le lien qui nous unit, au contraire, elle l'a rendu
plus solide, plus profond.
J'ai toujours senti ta fierté, ton affection et cette complicité unique qui nous lie
depuis l'enfance.
Je te dédie ce travail avec toute mon affection, ma gratitude et un profond
attachement.*

A mon fiancé, mon confrère Skander Gastli

Toutes ces années passées loin de chez nous ont été bien plus qu'un simple chapitre de ma vie, elles ont été notre histoire, écrite à deux, main dans la main.

Ton amour m'a portée, ta présence m'a apaisée, et ton cœur a été mon refuge dans les moments de doute comme dans les moments de joie.

Chaque pas sur ce chemin a été empreint de ta douceur, de ta patience et de ta lumière. Tu as été mon repère, mon soutien, mon plus bel allié dans cette aventure.

Cette thèse est bien plus qu'un aboutissement personnel, elle est le reflet de ces années partagées, de nos rêves tissés ensemble et de l'amour solide qui nous unit.

Je te dédie ce travail avec une reconnaissance infinie et la certitude que ton amour a été et restera toujours ma plus belle force.

A ma chère Fadwa Taouhid

Tu es une sœur que la vie m'a offerte, une présence précieuse et vraie.

À tes côtés, j'ai trouvé un refuge où je peux déposer mes joies comme mes peines, un espace empreint de douceur et de confiance.

Ta présence est une force tranquille, une paix solide sur laquelle je peux toujours m'appuyer.

Chaque rire, chaque confiance, chaque instant partagé avec toi a illuminé mon chemin et adouci les épreuves.

Je te dédie également cette réussite avec tout mon amour, toute ma gratitude et toute la tendresse que je ressens pour toi.

*Puissent nos chemins rester liés et ce lien précieux se renforcer au fil du temps,
OKHTOUTI.*

A ma belle-mère Habiba Mazighi Gastli et ma belle-sœur Nahaound Gastli

Votre soutien a illuminé mes dernières années de travail.

Vous avez su m'encourager, m'apporter des mots reconfortants et partager ma joie dans chaque petite victoire.

Votre affection et votre bienveillance et vos prières ont été une source constante de motivation.

Cette thèse vous est aussi dédiée, en témoignage de ma reconnaissance sincère et de l'attachement que je vous porte.

A la mémoire de ma grand-mère Cherifa Dridi et mon grand-père Habib Dridi

Vous avez été, pour moi, bien plus que des grands-parents. Vous avez été une source d'amour inconditionnel et une lumière qui a bercé mon enfance.

Chère grand-mère, bien que votre voix se soit tue et que vos mains ne puissent plus me serrer, votre présence continue de vivre à travers mes souvenirs, mes valeurs et mes rêves.

Aujourd'hui, en écrivant ces mots, je vous rends hommage avec tout mon cœur, en espérant que, de là-haut, vous souriez fièrement.

Vous resterez à jamais vivante dans ma mémoire, dans mes prières et dans chaque battement de mon cœur.

Grand-père, ton amour, ta bonté, ta sagesse et ta présence sont un pilier dans ma vie. Que la santé, la joie et la sérénité t'accompagnent toujours.

Cette réussite, ce parcours et cette étape importante de ma vie sont aussi les vôtres.

A la mémoire de mon grand-père Jalloul Ben Ali et ma grand-mère Monjia Ben Ali

Mon grand-père, bien que je n'aie jamais eu l'occasion de te connaître, ton souvenir et l'histoire de ta vie continuent de vivre à travers notre famille.

Ma grand-mère, je tiens à honorer ton rôle précieux dans notre famille.

Ta force, ta sagesse et ton amour ont toujours été présents pour nous unir et nous soutenir. Ton exemple et ton attention ont façonné nos vies, et chaque jour je mesure la richesse de ce que tu nous as transmis.

Cette thèse est dédiée à vous deux, en hommage à vos vies, à vos valeurs et à tout ce que vous avez transmis à votre manière.

A mes tantes Aïcha et Jalila Dridi

Vous m'avez beaucoup soutenu. Vous avez toujours su réduire la distance qui nous sépare dès qu'une occasion s'offre à vous.

Merci pour votre aide précieuse et votre générosité.

Merci d'être toujours là pour moi.

Que ce travail soit le témoignage de mes sentiments les plus respectueux

A mes cousins et cousines : Maroua, Afef, Sarra, Nada, Walla, Roua, Bilel, Mehdi, Adam, Amenallah

En souvenir des moments agréables que nous avons passés ensemble durant notre enfance.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur, que Dieu vous apporte le bonheur, vous aide à réaliser tous vos vœux et vous offre un avenir plein de succès.

A la Famille Ben Ali et Dridi

J'adresse mes profonds remerciements à tous les proches de ma famille, pour tous vos encouragements et votre soutien tout au long de mon parcours, et ce malgré la distance qui nous sépare.

Permettez-moi de vous dédier ce travail, en guise de mes sentiments les plus chaleureux. Puisse Allah vous procurer santé, bonheur et prospérité et que ce lien familial ne se brise jamais.

A ma binôme Souha Allouche

Partager ce parcours avec toi a rendu chaque étape plus significative et chaque obstacle plus facile à surmonter.

Ta présence et ton soutien m'ont portée dans les moments où j'en avais le plus besoin, et chaque souvenir avec toi restera gravé dans mon cœur.

Je suis infiniment reconnaissante pour cette complicité unique que nous avons bâtie et pour le lien sincère et profond qui nous unit.

Que ton chemin soit toujours illuminé par la joie, la réussite et l'amour, car tu mérites tout le bonheur du monde.

Merci d'être cette sœur exceptionnelle dans ma vie.

Merci pour ton amour, ta douceur et ta lumière qui ont fait de ces années une aventure gravée dans mon cœur. Cette réussite est aussi la NOTRE.

A la famille Taouhid : Saïd et Meriem

Vous avez été pour moi bien plus qu'une simple famille, vous êtes devenus une véritable deuxième famille.

Votre générosité, votre gentillesse et votre présence à mes côtés ont rendu mon parcours plus doux et plus lumineux.

Vous m'avez toujours aidé, dans les moments difficiles et votre soutien a été une force précieuse qui m'a portée tout au long de ce chemin.

Merci pour chaque parole reconfortante et chaque moment partagé.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.

Puisse Dieu vous accorder bonheur, santé et longue vie.

A la famille Allouche : Sami et Salma

Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude pour votre gentillesse et votre soutien tout au long de ce parcours.

Je dédie cette thèse à vous tous, en hommage à votre chaleur humaine, à l'amour et à la solidarité qui règnent au sein de votre famille.

Que ce modeste travail exprime, à ma manière, toute la reconnaissance et l'admiration que je vous porte. Que Dieu vous bénisse de joie, de santé et de nombreuses années remplies de sérénité.

A ma chère Sarra Ben Messaoud

Notre amitié dure depuis 14 ans, et au fil du temps, tu es devenue bien plus qu'une amie, tu es devenue un véritable membre de ma famille. Nous avons partagé tant de rires, de complicité et de moments précieux qui resteront gravés dans ma mémoire.

Ton soutien indéfectible et ton amour ont fait de toi un pilier dans ma vie. Je te dédie ce travail avec tout mon cœur, ma gratitude et tout l'amour que je ressens pour cette amitié si rare et précieuse.

A ma chère May Abbes

Depuis nos années de lycée, tu as été bien plus qu'une sœur : une complice de rires, de folies et de souvenirs précieux.

Chaque moment passé à tes côtés était une véritable bouffée de joie et de légèreté. Et même après toutes ces années, notre amitié reste fidèle, forte et inestimable.

Je te dédie cette thèse avec tout mon amour et ma gratitude, en hommage à ces instants qui ont marqué ma jeunesse et mon cœur, et qui continuent de réchauffer ma vie.

A ma chère Azza Cherif

Tu es pour moi comme une petite sœur, une amie irremplaçable et une complice de chaque instant.

Ton énergie, ta fidélité et ta bienveillance ont enrichi ma vie et ont rendu notre lien unique et précieux.

Même après toutes ces années, tu restes proche, présente et indispensable. Je te dédie cette thèse avec tout mon amour et toute mon affection, en hommage à cette belle complicité qui nous unit ZO'UZA.

A mes amies proches : Saïda Sahli, Yasmine Jerbi, Mayssa Mouafak

Merci pour votre soutien, vos mots réconfortants et les moments de complicité que nous avons partagés.

Cette thèse vous est dédiée avec toute mon affection, ma gratitude et l'amour sincère que je vous porte

Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite dans vos deux vies personnelle et professionnelle.

A mon ami Housseem Mourali

Depuis toutes ces années, nous avons partagé tant de souvenirs et de moments qui ont marqué notre parcours.

Les rires, les aventures et les petites folies de notre jeunesse resteront gravés dans ma mémoire.

Le temps a passé, les chemins ont changé, et pourtant notre amitié est restée solide et précieuse.

Que Dieu te protège, t'accompagne et t'accorde bonheur, santé et réussite

A mon ami Mohamed Idriss Soussi

Tu as été pour moi comme un petit frère tout au long de ces années. Merci pour tous les souvenirs, les rires et les instants partagés qui resteront à jamais gravés dans mon cœur.

Que Dieu veille sur toi et que tes chemins personnels et professionnels soient remplis de bonheur et de réussite.

A mon ami Mohamed Aymen Belhadj

Merci pour ton soutien, ta fidélité et tous les beaux moments que nous avons partagés durant ces années.

Tu es pour moi comme un frère, un véritable compagnon de route.

Que Dieu te protège et t'accorde bonheur et réussite, tant dans ta vie personnelle que professionnelle.

A mon ami Anis Benamor

En tant que meilleur ami de Skander, tu as partagé avec nous des moments précieux, mémorables et empreints de rires, de complicité et de joie.

Même si la distance nous sépare, je garde précieusement le souvenir de ces instants agréables et de cette belle amitié qui nous unit.

Puisse notre amitié se maintenir et s'épanouir au fil des années et que Dieu te protège et t'accorde bonheur et réussite.

A mes amis qui m'ont accompagné durant ce parcours : Lyna Ammar, Batoul Elarbi, Samir Alaoui, Zakaria Annassih

Merci d'avoir été à mes côtés durant toutes ces années d'études, partageant avec moi les moments de travail intense, les rires, les réussites comme les difficultés.

Votre soutien, votre présence constante et votre amitié sincère ont rendu ce parcours plus léger et plus beau.

Chaque souvenir passé ensemble, chaque moment de complicité et d'entraide restera gravé dans mon cœur.

Je vous dédie cette thèse avec toute mon affection, ma gratitude et l'immense joie d'avoir partagé cette aventure avec vous.

A mes amis tunisiens au Maroc : Molka Beji, Farrah Bounaoura, Khdija Mansour, Nourane Hajlaoui, Oussema Abid, Anoir Kallel, Aziz Fahem, Mehdi Megdiche

À tous ceux qui m'ont aidé tout au long de mon parcours et à ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A mon groupe d'externat : Souad Aitfquirt, Fatimazhra Ait Stimah, Imene Anjar, Kenza Ajara, Salma Amhamid, Wiem Almazdi, Nassima Ait Sakel, Aicha Ait Mhaned, Hasna Achbani, Hamza Agouacif, Zakaria Ait Taleb, Mouad Amrani, Mouhamed Ait Elhoucine, Azor Stanley
Merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

A tous mes amis et collègues Tunisiens et Marocains
À tous ceux qui m'ont aidé tout au long de mon parcours et à ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

A mon cher Professeur : Pr Abderrahim Raissi
En témoignage de tous les efforts déployés à enseigner toutes ces générations, je vous dédie ce travail pour vous remercier du fond du cœur pour votre soutien et encouragement, et pour vous exprimer ma gratitude, ma reconnaissance et mon profond respect pour vous.
Puisse Dieu vous préserver, ainsi que votre petite famille et vous procurer tout le bonheur et la prospérité et la santé.

Aux étudiants en médecine, passés et à venir

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur



REMERCIEMENTS



*A notre cher Maître et Président de thèse
Professeur ZYANI Mohammad*

*Professeur de l'enseignement supérieur en médecine interne et chef du service de
médecine interne à l'hôpital militaire avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions de l'immense honneur que vous nous avez fait en
acceptant de présider notre jury. Votre professionnalisme, humanisme et qualité
d'enseignement sont pour nous un exemple à suivre. Veuillez accepter cher
maître le témoignage de notre haute considération, de notre sincère
reconnaissance et de notre profond respect.*

*A notre cher Maître et rapporteur de thèse
Professeur RAISSI Abderrahim*

*Professeur de l'enseignement supérieur en hématologie clinique et chef du
service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire avicenne de Marrakech*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de
bénéficier de votre encadrement. Travailler avec vous a été très agréable
pendant cette période. J'ai trouvé auprès de vous le maître, le conseiller et le
guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie et bienveillance. Vous
êtes un homme de science rigoureux et pointilleux respecté de tous, et une fierté
pour notre faculté. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous, d'avoir
préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.
J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Je vous témoigne à travers ces
quelques lignes mon admiration pour votre modestie, votre sérieux et votre
compétence, qui sont des exemples à suivre. Veuillez accepter, cher maître, dans
ce travail l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Professeur KADDOURI Saïd*

*Professeur de l'enseignement supérieur en médecine interne à l'hôpital militaire
avicenne de Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous voir siéger parmi
nos membres du jury. En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez
un très grand honneur. Veuillez accepter l'expression de nos considérations les
plus distinguées.*

*À notre maître et juge de thèse
Professeur LAHLIMI Fatima Ezzahra*

*Professeure de l'enseignement supérieur en hématologie clinique au chu
Mohammed vi de Marrakech*

*Nous sommes très honorés de votre présence parmi nous. Vous avez accepté
humblement de juger ce travail de thèse. Ceci nous touche infiniment et nous
tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher
maître, l'assurance de notre estime.*



FIGURES
&
TABLEAUX



Liste des figures :

- Figure 1** : Répartition des patients selon les tranches d'âge
- Figure 2** : Répartition des patients selon le sexe.
- Figure 3** : Répartition des patients selon l'origine démographique
- Figure 4** : Répartition des patients selon les antécédents
- Figure 5** : Répartition des patients selon les différents signes cliniques
- Figure 6** : Pourcentage des cytopénies
- Figure 7** : Répartition des patients selon différentes anomalies de la lignée érythrocytaire
- Figure 8** : Répartition des patients selon le taux de plaquettes
- Figure 9** : Répartition des cas selon le nombre de cytopénie
- Figure 10** : Répartition des résultats du frottis sanguin
- Figure 11** : Les anomalies morphologiques présentes au myélogramme
- Figure 12** : Répartition des cas selon le nombre de blastes médullaires
- Figure 13** : Répartition des cas selon la classification OMS 2022
- Figure 14** : Répartition des cas selon le score IPSS-R
- Figure 15** : Evolution des malades
- Figure 16** : Voies apoptotiques impliquées dans les syndromes myélodysplasiques
- Figure 17** : Altérations génétiques et voies pathogéniques dans le syndrome 5q- des syndromes myélodysplasiques
- Figure 18** : Inflammation et développement des SMD
- Figure 19** : Inflammation et cibles thérapeutiques dans les SMD
- Figure 20** : Représentation schématique du microenvironnement médullaire
- Figure 21** : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SMD
- Figure 22** : Microphotographies de frottis d'aspiration de moelle osseuse
- Figure 23** : Caryotype à bandes G obtenu chez un patient atteint d'un SMD
- Figure 24** : Comparaison du Système international de notation pronostique révisé et du Système international de notation pronostique moléculaire
- Figure 25** : Algorithme thérapeutique pour les SMD de faible risque
- Figure 26** : Algorithme thérapeutique pour les SMD de haut risque
- Figure 27** : Comparaison de l'âge moyen de notre série avec d'autres séries

Liste des tableaux :

- Tableau I** : Les différentes manifestations cliniques des SMD
- Tableau II** : Répartition des malades selon le type du traitement reçu
- Tableau III** : Les complications selon le type de la classification OMS
- Tableau IV** : Incidence des syndromes myélodysplasique selon les pays
- Tableau V** : Aspects morphologiques des SMD sur frottis sanguin
- Tableau VI** : Aspects morphologiques des SMD sur frottis médullaire
- Tableau VII** : Classification F.A.B. des SMD d'après Bennett
- Tableau VIII** : Classification de l'OMS des SMD en 2001
- Tableau IX** : Classification de l'OMS des SMD en 2008
- Tableau X** : Classification de l'OMS des SMD en 2022
- Tableau XI** : Score IPSS d'après green berge
- Tableau XII** : Valeurs de score pronostique selon l'IPSS-R
- Tableau XIII** : Catégories de risque pronostique et scores selon l'IPSS-R
- Tableau XIV** : Comparaison des scores pronostiques
- Tableau XV** : Critères de réponse thérapeutiques SMD (IWG 2000 et 2006)
- Tableau XVI** : Comparaison du nombre des malades dans notre série avec d'autres séries
- Tableau XVII** : Sexe ratio Homme / Femme selon les séries
- Tableau XVIII** : Profil biologique des SMD : Comparaison des données de notre étude avec d'autres séries
- Tableau XIX** : Anomalies morphologiques dans le sang et la moelle des SMD
- Tableau XX** : Répartition des taux de blastes selon les séries
- Tableau XXI** : Comparaison des cas dans notre série avec d'autres études selon OMS 2022
- Tableau XXII** : Comparaison de la répartition des patients selon les catégories pronostiques IPSS-R
- Tableau XXIII** : Comparaison des traitements des SMD selon les séries



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AHM	: Anémie Hypochrome Microcytaire
AML1	: Acute Myeloid Leukemia 1
ANN	: Anémie Normochrome Normocytaire
ANM	: Anémie Normochrome Macrocytaire
AREB	: Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes
AREB-1	: Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes-1
AREB-2	: Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes-2
AREB-t	: Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes en Transformation
AR	: Anémie Réfractaire
ARN	: Acide Ribonucléique
ASI	: Âge Standardisé Incidence
ASIA	: Anémie Sidéroblastique Idiopathique Acquise
ASXL1	: Additional Sex Combs Like 1
BCL2	: B-cell lymphoma 2
BOM	: Biopsie Ostéo-Médullaire
CBL	: Casitas B-lineage lymphoma
CCUS	: Clonal Cytopenia of Undetermined Significance
CD	: Cluster of Differentiation
CG	: Culot Globulaire
CMV	: Cytomégalovirus
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale
CNSS	: Caisse Nationale de Sécurité Sociale
CRDM	: Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée
CRP	: Protéine C réactive
CSH	: Cellule Souche Hématopoïétique

DNMT3A	: DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3 alpha
EGR1	: Early Growth Response 1
EPO	: Erythropoïétine
ESA	: Erythropoïèse
EUMDS	: European Myelodysplastic Syndromes Registry
EZH2	: Enhancer of zeste homolog 2 protein
FAB	: French-American-British
FAN	: Facteur Antinucléaire
FAR	: Forces Armées Royales
FasL	: Fas ligand
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
G-CSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GB	: Globule Blanc
GBD	: Global Burden of Disease
HMA	: Hypomethylating Agent
Hb	: Hémoglobine
HI	: Hematologic Improvement
HTA	: Hypertension Artérielle
ICC	: International Consensus Classification
IDH1/2	: Isocitrate Dehydrogenase 1 et 2
IFN-γ	: Interféron gamma
IL-1β	: Interleukine 1 bêta
IL-6	: Interleukine 6
IPSS	: International Prognostic Scoring System
IPSS-M	: Molecular International Prognostic Scoring System
IPSS-R	: IPSS Revised
IWG	: International Working Group
JAMA	: Journal of the American Medical Association
KRAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LAM	: Leucémie Aiguë Myéloïde
LDH	: Lactates déshydrogénases
LMMC	: Leucémie myélomonocytaire chronique
MDS	: Myelodysplastic Syndrome
MDS-IB1	: Myelodysplastic Syndrome with Increased Blasts-1
MDS-IB2	: Myelodysplastic Syndrome with Increased Blasts-2
MO	: Moelle Osseuse
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NFS	: Numération Formule Sanguine
NF-κB	: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGS	: Next-Generation Sequencing
NRAS	: Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PB	: Polynucléaire Neutrophile
PLQ	: Plaquettes
PNN	: Polynucléaire Neutrophile
RA	: Refractory anemia
RARS	: Refractory anemia with ring sideroblasts
RC	: Réponse Complète
RN	: Refractory Neutropenia
RP	: Réponse Partielle
RPS14	: Ribosomal Protein S14
RS	: Ring Sideroblasts
RT	: Refractory Thrombopenia
RUNX1	: Runt Related Transcription Factor 1
SF3B1	: Splicing Factor 3B Subunit 1
SMD	: Syndrome Myélodysplasique
SMD 5q-	: Syndrome Myélodysplasique avec délétion 5q-
SMD-RS-MLD	: Syndrome Myélodysplasique- Ring Sideroblasts avec Dysplasie Multilignée

SMD-RS-SLD : Syndrome Myélodysplasique- Ring Sideroblasts avec Dysplasie Unilignée

SMD -MLD : Syndrome Myélodysplasique avec Dysplasie Multilignée

SMD - EB1 : Syndrome Myélodysplasique avec Excès de Blastes de type 1

SMD - EB2 : Syndrome Myélodysplasique avec Excès de Blastes de type 2

SMD - I : Syndrome Myélodysplasique Inclassables

SMD - SLD : Syndrome Myélodysplasique avec Dysplasie Unilignée

SMD-f : Syndrome Myélodysplasique avec Fibrose

SMD-h : Syndrome Myélodysplasique Hypoplasique

SRSF2 : Serine and Arginine Rich Splicing Factor 2

TET2 : Ten-Eleven Translocation 2

TGF-β : Transforming Growth Factor Beta

TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha

TP53 : Tumor Protein p53

U2AF1 : U2 Small Nuclear RNA Auxiliary Factor 1

VAF : Variant Allele Frequency

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VGM : Volume Globulaire Moyen

WHO : World Health Organisation

WHO-HAEM5 : WHO classification of Haematolymphoid Tumors, 5th Edition

WPSS : WHO-based Prognostic Scoring System



PLAN



INTRODUCTION	1
I. Définition :	2
II. Généralités :	2
III. Objectif de l'étude :	3
PATIENTS ET METHODES	4
I. Patients :	4
1. Recueil des données :	4
2. Critères d'inclusion :	5
3. Critères d'exclusion :	5
4. Considérations éthiques :	5
II. Méthodes :	5
1. Description de la fiche d'exploitation :	5
2. Saisie et analyses des données :	8
RESULTATS	9
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :	10
1. Fréquence de la maladie :	10
2. Age des patients :	10
3. Le sexe des patients :	10
4. Couverture sociale :	11
5. Origine démographique :	11
II. DONNEES CLINIQUES :	12
1. Les antécédents :	12
2. Circonstances de découverte :	13
III. DONNEES BIOLOGIQUES :	15
1. Hémogramme :	15
1.1 Numération formule sanguine (NFS) :	15
1.2 Frottis sanguin :	18
2. Myélogramme :	18
3. Biopsie ostéo-médullaire :	20
4. Données cytogénétiques et moléculaires :	20
4.1 Caryotype :	20
4.2 Biologie moléculaire :	20
IV. CLASSIFICATION selon OMS 2022 :	21
V. SCORE PRONOSTIC :	21
VI. TRAITEMENT :	22
1. SMD de bas risque :	22
1.1 Type de traitement :	22
1.2 Réponse :	23

2. SMD de haut risque :	24
2.1 Type de traitement :	24
2.2 Réponse :	24
VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :	25
VIII. SUIVI :	26
1. SMD de bas risque :	26
2. SMD de haut risque :	27
DISCUSSION	28
I. Revue de la littérature :	29
1. Physiopathologie des SMD :	29
2. Epidémiologie des SMD :	39
3. Diagnostic des SMD :	41
4. Classification des SMD :	62
5. Classifications pronostiques et critères de réponses :	72
6. Traitement des SMD :	80
II. Discussion de nos résultats :	85
1. Fréquence globale de la maladie :	85
2. Répartition selon l'âge :	86
3. Répartition selon le sexe :	88
4. Présentation clinique :	89
5. Données biologiques :	90
6. Classification OMS :	95
7. Score pronostic :	96
8. Traitement :	97
9. Evolution :	100
III. Recommandations :	101
CONCLUSION	102
RESUMES	104
ANNEXES	111
BIBLIOGRAPHIE	119



INTRODUCTION



I. Définition :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble de maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique (CSH) aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des trois lignées myéloïdes, se traduisant par une hématopoïèse inefficace, classiquement révélés par des cytopénies.

C'est un état pré-leucémique qui peut progresser vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) dans environ un tiers des cas. (1) (2)

II. Généralités :

Le terme syndrome myélodysplasique fait référence à un ensemble de maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques, généralement acquises et rarement congénitales, qui présentent une diversité clinique.

Leur physiopathologie associe une anomalie de croissance de la cellule souche hématopoïétique ainsi qu'une dérégulation des voies d'apoptose, du système immunitaire et du micro environnement médullaire.

Les SMD sont classiquement répartis en plusieurs entités morphologiques selon la classification dite "FAB" (French-American-British), Cependant, cette classification est remise en question à la lumière des avancées dans le cadre de l'exploration cytogénétique, qui constitue la base de la nouvelle classification OMS (Organisation mondiale de la santé). (3)

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits pour préciser ce risque grâce à la création de nouveaux index pronostiques dont IPSS (International Prognostic Scoring System), dans la perspective d'un choix thérapeutique. (4)

Ces maladies touchent les sujets âgés : l'âge moyen de survenue des SMD est de 60 à 70 ans avec une légère prédominance masculine (5)

Leur diagnostic est relativement difficile et nécessite parfois du temps et plusieurs analyses de la moelle osseuse qui peuvent être quantitative et qualitative du sang et de la moelle, mettant en évidence des signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignées. (6) (7)

L'évolution naturelle d'un SMD se fait généralement vers la pancytopenie ou la leucémie aiguë myéloïde (LAM).


L'objectif essentiel du traitement est de contrôler les cytopénies ou de ralentir la progression vers la LAM.

Le traitement des syndromes myélodysplasiques, longtemps symptomatique, s'est amélioré ces dernières années, notamment grâce aux progrès de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'arrivée des agents hypométhylants (l'azacytidine), une meilleure reconnaissance de l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse comportant l'érythropoïétine susceptibles d'améliorer la survie des SMD de faible risque avec anémie, l'arrivée de drogues ciblées comme le lenalidomide dans les SMD avec délétion 5q et une meilleure connaissance de la surcharge en fer liée aux transfusions érythrocytaires et de sa prévention. (8)


III. Objectif de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective comportant 21 cas, étalée sur une durée de 3 ans, allant d'avril 2022 à avril 2025. La population cible était constituée de patients suivis pour syndrome myélodysplasique au service d'hématologie clinique l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, dont l'objectif est de :

- Recueillir des données épidémiologiques portant de la population.
- Renseigner le public sur le mode de prise en charge thérapeutique et sur l'évolution



PATIENS ET METHODES



I. Patients :

1. Recueil des données :

Nous avons procédé au recrutement des malades à partir des dossiers médicaux des patients suivis au sein du service d'hématologie, pour un syndrome myélodysplasique.

La population étudiée est représentée par une première cohorte composée de 21 patients sélectionnés sur des critères diagnostiques : SMD primaires ou secondaires, au diagnostic ou en cours de suivi, et mis sous traitement.

Les dossiers incomplets ou inexploitablement étaient systématiquement exclus de l'étude.

2. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients atteints de SMD :

- Dont l'âge était supérieur à 18 ans.
- Ayant consulté ou ayant été hospitalisé au service d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.
- Entre Avril 2022 et Avril 2025.

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

3. Critères d'exclusion :

- Les cas de syndrome myélodysplasique diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Les patients qui ont une dysmyélopoïèse secondaire à une carence vitaminique.

4. Considérations éthiques :

L'aspect éthique a été pris en considération tout au long du déroulement de notre étude.

L'équipe de travail a veillé sur l'anonymat et la confidentialité des données de nos patients.

II. Méthodes :

1. Description de la fiche d'exploitation :

Pour mener notre étude, Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie, qui a permis de rassembler et d'analyser les principaux caractères épidémiologiques, cliniques et biologiques renseignés. (Annexe I)

1.1. Les données épidémiologiques :

Les données épidémiologiques globales incluaient l'identité, l'âge, le sexe, la couverture sociale et l'origine géographique.

1.2. Les antécédents :

Nous avons précisé dans les antécédents :

- Une chimiothérapie antérieure, une irradiation, la notion d'exposition aux toxiques et particulièrement les insecticides, le benzène et les dérivés pétrolés.
- De maladie auto-immune.
- Des comorbidités (Hypertension artérielle, Diabète, Cardiopathie...)

a. L'examen clinique à l'admission :

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

b. Le bilan biologique :

b.1. Etude hématologique :

- **Hémogramme :**

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

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

- **Frottis sanguin :**

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

- **Taux des réticulocytes :**

Afin de préciser le caractère régénératif ou arégénératif des anémies.

- **Myélogramme :**

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

b.2. Etude cytogénétique :

Tous les patients ont fait un caryotype à la recherche d'anomalies chromosomiques caractéristiques.

b.3. Classification :

Nous avons classé nos malades selon la classification de l'OMS 2022.

b.4. Score pronostique :

Nous avons calculé le score IPSS-R chez tous les malades.

b.5. Traitement :

Pour chaque patient, nous avons indiqué :

- Les traitements symptomatiques : le support transfusionnel, érythropoïétine, les antibiotiques, et les chélateurs du fer.
- Les traitements de fonds : Les agents hypométhylants (azacitidine)

b.6. Evolution :

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

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

2. Saisie et analyses des données :

La saisie des textes et des tableaux a été faite grâce au logiciel Microsoft Word 2016 et celle des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'exploitation statistique a été réalisée également sur le même support : Microsoft Excel.



RESULTATS



I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Fréquence de la maladie :

Sur la période de l'étude étalée sur 3 ans, d'Avril 2022 à Avril 2025, nous avons colligé 21 cas de syndromes myélodysplasiques.

2. Age des patients :

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients est de 66 ans avec des extrêmes de 33 à 84 ans. La tranche d'âge prédominante était entre 60 et 80 ans avec un pourcentage de 57,14%. (Figure 1)

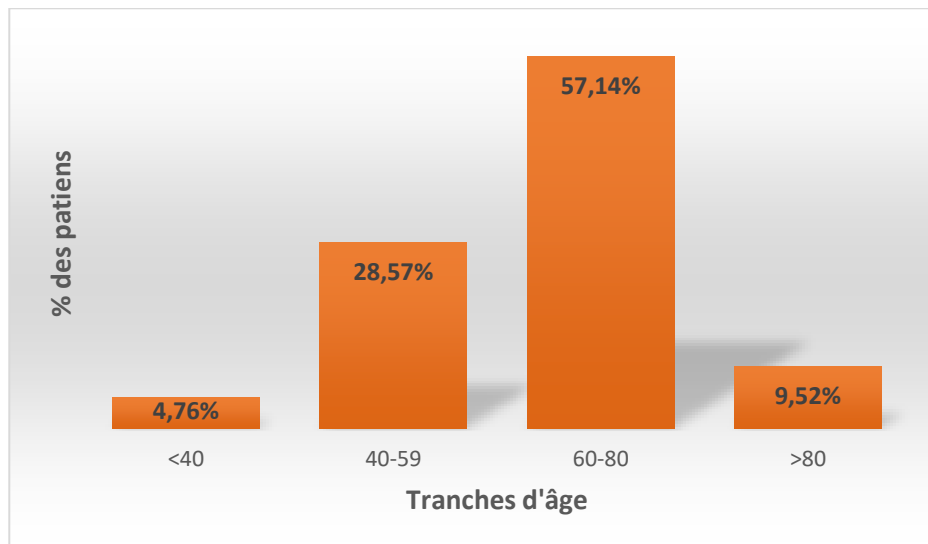


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

3. Le sexe des patients :

Nous avons noté une légère prédominance masculine avec 11 hommes soit (52.38%) et 10 femmes soit (47.62%). Le sex-ratio est de 1.09. (Figure2)

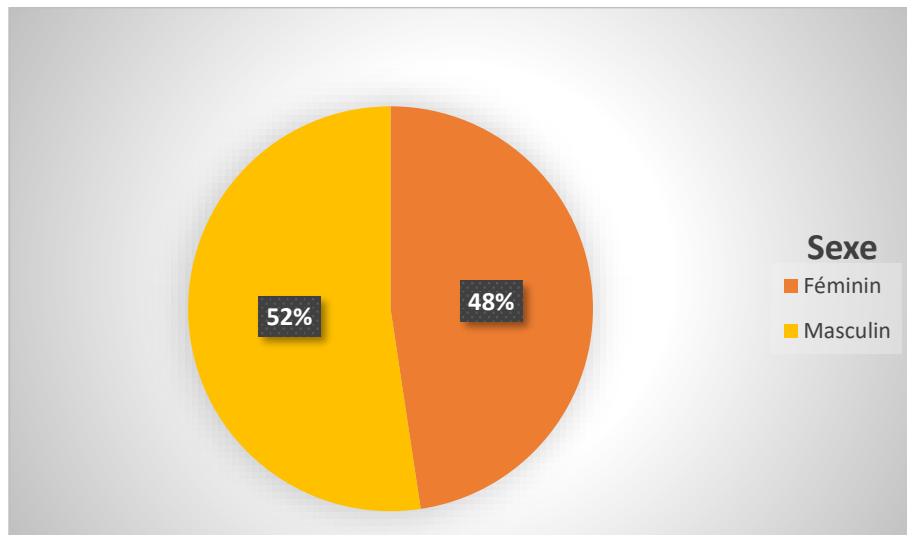


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

4. Couverture sociale :

Dans notre série, 17 malades étaient sous couverture sociale FAR contre 2 patients qui étaient sous couverture sociale CNOPS et 2 autres sous couverture sociale CNSS.

5. Origine démographique :

Nous nous sommes intéressés au milieu d'origine et de résidence de nos patients afin de déterminer le profil démographique de nos patients. La région de Marrakech est la plus fréquemment représentée avec un pourcentage de 52,38 % des cas suivie de la région Beni Mellal avec 14,29% et le reste est répartie dans différentes régions (Azilal, Dakhla, Tantan, Kalaat Sraghna et Laayoune). (Figure 3)

Plus que la moitié des patients environ (60,6%), vivent en milieu urbain, tandis que 25.1% en semi urbain et 14,3% en milieu rural.

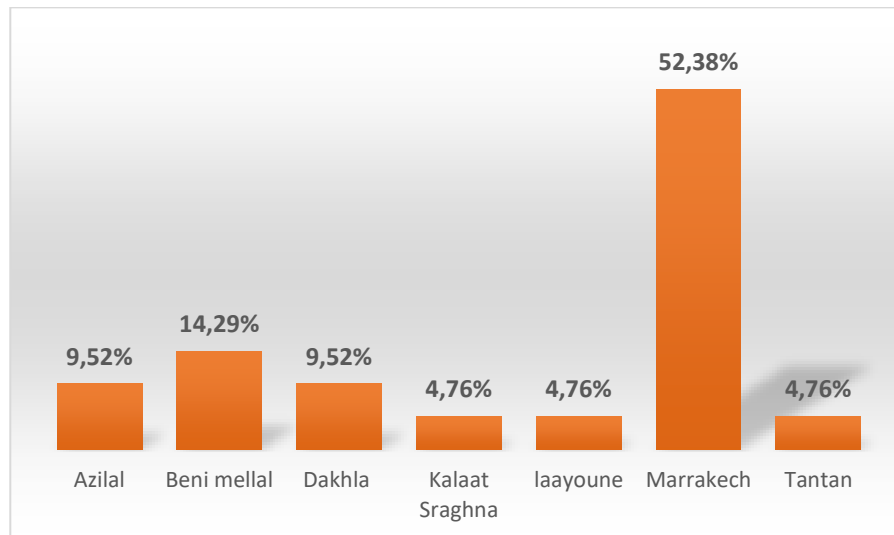


Figure 3 : Répartition des patients selon l'origine géographique.

II. DONNEES CLINIQUES :

1. Les antécédents :

Dans notre série un seul patient a été traité par chimiothérapie pour Lymphome par contre aucun malade n'a été traité par radiothérapie ou exposé aux toxiques.

19,05% (n=4) des patients n'ont pas d'ATCD, et 80,95% (n=17) ont des ATCD de type de :

- Diabète et ses complications chez 19,05% des patients (n=4) : diabète isolé chez 2 malades, associé à la cardiopathie chez 2 patients.
- Association diabète et HTA chez 9,52% des patients (n=2).
- HTA et ces complications chez 14,29% des patients (n=3).
- Cardiopathie isolée chez 14,29% des patients (n=3).
- Lymphome non hodgkinien chez 4,76% des patients (n=1).
- Maladies auto-immunes chez 19,05% des patients (n=4), à type de polyarthrite rhumatoïde (n=1), de bêta-thalassémie hétérozygote (n=1), une maladie de Biermer associé à une hypertrophie bénigne de la prostate (n=1) et une thyroïdite auto-immune associé à la maladie d'Alzheimer (n=1). (Figure 4)

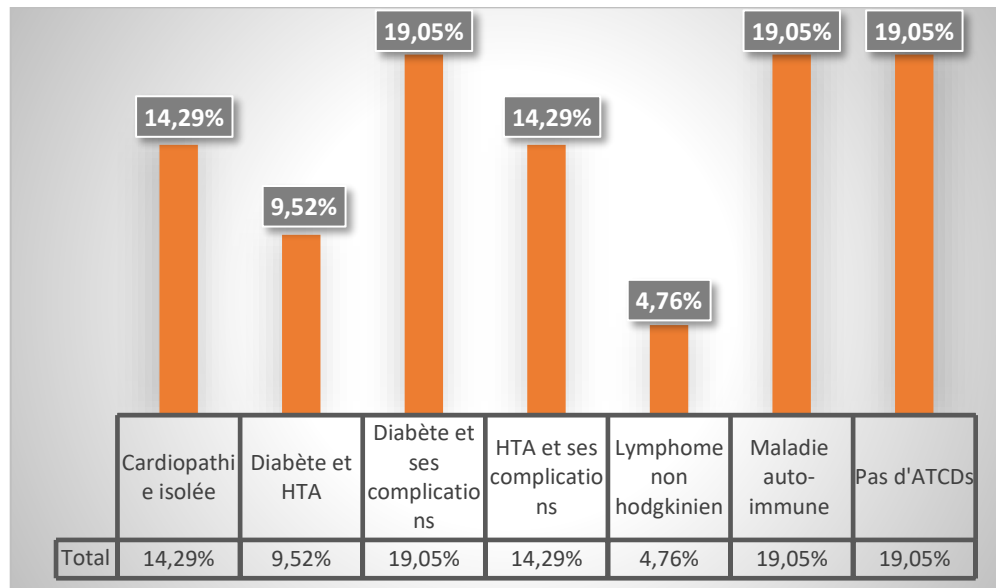


Figure 4 : Répartition des patients selon les antécédents.

2. Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte révélatrices dans notre série étaient :

- Le syndrome anémique : présent chez 18 patients, soit 85,71% des cas.
- Le syndrome hémorragique : présent chez 4 patients, soit 19,05% des cas.
- Le syndrome infectieux : retrouvé chez 5 patients, soit 23,8% des cas.
- L'altération de l'état général : manifeste chez 14 patients, soit 66,6% des cas.
- Les adénopathies périphériques : présentes chez 1 patient, soit 4,76% des cas.
- La splénomégalie : détectée chez 1 patient, soit 4,76% des cas. (Figure 5)

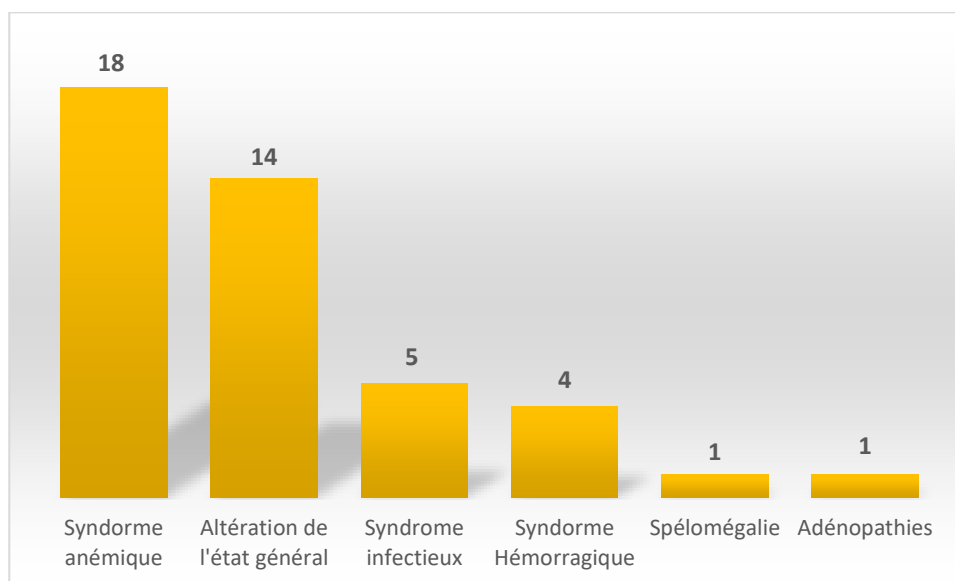


Figure 5 : Répartition des patients selon les différents signes cliniques.

Concernant les associations syndromiques dans notre série, le syndrome anémique était isolé dans 61,9% des cas (n=13) et associé aux autres syndromes dans 23,81% des cas (n=5), tandis que le syndrome infectieux était isolé chez un seul patient avec un pourcentage de 4,76% et associé dans 19,05% des cas (n=4).

Le syndrome hémorragique, la splénomégalie et les adénopathies périphériques n'étaient jamais isolés dans notre série, ils étaient toujours associés aux autres signes cliniques.

On note la présence de tous les syndromes dans 4,76% des cas (n=1). (Tableau I)

Tableau I : Les différentes manifestations cliniques des SMD.

Les manifestations cliniques	Isolés	Associés	Total
Syndrome anémique	13 (61,9%)	5 (23,81%)	18 (85,71%)
Syndrome Hémorragique	0	4 (19,05%)	4 (19,05%)
Syndrome infectieux	1 (4,76%)	4 (19,05%)	5 (23,81%)
Splénomégalie	0	1 (4,76%)	1 (4,76%)
Adénopathies	0	1 (4,76%)	1 (4,76%)

III. DONNEES BIOLOGIQUES :

1. Hémogramme :

1.1 Numération formule sanguine (NFS) :

Dans notre série l'anémie était retrouvée chez 18 patients (soit 85,71%), tandis que la thrombopénie était chez 11 cas (soit 52,38%), alors que la leucopénie a été notée chez 8 patients (soit 38,09%). (Figure 6)

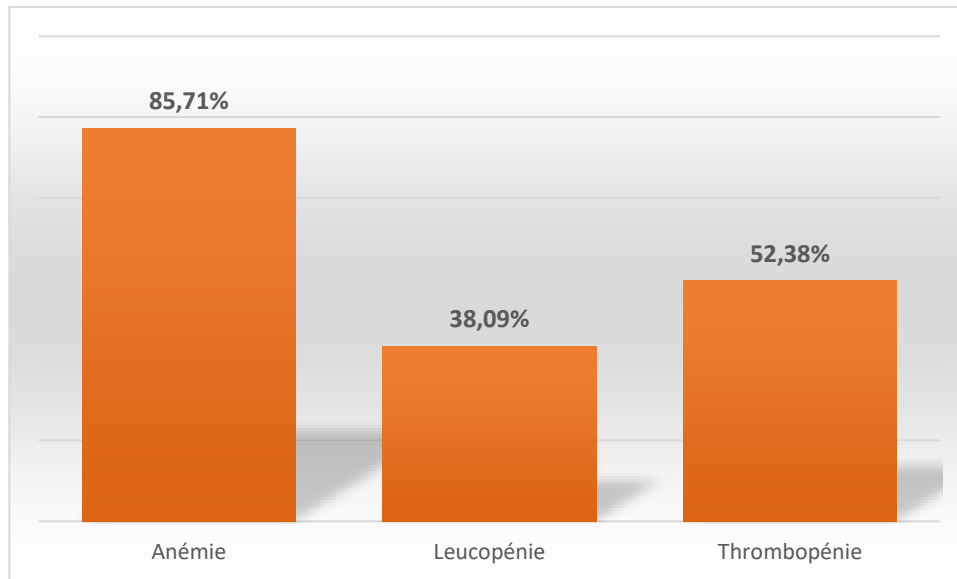


Figure 6 : Pourcentage des cytopénies.

❖ Lignée rouge :

- Hémoglobine normale : Elle était présente chez 3 patients, soit 14,28% des cas.
- Anémie normochrome normocytaire (ANN) : Elle était constatée chez 12 patients, soit 57,14% des cas.
- Anémie normochrome macrocytaire (ANM) : Nous l'avons retrouvé chez 5 patients, soit 23,8% des cas.
- Anémie hypochrome microcytaire (AHM) : Elle s'est manifestée chez un seul patient, soit 4,76% des cas. (Figure7)

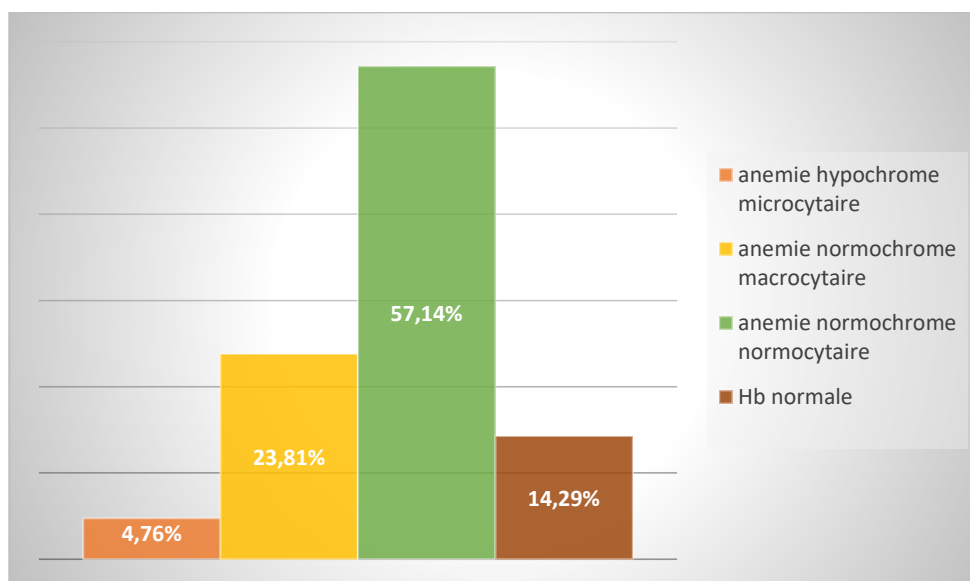


Figure 7 : Répartition des patients selon différentes anomalies de la lignée érythrocytaire.

❖ **Lignée mégacaryocytaire :**

52,38% de nos patients avaient une thrombopénie (n=11) et le taux moyen des plaquettes est de 66.636 elt/ mm³ (4000–143.000 elt/ mm³). Parmi ces 11 patients : 1 avait une thrombopénie isolée et 10 avaient une thrombopénie associée à une autre cytopénie. Un taux de plaquettes normal a été noté chez 47,62% (n=10). (Figure 8)

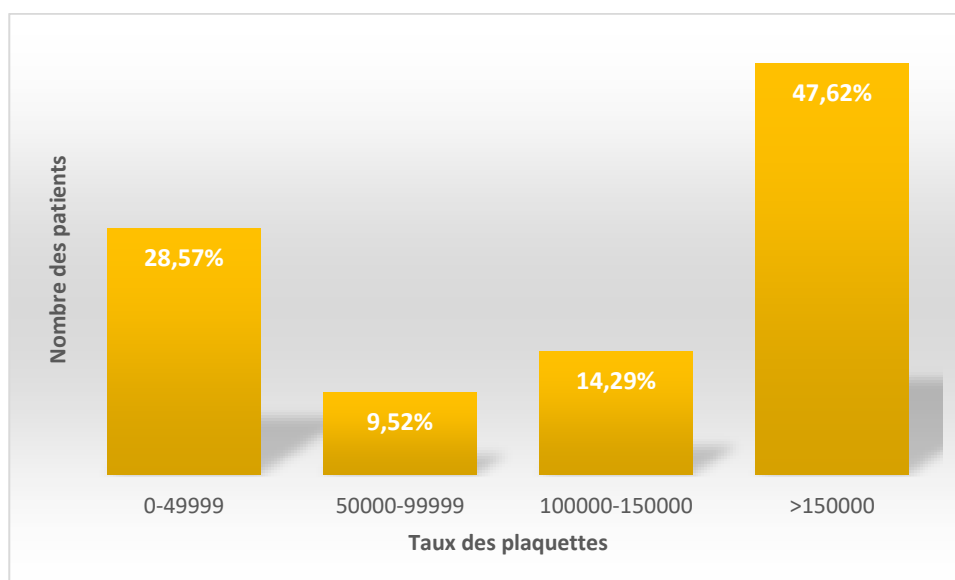


Figure 8 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes.

❖ **Lignée blanche :**

Elle est retrouvée chez 38,09% des patients (n=8). Le taux moyen des leucocytes est de 2603 GB/ mm³ (1320–3660 GB / mm³). Un taux de leucocytes normal est retrouvé chez 61,9% des patients (n=13)

❖ **Associations des cytopénies :**

L'anémie était isolée chez 7 patients tandis qu'un seul cas avait une thrombopénie isolée et 1 autre avait une leucopénie isolée, soit un pourcentage de 47,62% de cytopénie isolée.

La bicytopénie était retrouvée dans 23,81% (n=5) des cas : anémie + thrombopénie dans 19,04% (n=4) et anémie + leucopénie dans 4,76% (n=1), alors que l'association thrombopénie + leucopénie n'était pas retrouvée chez aucun malade.

La pancytopénie était retrouvée dans 28,57% (n=6) des cas. (Figure 9)

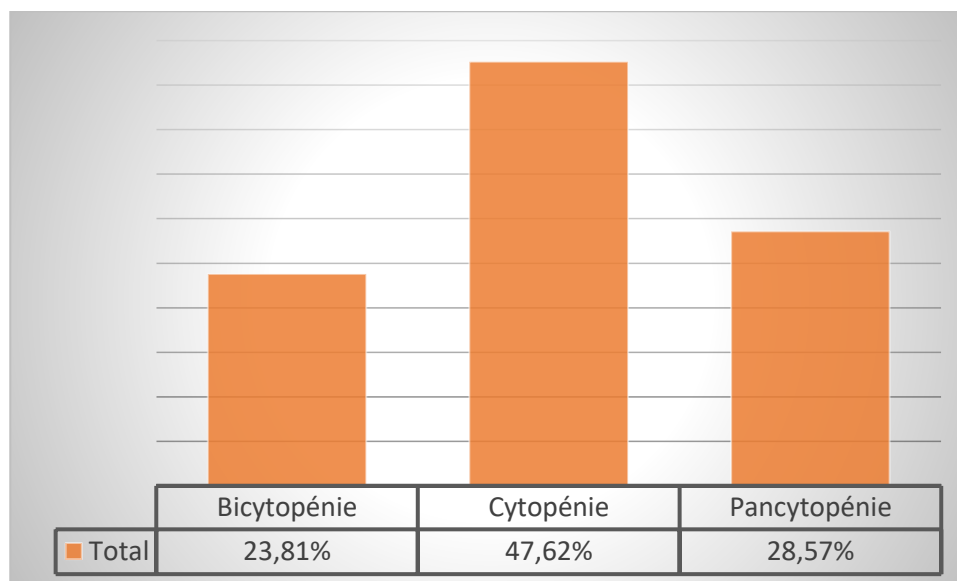


Figure 9 : Répartition des cas selon le nombre de cytopénie.

1.2 Frottis sanguin :

Le frottis sanguin était réalisé chez tous nos patients, il était pathologique chez 85,71% des patients (n=18) : anisocytose, poïkilocytose, plaquettes géantes, dysgranulopoïèse dysérythropoïèse, anomalies morphologiques des polynucléaires etc... (Figure10)

Plus de soixante-dix patients (71,42% ; n=15) avaient des blastes sur le sang périphérique, le taux moyen des blastes est de 3,66% (1-17%).

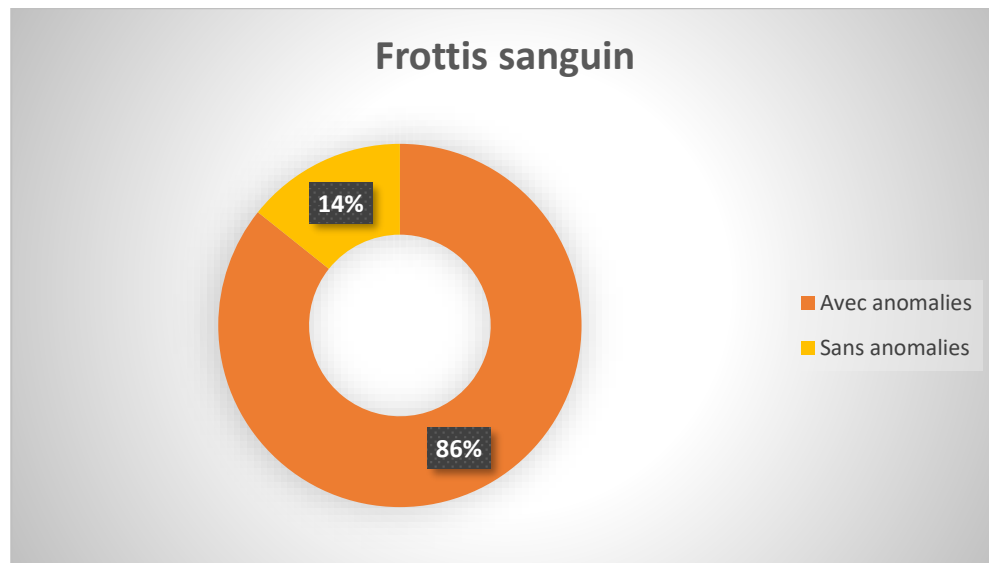


Figure 10 : Répartition des résultats du frottis sanguin.

2. Myélogramme :

Dans notre étude, le myélogramme était réalisé chez tous les patients et avait permis de poser le diagnostic de la maladie d'emblée dans 76,19% des cas (n=16).

Chez 23,8% de nos malades (n=5) la ponction sternale était blanche, et le diagnostic a été posé sur un deuxième myélogramme réalisé suite à une autre ponction aspiration de moelle lors d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM).

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

La lignée érythroblastique était touchée dans 100% des cas (n=21), la lignée granulocytaire dans 90,47% des cas (n=19), et les mégacaryocytes dans 85,71% des cas (n=18). (Figure 11)

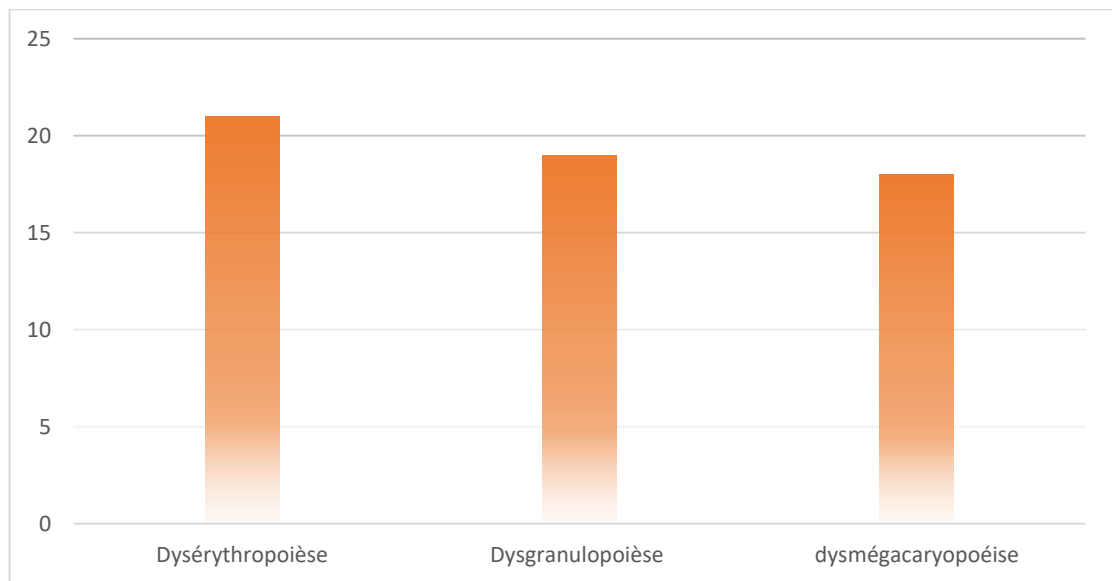


Figure 11 : Les anomalies morphologiques présentes au myélogramme.

La blastose médullaire significative n'était présente que chez 19,05% des patients (n=4).

Le taux moyen des blastes médullaires était d'environ 2,66% [0-17], avec 80,95% de nos patients malades (n=17) ayant un taux de blastes inférieur à 5%, 14,25 % un taux entre 5% et 10% et 4,9% un taux supérieur à 10%. (Figure 12)

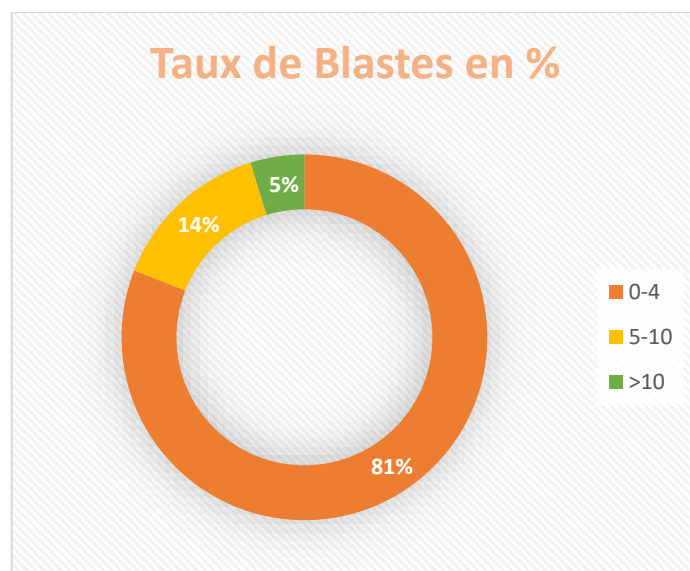


Figure 12 : Répartition des cas selon le nombre de blastes médullaires.

3. Biopsie ostéo-médullaire :

La BOM était réalisée chez 5 patients, elle était hypercellulaire chez tous les patients et elle n'a pas montré des cas de fibrose.

Les anomalies morphologiques rencontrées sont : dysérythropoïèse + dysmégacaryopoïèse chez 1 patient, dysgranulopoïèse chez 1 patient et dysmégacaryopoïèse chez 3 patients.

4. Données cytogénétiques et moléculaires :

4.1 Carvotype :

Dans notre série, l'étude cytogénétique était réalisée chez tous les patients (100%).

Le caryotype était normal chez 17 patients (80,95%), et anormal chez 4 patients (19,05%).

Les anomalies cytogénétiques retrouvées sont :

- Clone pseudo-diploïde avec del (20) (q11, q13) chez 1 patient
- Del 5q chez 1 patient
- Clone tétraploïde simple sans autre anomalies chez 1 patient
- Caryotype complexe chez 1 patient

L'âge médian des patients chez qui le caryotype était anormal est de 51 ans et chez qui le caryotype était normal est de 65 ans.

4.2 Biologie moléculaire :

L'analyse des mutations somatiques par biologie moléculaire (panel myeloïde complet par next generation sequencing NGS) a été réalisée chez 2 patients (soit 9,5 %) qui présentaient des mutations moléculaires multiples associées à un profil à haut risque.

Le premier patient portait des mutations dans ASXL1 (18 %), RUNX1 (15 %), EZH2 (49 %) et TET2 (49 %), ce profil suggère une instabilité clonale significative, avec des mutations fondatrices dans les gènes épigénétiques EZH2 et TET2, associés à des mutations sous-clonales secondaires dans ASXL1 et RUNX1.

Le deuxième patient présentait également un profil complexe avec des mutations dans ASXL1 (39 %), RUNX1 (42 %), SRSF2 (43 %) et TET2 (45 %), ce cas montre une atteinte simultanée

des voies épigénétiques (TET2, ASXL1) et de l'épissage de l'ARN (SRSF2), associée à une mutation de RUNX1.

IV. CLASSIFICATION selon OMS 2022 :

Dans notre étude, la majorité des patients sont classés comme syndromes myélodysplasiques avec dysplasie multilignée (SMD-MLD) avec un pourcentage de 71,42% (n=15).

Les syndromes avec dysplasie unilignée (SMD-SLD) représentent 9,52 % des cas (n=2), les syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes (SMD-EB) sont présents dans 14,28 % des cas, répartis entre le SMD-EB1 dans 9,52 % (n=2) et le SMD-EB2 dans 4,76 % (n=1). (Figure 13)

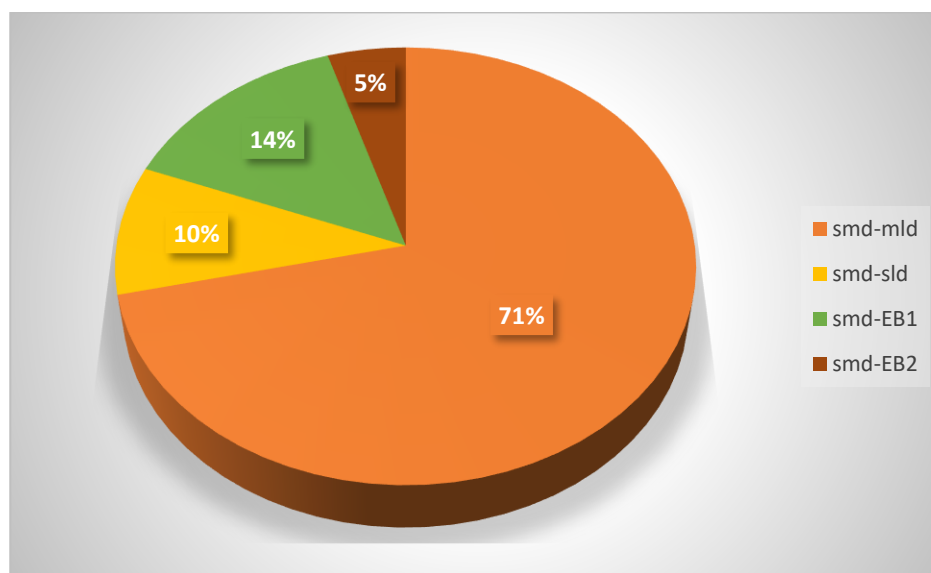


Figure 13 : Répartition des cas selon la classification OMS 2022 (9).

V. SCORE PRONOSTIC :

1. IPSS-R :

Nous avons calculé le score IPSS-R chez tous les patients. Il était très bas chez 47,61% des cas (n=10), bas chez 14,28% des cas (n=3), intermédiaire chez 19,04% (n=4), haut chez 19,4% (n=4). Aucun patient n'avait un score très haut. (Figure 14)

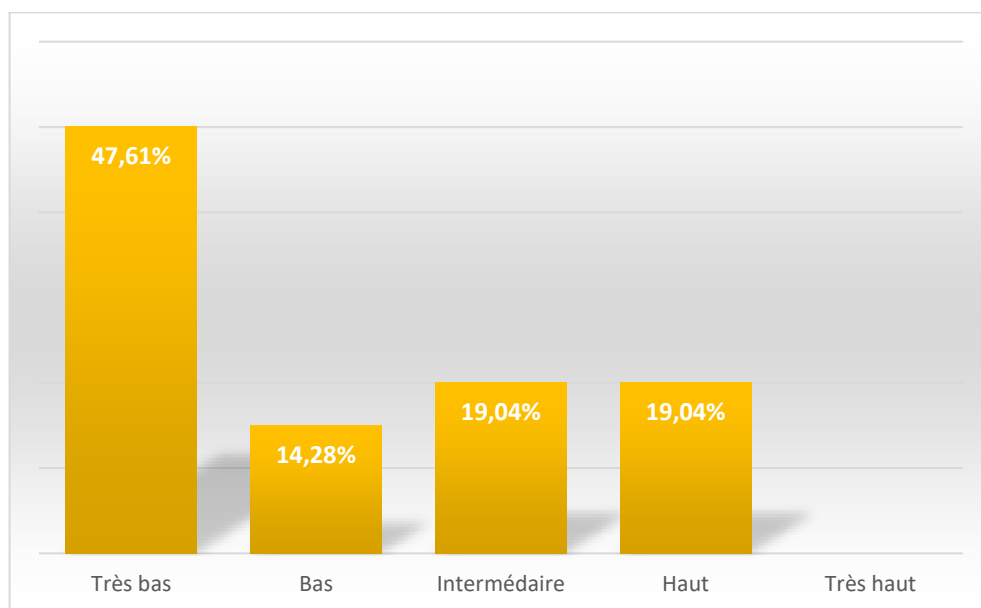


Figure 14 : Répartition des cas selon le score IPSS-R.

2. IPSS-M :

Le score pronostique moléculaire IPSS-M a été calculé chez deux de nos patients pour lesquels une étude génétique complète était disponible.

Le premier patient présentait un score IPSS-M de 0,7, le classant dans le groupe de risque modéré bas, tandis que le deuxième patient avait un score IPSS-M de 3,27, le plaçant dans le groupe de risque très haut.

VI. TRAITEMENT :

Nous avons réparti les patients selon le score R-IPSS en SMD de faible (bas) risque et SMD de haut risque.

1. SMD de bas risque :

1.1 Type de traitement :

Dans notre série, Le traitement était basé sur :

- Transfusion : 47,61% des patients (n=10) avaient un besoin transfusionnel régulier, par des culots globulaires. Les besoins transfusionnels étaient de 2CG par patient par mois.
- Les agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante)

- La darbepoïétine alpha (Aransep®) : prescrite chez 66,66% des cas (n=14) avec un dosage de 150 µg à 300 µg par semaine.
- L'époïétine beta (Recormon®) : prescrite chez 4,76% de cas avec un dosage d'une injection de 30 000 UI/semaine
- Les facteurs de croissance granulocytaires (Filgrastim®) : prescrit chez 4,76% de cas avec un dosage de 300 µg (3 injection/semaines).
- Les chélateurs de fer (déférasirox et déféripone) : prescrits chez 14,28% des cas (n=3)

1.2 Réponse :

La réponse au traitement dans notre série a été évaluée cliniquement et biologiquement, principalement sur l'amélioration de l'hémoglobine, la réduction des besoins transfusionnels et la tolérance générale.

Parmi les patients ayant reçu de l'érythropoïétine (Aransep® ou Recormon®), une réponse érythroïde satisfaisante (définie par une augmentation de l'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dL ou une réduction d'au moins 50 % des besoins transfusionnels) a été observée chez 57,14 % des cas (n=12). La majorité des réponses ont été obtenues dans les six premiers mois de traitement.

L'ajout de Filgrastim (G-CSF) chez deux patients présentant une neutropénie symptomatique a permis une normalisation transitoire du taux de polynucléaires neutrophiles, avec une réduction nette des épisodes infectieux.

Concernant les patients sous chélateur de fer, une stabilisation du taux de ferritine sérique a été notée chez deux d'entre eux.

Le traitement a globalement été bien toléré avec un pourcentage de réponse complète chez 23,8% des cas (n=5) et une réponse partielle allant jusqu'à 38,09% des cas (n=8).

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté durant le suivi.

2. SMD de haut risque :

2.1 Type de traitement :

Dans notre étude, le traitement était basé sur :

- Les agents hypométhylants (azacitidine Windoza®) : prescrite chez 38,09% des cas (n=8) avec un dosage de 75 mg/m²/j, 7j/mois.
- L'allogreffe de moelle osseuse, n'a été pratiqué chez aucun malade.

2.2 Réponse :

Parmi les patients traités par azacitidine (n=8), une amélioration hématologique a été observée chez 50 % de ces cas (n=4) avec une réponse partielle pour tous les patients.

La réponse a été évaluée en prenant en compte la normalisation des lignées, la réduction des blastes et l'indépendance transfusionnelle.

Le délai moyen d'obtention d'une réponse était de 3 à 4 mois de traitement. Les patients répondeurs ont présenté une amélioration de la numération sanguine, une stabilisation clinique et une diminution des épisodes infectieux et des besoins transfusionnels.

Le traitement par azacitidine a globalement été bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient des cytopénies transitoires, des nausées modérées et quelques épisodes de réaction cutanées au niveau du site d'injection. (Tableau V)

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

Traitement reçu	Nombre de patients
Transfusion	10
Agents stimulant l'érythropoïèse	14
Chélateurs de fer	3
G-CSF	2
Agents hypométhylants	8
Allogreffe de moelle osseuse	0

VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

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

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes et principalement les infections urinaires dans 23,8% des cas, suivies des infections pulmonaires.

Les complications hémorragiques sont retrouvées chez 9,52% des cas : hémorragie cérébrale, hémorragie digestive chacune dans 4,76% des cas.

L'hémochromatose secondaire, conséquence des transfusions itératives est retrouvée chez 9,52% des malades pour laquelle ils ont été mis sous chélateurs de fer.

On note 1 cas de transformation en leucémie aiguë (un homme) qui avait une anémie réfractaire avec excès de blastes type EB1. (Tableau IV)

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

Classification OMS	Nombre de patients	Complications			
		Infectieuses	Hémorragiques	Hémochromatoses	Accutisation
SMD-SLD	2	1	0	1	0
SMD-MLD	15	2	1	1	0
SMD-EB1	3	1	0	0	1
SMD-EB2	1	0	1	0	0

Concernant l'évolution, 80,95% des patients (n=17) sont toujours suivis, 19,04% sont décédés (n=4) : 2 cas par arrêt cardiaque, un cas par évolution d'un cancer de l'œsophage, et dans un seul cas, la cause de décès est inconnue.

La durée moyenne de suivi à partir du diagnostic est de 24 mois (2-60mois), chez les patients décédés le suivi s'est effectué sur une période moyenne de 14 mois (6- 20mois), et chez les patients non décédés le suivi s'est effectué sur une période moyenne de 28 mois (2-60mois).

Aucun patient de notre série n'a été perdu de vue. (Figure 15)

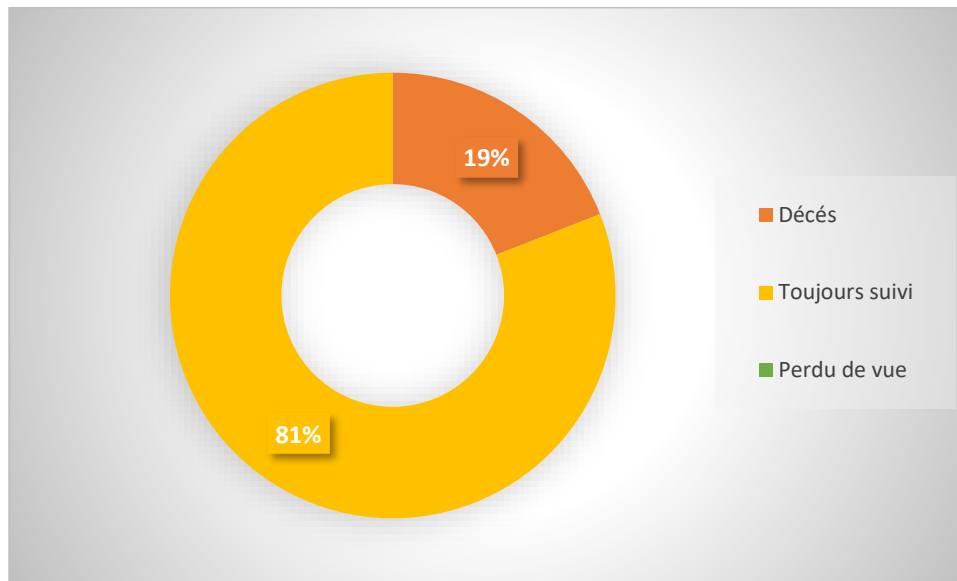


Figure 15 : Evolution des malades.

VIII. SUIVI :

1. SMD de bas risque :

Chez les patients atteints de SMD de faible risque, le suivi repose principalement sur la surveillance clinique et biologique des cytopénies, en particulier de l'anémie, ainsi que sur l'évaluation de la réponse aux traitements de support (agents érythropoïétiques, transfusions, chélateurs du fer).

Un bilan régulier comprenant une numération formule sanguine (NFS) était réalisé chez tous les patients toutes les 4 à 8 semaines, selon la stabilité hématologique et le traitement en cours.

La ferritinémie était également suivie de manière trimestrielle chez les patients transfusés afin de dépister précocement une surcharge martiale.

La fonction rénale et hépatique était contrôlée chez 3 patients chez qui on a utilisé les chélateurs du fer.

L'objectif principal de ce suivi est de maintenir une qualité de vie optimale tout en évitant les complications infectieuses, hémorragiques ou celles liées aux traitements.

2. SMD de haut risque :

Chez les patients atteints de SMD de haut risque, le suivi est plus intensif et nécessite une surveillance étroite de la tolérance et de la réponse au traitement, principalement par agents hypométhylants.

Une NFS était réalisée chaque semaine au début du traitement, afin de prévenir les complications liées aux cytopénies sévères.

Le suivi inclut également des bilan hépatique et rénal à chaque cycle, ainsi qu'une évaluation clinique des symptômes infectieux ou hémorragiques.

En cas de réponse partielle, une réévaluation de la stratégie thérapeutique est nécessaire, incluant une discussion sur l'indication d'une allogreffe si le patient est éligible.

Le suivi vise ainsi à optimiser la prise en charge thérapeutique, prévenir la transformation en leucémie aiguë myéloïde et adapter le traitement aux évolutions cliniques du patient.



DISCUSSION



I. Revue de la littérature :

1. Physiopathologie des SMD :

Afin qu'une cellule de la moelle osseuse évolue vers la malignité, elle doit tout d'abord présenter une instabilité génétique pour acquérir des mutations nécessaires à sa transformation.

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette instabilité, tels qu'une défaillance des systèmes de réparation ou de transcription de l'ADN, la production de radicaux libres, des modifications chimiques comme l'alkylation ou la méthylation de l'ADN, ou encore l'action d'agents polluants environnementaux.

Cependant, plusieurs facteurs tendent à protéger le génome contre les effets de ces processus, et réparer l'ADN si besoin. En cas d'échec de ces mécanismes préventifs, l'apoptose intervient pour éliminer les cellules anormales. Le développement de syndromes myélodysplasiques (SMD) ou de leucémies implique donc le franchissement de plusieurs barrières biologiques.

Comme pour la plupart des cancers, ces pathologies résultent d'interactions complexes entre le génome et l'environnement et font également intervenir la notion de prédisposition génétique ou acquise(10).

Pour les SMD dits primaires, plusieurs études ont mis en lumière des associations significatives entre certaines expositions environnementales et leur apparition. L'augmentation de leur incidence avec l'âge renforce l'hypothèse d'une étiologie multifactorielle, dans laquelle le vieillissement jouerait un rôle déterminant (11).

1.1. Mécanismes de régulation apoptotique :

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 (12).

Cependant, aux stades précoces de la maladie, une apoptose accrue des progéniteurs érythroïdes rend compte de l'inefficacité de la production d'hématies. L'équilibre apoptotique est dépendant de plusieurs mécanismes pouvant être altérés dans les SMD. La régulation de cet équilibre fait intervenir certains signaux qui interagissent tels que des signaux inflammatoires, ou des radicaux libres. Une partie du signal apoptotique dépend de l'équilibre de l'ensemble Bcl2/Bax qui peut agir sur la perméabilité mitochondriale et donc induire le relargage de protéines mitochondriales pro-apoptotiques.

Dans le cas des SMD en transformation, l'équilibre se modifie et l'expression de Bcl2 augmente, alors que celle de Bax diminue ce qui favorise la prolifération (13).

Une activation excessive de la voie des caspases, notamment des caspases 8, 9 et 3, est observée dans les SMD, contribuant à une apoptose accrue des cellules hématopoïétiques (14) (15). Par ailleurs, le TNF- α (tumor necrosis factor), le Fas ligand (FasL) via son interaction avec le récepteur Fas, ainsi que leurs voies de signalisation respectives, sont également impliqués dans la physiopathologie des SMD (16). (Figure 16)

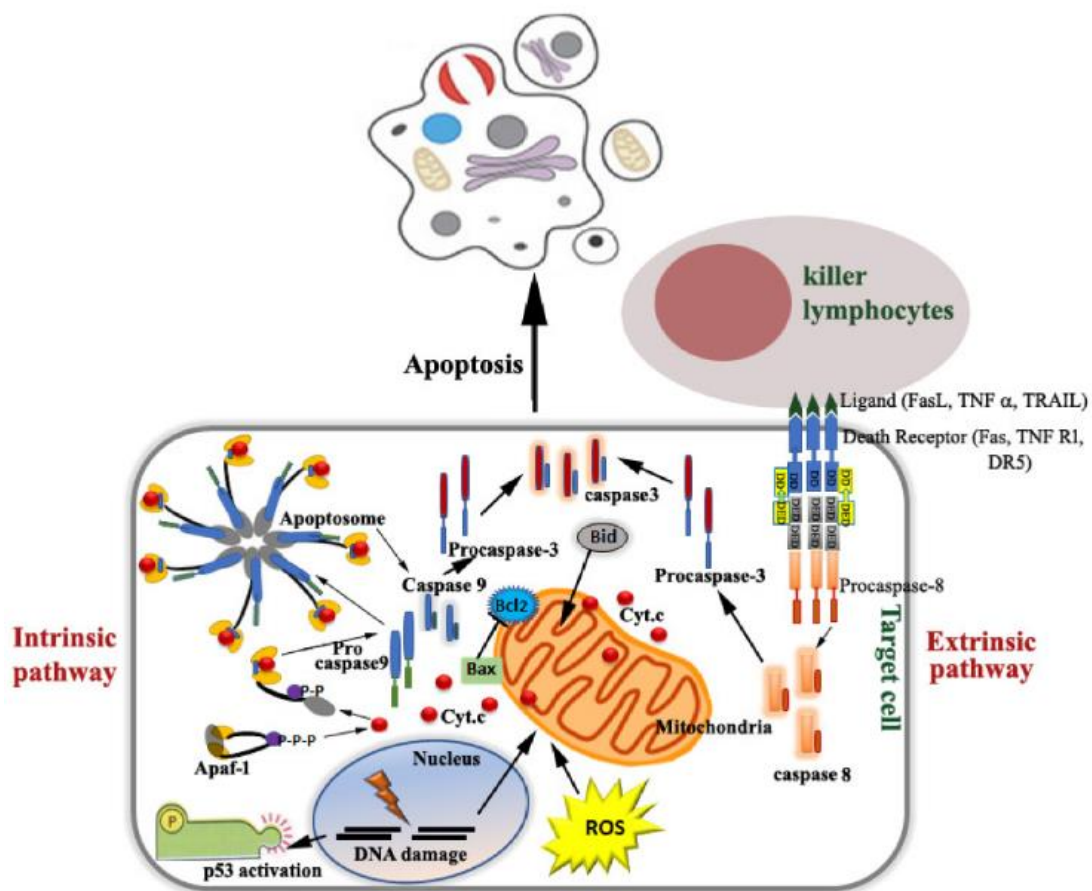


Figure 16 : Voies apoptotiques impliquées dans les syndromes myélodysplasiques (17).

Activation des voies extrinsèque (TNF- α , Fas/FasL \rightarrow caspase 8) et intrinsèque (stress mitochondrial \rightarrow caspase 9), aboutissant à l'activation de la caspase 3 et à l'apoptose des cellules hématopoïétiques. Ces mécanismes sont impliqués dans la physiopathologie des SMD.

1.2. Altérations génétiques et instabilité chromosomique dans les SMD :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) se caractérisent par une instabilité génétique marquée, qui se manifeste par des anomalies chromosomiques, des mutations géniques et des altérations épigénétiques de l'ADN. Ces perturbations peuvent entraîner une perte d'hétérozygotie, voire une extinction de l'expression des deux allèles d'un gène donné, phénomène classique dans le processus oncogénique (18).

Parmi les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes figurent les délétions des chromosomes 5, 7, 17 et 20. La délétion interstitielle du bras long du chromosome 5 [del(5q)] représente environ 12 % des anomalies dans les SMD et jusqu'à 40 % des cas dans les SMD et LAM secondaires à des traitements cytotoxiques (19). Deux entités cliniques distinctes en découlent : d'une part, le syndrome 5q- isolé, de bon pronostic, caractérisé par une anémie macrocytaire, une dépendance transfusionnelle, la présence de mégacaryocytes hypolobés, et une transformation leucémique peu fréquente (20). D'autre part, les SMD avec del(5q) associée à un caryotype complexe ou à un excès de blastes, de pronostic nettement plus défavorable. Dans ce dernier cas, la zone critique de délétion diffère de celle du syndrome 5q- isolé.

L'haploinsuffisance du gène RPS14, situé sur la région 5q, a été identifiée comme un mécanisme clé expliquant le déficit de production ribosomale, la perturbation de la synthèse protéique et les anomalies de maturation cellulaire dans le syndrome 5q- (21). Par ailleurs, les pertes d'hétérozygotie peuvent également résulter de mutations somatiques ou de modifications épigénétiques telles que l'hyperméthylation des promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs (22). (Figure 17)

Il est à noter qu'environ 50 % des patients atteints de SMD présentent aucune anomalie caryotypique détectable par cytogénétique conventionnelle, soulignant le rôle des analyses moléculaires pour affiner le pronostic. Enfin, les mutations activatrices de la voie tyrosine kinase/RAS (favorisant la prolifération) et les altérations de facteurs de transcription comme AML1 (impliqués dans la différenciation cellulaire) interviennent dans une proportion significative de SMD de novo, souvent en synergie avec d'autres altérations. Ces mécanismes sont complétés par des mutations inhibant des gènes suppresseurs tels que TP53, contribuant à la progression vers la leucémie aiguë myéloïde (18).

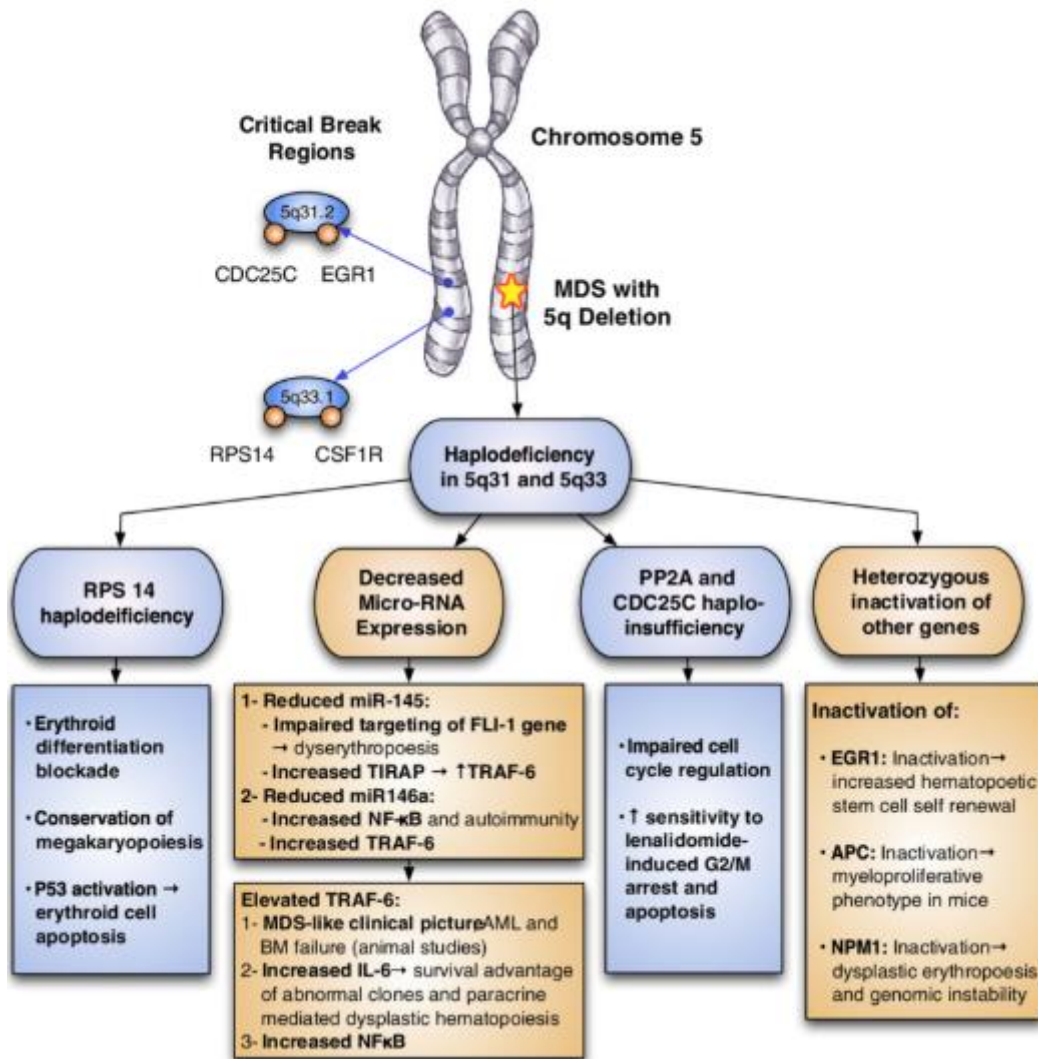


Figure 17 : Altérations génétiques et voies pathogéniques dans le syndrome 5q- des syndromes myélodysplasiques (23).

1.3. Micro-environnement inflammatoire dans les SMD :

Le microenvironnement médullaire inflammatoire joue un rôle central dans les syndromes myélodysplasiques (SMD). L'hématopoïèse inefficace caractéristique des SMD est liée non seulement à des anomalies intrinsèques des cellules souches hématopoïétiques, mais également à des altérations de leur niche médullaire. Cette dernière présente une sécrétion accrue de cytokines inhibitrices de l'hématopoïèse, telles que le TNF- α , l'IFN- γ et l'IL-1 β , favorisant un stress oxydatif chronique propice aux événements oncogéniques (24) (25). Chez les patients à un

stade précoce de la maladie, on observe une infiltration accrue de macrophages et une élévation des cytokines pro-apoptotiques, comme le TNF- α et l'IL-6, responsables de l'apoptose des cellules matures tout en stimulant paradoxalement la prolifération des cellules immatures (26).

Ce concept « d'inflammasome » est avancé par certains auteurs comme un évènement précoce clé dans le développement des SMD (26).

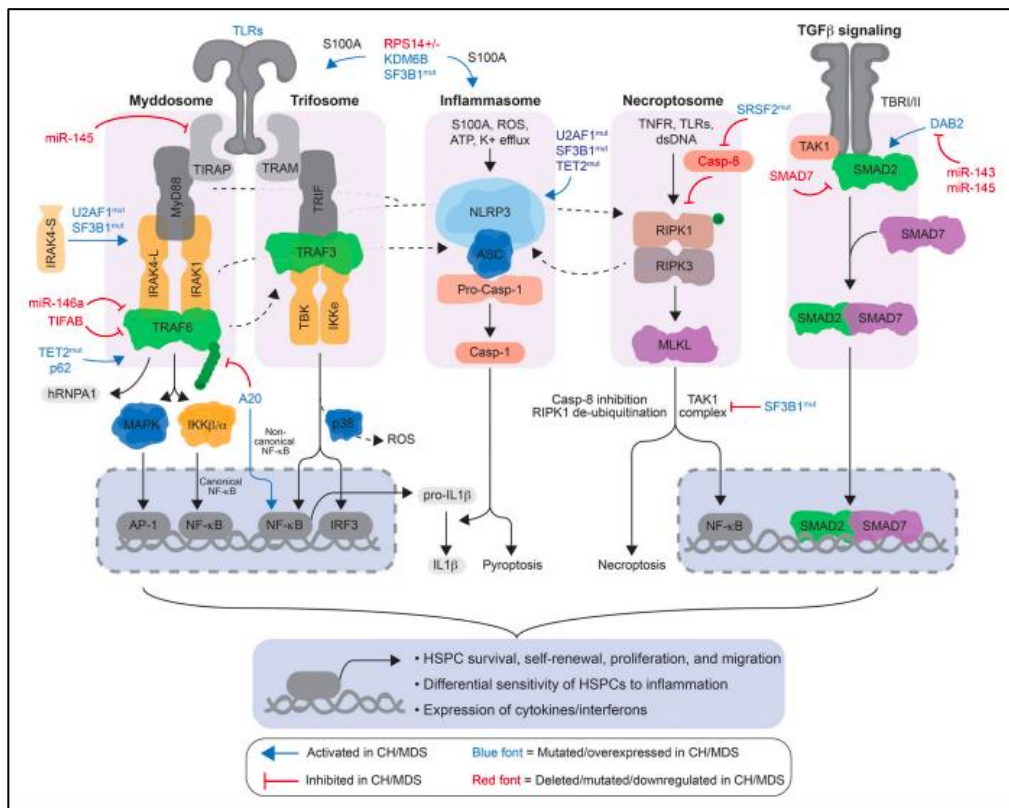


Figure 18 : Inflammation et développement des SMD (27).

À un stade plus avancé, une activation marquée du facteur de transcription NF- κ B est observée, contribuant à l'inhibition de l'apoptose et à la progression clonale, un mécanisme également décrit dans les cellules CD34⁺ des leucémies aiguës myéloïdes (28). (Figure 18)

Les anomalies du stroma médullaire, en particulier des cellules mésenchymateuses, jouent également un rôle important. Celles-ci présentent dans certains cas des anomalies cytogénétiques non retrouvées chez les témoins sains, suggérant leur implication directe dans la pathogenèse (29). Des modèles murins ont même montré que la seule altération de la biogenèse des microARN

dans le stroma pouvait induire un phénotype de SMD, introduisant le concept de « néoplasie induite par la niche » (30).

Par ailleurs, l'absence de prolifération clonale des lymphocytes T dans les SMD suggère une activité humorale dirigée contre le clone pathologique, ouvrant la voie à l'utilisation d'immunosuppresseurs et d'immunomodulateurs, dont l'efficacité clinique est rapportée dans plusieurs essais (31) (32).

Ainsi, le rôle clé de l'inflammation et du microenvironnement constitue une cible thérapeutique stratégique, tant sur le plan moléculaire que cellulaire. (Figure 19) (Figure 20)

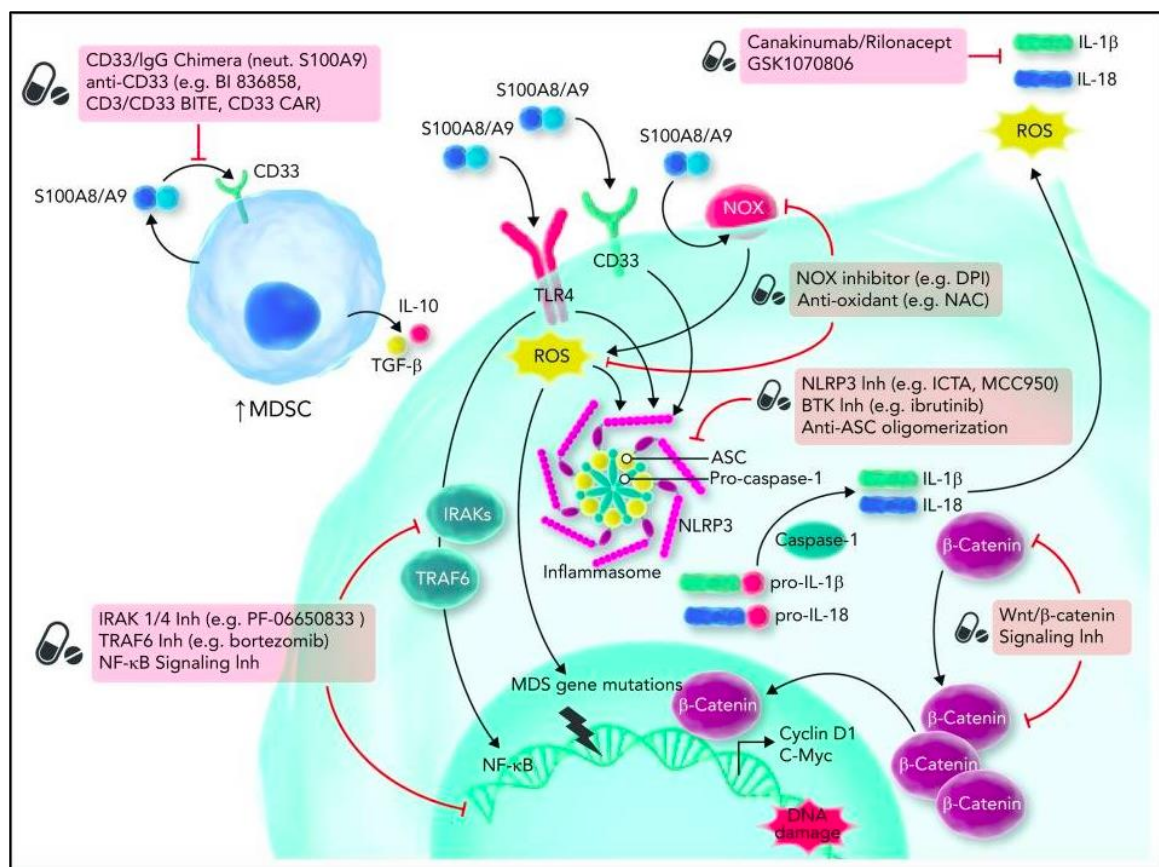


Figure 19 : Inflammation et cibles thérapeutiques dans les SMD (25).

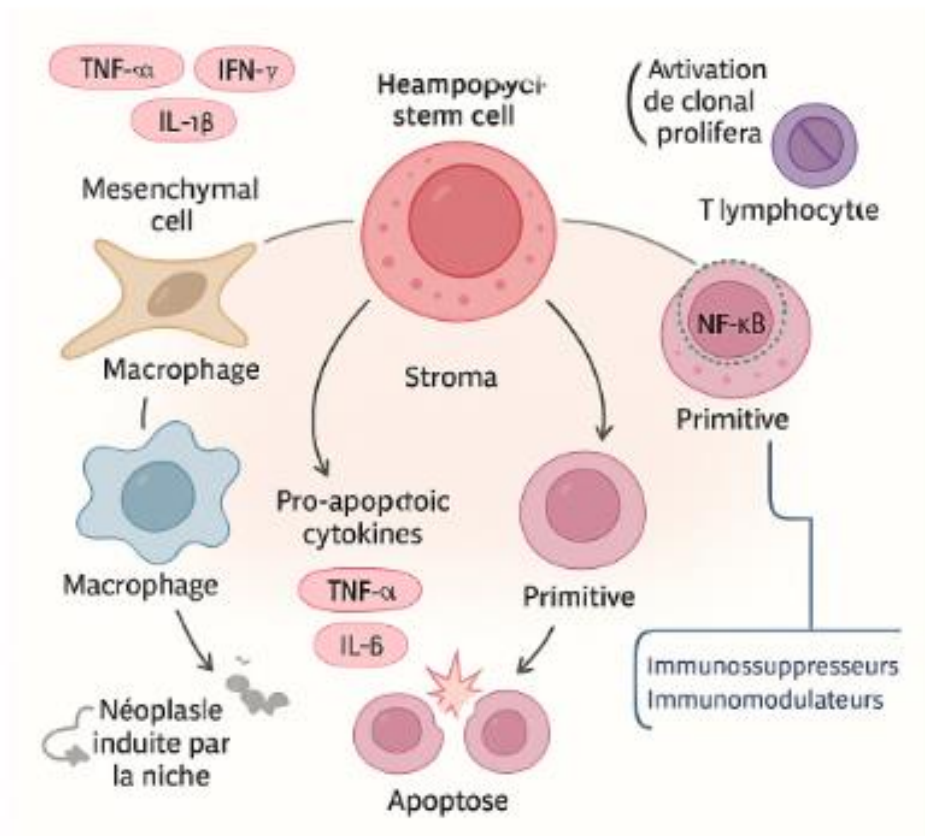


Figure 20 : Représentation schématique du microenvironnement médullaire (33).

1.4. Stress oxydatif dans les SMD :

Le rôle du stress oxydatif est encore discuté, mais souvent mis en cause dans les mécanismes de pathogénicité des toxiques actuellement reconnus comme le benzène ou les rayonnements ionisants. Chez les patients atteints de SMD, une élévation de plusieurs marqueurs de stress oxydatif a été observée, en particulier dans les cellules souches hématopoïétiques CD34⁺ (34).

Des modèles animaux surexprimant des gènes impliqués dans la régulation apoptotique, tels que Bcl2 et NRAS, ont mis en évidence l'apparition de phénotypes myélodysplasiques associés à une production accrue de radicaux libres, corrélée à la sévérité de la maladie (35). Dans les stades précoces des SMD, une surexpression des protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl2 est fréquemment notée, tandis qu'une modulation de leur expression est observée dans les formes

avancées, suggérant une inversion progressive de la balance apoptotique au cours de l'évolution vers une leucémie aiguë (36).

Par ailleurs, un déficit du système de réparation des dommages oxydatifs de l'ADN a été identifié chez de nombreux patients atteints de SMD [47], renforçant l'hypothèse du rôle pathogène majeur du stress oxydatif. Fait intéressant, plusieurs travaux ont démontré une restauration partielle de l'hématopoïèse in vitro après traitement des cellules CD34⁺ issues de patients atteints de SMD par des agents antioxydants, confirmant ainsi l'implication de ce mécanisme dans l'apoptose excessive observée [48, 49].

1.5. Méthylation de l'ADN :

L'hyperméthylation de certaines zones d'ADN contiguës de gènes suppresseurs de tumeurs inhibant ces derniers a été décrite dans de nombreuses hémopathies, en particulier dans les SMD (37). Ce phénomène est fréquemment observé dans les hémopathies malignes, en particulier dans les SMD, et peut être utilisé comme marqueur pronostique ou d'évolution de la maladie (38). Des stratégies thérapeutiques récentes sont basées sur la régulation de ce phénomène, avec par exemple l'utilisation de 5-Azacytidine ou decitabine (39).

1.6. Notion de prédisposition :

Plusieurs pathologies constitutionnelles sont reconnues comme étant associées à un risque accru de développer des SMD ou des leucémies. Parmi celles-ci figurent notamment la neurofibromatose, le syndrome de Down et l'anémie de Fanconi qui est caractérisée par une instabilité chromosomique et une prédisposition aux cassures et translocations. Chez l'enfant, environ 35 % des cas de SMD surviennent dans un contexte de pathologies génétiques sous-jacentes.

Des études récentes ont mis en évidence des formes familiales de SMD, parfois en présence de caryotypes normaux, suggérant l'implication de facteurs génétiques constitutionnels. Ces observations renforcent l'hypothèse d'une prédisposition héréditaire, potentiellement médiée par des anomalies moléculaires spécifiques (40) (41).

Certaines variations génétiques, telles que des polymorphismes affectant la production de cytokines inflammatoires (notamment TNF- α et TGF- β), ont été associées aux stades précoces des SMD. Ces cytokines, en jouant un rôle inhibiteur sur l'hématopoïèse, pourraient favoriser l'émergence de la maladie ou accélérer sa progression (42) (43). Par ailleurs, des polymorphismes des récepteurs de facteurs de croissance hématopoïétiques (comme le G-CSF) ont également été impliqués dans la prédisposition aux formes de SMD à haut risque (44).

L'observation des nucléotides par les techniques les plus récentes (micro array), permet d'observer une fréquence élevée de présences de deux chromosomes hérités d'un même parent (disomie uniparentale) chez les individus porteur de SMD (45). Cette donnée pourrait indiquer une instabilité génomique constitutionnelle, et donc être un facteur de prédisposition pour les SMD.

Enfin, une susceptibilité génétique a également été identifiée dans les formes secondaires de SMD et de leucémies aiguës post-thérapeutiques (t-SMD, t-LAM). En particulier, le polymorphisme de certains gènes de réparation de l'ADN semble prédisposer certains individus à ces complications après exposition à des traitements antinéoplasiques (46). (Figure 21)

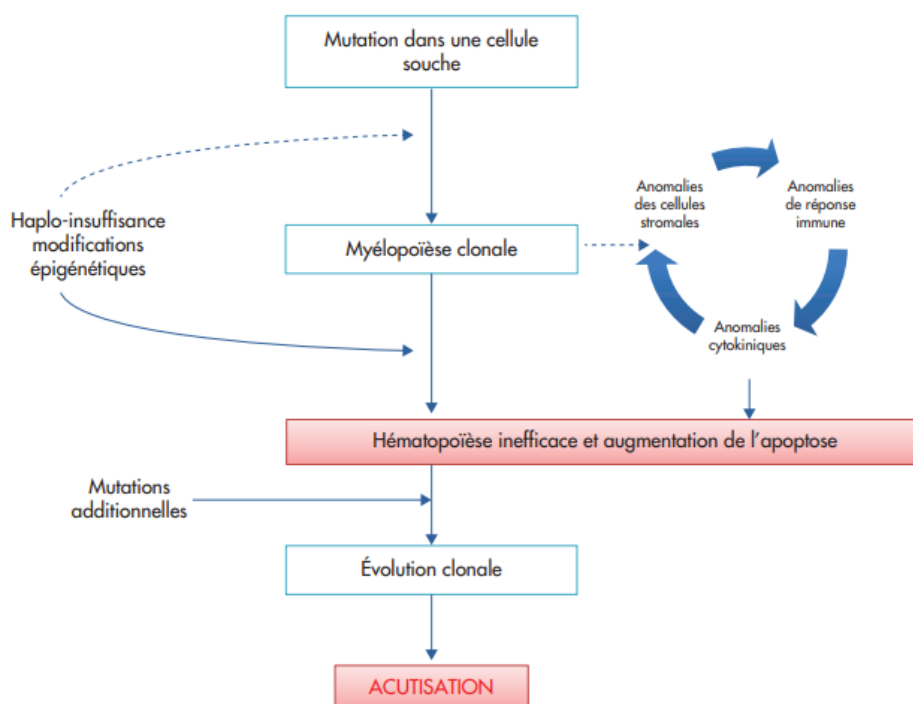


Figure 21 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du SMD (33).

2. Epidémiologie des SMD :

Les études épidémiologiques concernant les syndromes myélodysplasiques sont peu nombreuses, certaines d'entre eux confirment une incidence croissante des syndromes myélodysplasiques à travers le monde, avec d'importantes variations entre les zones géographiques, liées notamment au vieillissement des populations, aux différences de recueil des données et aux critères diagnostiques (47) (48).

- **Nordique / Europe de l'Ouest :**

En Finlande (1997–2016), le taux moyen standardisé sur population européenne était de 3,92/100 000 ; l'incidence augmentait avec l'âge et restait plus élevée chez les hommes (5,43 vs. 3,14) (49).

Au Danemark (2010–2019), le taux est passé de 5,3 à 6,4/100 000, témoignant d'une tendance haussière (50).

En Espagne (2002–2013), selon le réseau des registres des néoplasies, l'incidence se situait autour de 4–8/100 000 selon les régions (51).

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

En France, dans une étude, au cours de la période (1997–2014), un total de 703 cas de MDS a montré une incidence brute de 6,14 pour 100 000 habitants par an (53).

- **Asie Orientale :**

En Corée du Sud, la prévalence annuelle a été estimée à 26,6/1 000 000 (\approx 2,66/100 000), avec une hausse d'environ 11,5 % entre 1999 et 2018 (54).

Au Japon (2008), des données indiquent des taux ajustés à la population mondiale de 1,6 chez l'homme et 0,8 chez la femme (54).

En Chine, à Shanghai, (2004–2007), l'incidence était de 1,48 (hommes) et 1,54 (femmes) /100 000(54).

- **États-Unis :**

Selon des données institutionnelles, l'incidence globale est d'environ 4,5/100 000, avec de fortes augmentations dans les tranches d'âge élevées : 26,9/100 000 chez les 70-79 ans, et 55,4/100 000 chez les ≥ 80 ans (55) .

- **Global / Monde :**

Selon l'étude GBD 2021, l'incidence standardisée mondiale (ASI) a légèrement augmenté de 171 à 341 milliers de cas, soit une ASI passant de 3,94 à 3,96/100 000, avec une hausse modérée mais persistante, près de +0,14% par an entre 1990 et 2021(56).

L'Europe de l'Est et l'Amérique du Nord à haut revenu affichent les ASI les plus élevées, tandis que l'Asie de l'Est présente le plus grand nombre absolu de cas.

Globalement, l'incidence des SMD augmente avec l'âge, dépassant 40-50/100 000 chez les ≥ 70 ans, et demeure plus élevée chez les hommes. Cette tendance est renforcée par le vieillissement démographique, l'amélioration de la détection et des diagnostics précoces, ainsi que l'exposition croissante à des facteurs de risque environnementaux. (Tableau IV)

Tableau IV : Incidence des syndromes myélodysplasique selon les pays.

Pays	Période d'étude	Age moyen	Incidence pour 100 000 / an	Auteur
Finlande	1997-2016	≥ 70 ans	3,92	Kontro, 2022 (49)
Danemark	2010-2019	≥ 70 ans	5,3-6,4	Frederiksen, 2021(50)
Espagne	1999-2022	≥ 70 ans	4-8	Martin-Rojas, 2024 (51)
France	1997-2004	≥ 70 ans	6,14	Troussard, 2008 (53)
Allemagne	1991-2001	≥ 70 ans	4,9	Germing, 2004 (52)
Corée du Sud	1999-2018	≥ 65 ans	2 ,66	Zhou, 2021(54)
Japon	2008	≥ 65 ans	1-1,6	Zhou, 2021(54)
Chine	2004-2007	≥ 65 ans	1,48-1,54	Zhou, 2021(54)
Etats Unis	2015-2020	≥ 70 ans	4,5	Rotter, 2023 (55)

3. Diagnostic des SMD :

3.1. Manifestations cliniques évocatrices :

L'orientation clinique des SMD repose principalement sur l'identification de cytopénies persistantes chez des patients âgés, donc les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques et varient considérablement selon le sous-type et la gravité des cytopénies.

Devant certains signes cliniques en rapport avec les cytopénies ou des manifestations extra hématologiques ou encore lors d'un bilan biologique systématique lors de l'évaluation d'autres comorbidités, on peut suspecter le diagnostic (57).

La présentation clinique la plus fréquente est l'anémie chronique, responsable de fatigue, dyspnée à l'effort et pâleur, mais des neutropénies (infections récurrentes) et thrombopénies (ecchymoses, saignements) peuvent également être révélatrices ainsi que le syndrome tumoral peut être aussi présent et se manifeste par une splénomégalie, une hépatomégalie et des adénopathies (58).

Le profil patient influe également sur l'orientation : un âge avancé (> 65 ans), des antécédents d'expositions chimiothérapeutiques, radiothérapeutiques ou à des toxiques environnementaux, ainsi qu'une suspicion de formes familialement prédisposées, renforcent la probabilité de SMD (59). Les directives actuelles (NCCN, et autres guidelines) recommandent une surveillance rigoureuse de toute cytopénie non expliquée, même isolée, et une orientation précoce vers un hématologue, afin d'éviter les retards diagnostiques et initier au plus tôt une prise en charge adaptée.

Bien que l'anémie est très fréquente et affectera 90 % des patients atteints de SMD à un moment donné de l'évolution de leur maladie, il faut pas oublier qu'elle est très répandue chez les personnes âgées que ce soit à cause d'une carence en éléments nutritifs ou bien à cause d'une inflammation chronique ou même une maladie rénale chronique sans oublier le taux élevé des anémies inexpliquées (60).

Concernant les autres cytopénies, elles peuvent être isolées ou associées. La neutropénie peut se manifester par des épisodes infectieux récidivants pulmonaires ou digestifs et la thrombopénie par un syndrome hémorragique (gingivorragies, épistaxis, hémorragies digestives) qui peut être aggravée par une prise médicamenteuse comme les anti-agrégants plaquettaires et les anticoagulants.

Le degré de cytopénies conditionnera leur expression clinique ainsi que leur valeur pronostique (61).

Bien que les SMD soient principalement caractérisés par des cytopénies d'origine médullaire, un nombre croissant d'études souligne la diversité des manifestations extra-hématologiques qui peuvent l'accompagner (62). Ces manifestations, souvent d'origine auto-immune ou inflammatoire, concernent plusieurs organes et systèmes (63) (64).

Sur le plan articulaire, des arthrites inflammatoires peuvent être révélatrices de la maladie. Des atteintes cutanées sont également fréquentes, notamment des dermatoses neutrophiliques telles que le syndrome de Sweet ou le pyoderma gangrenosum (65). Le système vasculaire peut

être le siège de vascularites systémiques (66), alors que des atteintes pulmonaires comme la protéinose alvéolaire ou digestives (entéropathies inflammatoires) ont également été rapportées (67).

Plus rarement, des manifestations rénales, neurologiques ou ophtalmologiques peuvent survenir. Ces signes extra médullaires reflètent l'implication du microenvironnement immunitaire dans la physiopathologie des SMD et peuvent, dans certains cas, précéder le diagnostic hématologique, compliquant ainsi l'orientation diagnostique initiale (62). Leur reconnaissance est essentielle et parfois ça nécessite une prise en charge multidisciplinaire combinant hématologie, rhumatologie et dermatologie car elles peuvent influencer le pronostic, la qualité de vie et la réponse au traitement.

3.2. Manifestations biologiques évocatrices :

a. Anomalies hématologiques :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) peuvent s'accompagner d'anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI), bien que cette association soit rare. Cependant, la présence d'auto-anticorps dirigés contre les hématies est fréquemment retrouvée. Novaretti et al. ont rapporté une prévalence élevée d'auto-anticorps anti-hématies (34,4 %) et d'agglutinines froides (62 %) chez des patients atteints de SMD, sans lien direct avec l'hémolyse ni avec le taux de gammaglobulines ou les besoins transfusionnels. Ces auto-anticorps sont plus souvent observés dans les formes d'anémies réfractaires et sidéroblastiques que dans d'autres sous-types (68).

b. Anomalies immunologiques :

Les troubles immunitaires associés aux SMD sont variés et concernent principalement l'immunité humorale. Une hypergammaglobulinémie polyclonale peut être observée dans les leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC), tandis que les anémies sidéroblastiques s'accompagnent souvent d'hypogammaglobulinémie. La présence de gammopathies monoclonales et d'auto-anticorps anti-hématies est également décrite (69).

La fréquence des anticorps antinucléaires (AAN) est notable chez les patients SMD, pouvant atteindre 50 %, bien que leur association à un lupus érythémateux systémique reste rare. Des cas d'anémies sidéroblastiques dans le cadre du lupus, régressant sous traitement corticoïde, ont été documentés (70).

Enfin, la myélodysplasie auto-immune constitue une entité particulière, caractérisée par une pancytopénie, une anémie macrocytaire, une réticulocytose modérée (50 000 à 100 000/mm³) et des signes dysplasiques au myélogramme, en l'absence d'anomalies cytogénétiques majeures et avec moins de 5 % de blastes, ce syndrome peut répondre favorablement aux immunosuppresseurs, au sérum antilymphocytaire et à la ciclosporine, souvent en association avec des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, EPO).

Lin et al. (2020) ont décrit des cas de SMD associés à des anémies hémolytiques auto-immunes corticorésistantes, ayant répondu au mycophénolate mofétil (71).

3.3. Diagnostic positif :

Le diagnostic est essentiellement biologique, il se base sur l'examen de la moelle osseuse et du sang périphérique et repose sur un ensemble d'analyses biologiques visant à confirmer l'atteinte médullaire, à caractériser les cytopénies et à exclure les diagnostics différentiels.

Le Groupe Francophone des Myélodysplasies, ainsi que le réseau (European Leukemia Net), recommandent un bilan initial structuré (72).

Il comprend :

- **Explorations hématologiques :**

Une numération formule sanguine complète (NFS) accompagnée d'un examen du frottis sanguin, un dosage des réticulocytes, ainsi qu'un myélogramme permettant d'évaluer la dysplasie médullaire.

- **Examens biochimiques :**

Un bilan vitaminique (vitamine B9, B12), le bilan martial (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine), le dosage de la LDH, de la bilirubine, de l'haptoglobine, de la CRP, ainsi que les enzymes hépatiques (transaminases, phosphatases alcalines), l'albumine, l'acide urique, la créatinine, l'électrophorèse des protéines sériques, la β 2-microglobuline, et un bilan thyroïdien. Chez certains patients, l'électrophorèse de l'hémoglobine est également indiquée.

- **Investigations virologiques :**

Des sérologies pour le VIH, le parvovirus B19 et le cytomégalovirus (CMV) sont recommandées. Chez les patients transfusés, la recherche de l'antigène HBs et la sérologie de l'hépatite C sont indispensables.

- **Cytogénétique et biologie moléculaire :**

Un caryotype médullaire est essentiel au diagnostic et à la classification pronostique. La biopsie ostéo-médullaire est souvent recommandée en complément du myélogramme, notamment en cas de moelle pauvre. La recherche d'anomalies moléculaire par PCR ou NGS est de plus en plus recommandée. Elle a une valeur diagnostique dans certains types de SMD (Ex. SMD avec sidéroblastes en couronne et mutation SF3B1), et permet d'affiner le pronostic (utilisation du score M-ISS), voir faire basculer le diagnostic de SMD vers une leucémie aigue myéloïde (LAM) en présence de blastes supérieurs à 10% avec certaines anomalies moléculaires, comme cela a été stipulé dans la nouvelle classification de l'OMS 2022 (SMD/LAM avec anomalie liées aux myélodysplasies).

D'autres examens spécialisés tels que la cytométrie de flux, l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), et la recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne peuvent être réalisés selon le contexte clinique.

a. Numération Formule Sanguine (NFS) :

La numération formule sanguine constitue une première étape essentielle dans l'orientation diagnostique des SMD, en permettant de confirmer la présence d'une ou plusieurs cytopénies persistantes.

L'anémie est la manifestation hématologique la plus fréquemment observée, présente dans environ 90 % des cas (73).

Sa sévérité est variable : près de 50 % des patients présentent une hémoglobine inférieure à 10 g/dL. L'anémie est généralement normocytaire ou macrocytaire, traduisant un trouble de la maturation érythroblastique. Elle peut être isolée ou associée à d'autres cytopénies, telles qu'une thrombopénie modérée (environ 80 G/L) ou une neutropénie, généralement peu profonde. Une monocytose peut également être notée, notamment dans les formes frontières comme la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

Le dosage des réticulocytes est un complément indispensable : une réticulopénie traduit une anémie arégénérative d'origine centrale, renforçant la suspicion de SMD. Dans près de la moitié des cas, une seconde lignée est atteinte. En revanche, les neutropénies ou thrombopénies isolées sont beaucoup plus rares et imposent un diagnostic différentiel rigoureux (72).

b. Frottis sanguin :

L'examen morphologique du frottis sanguin est une étape importante dans l'orientation diagnostique des SMD.

Il permet de visualiser directement les anomalies morphologiques des lignées sanguines et de rechercher des signes de dysplasie caractéristiques. Bien que non spécifique, leur présence oriente fortement vers un trouble clonale médullaire, en particulier lorsqu'elles sont multiples et persistantes. (Tableau V)

b.1. Signes de dysérythropoïèse :

Les anomalies des globules rouges sont fréquentes. On retrouve classiquement une anisopoïkilocytose, une macrocytose, une basophilie ponctuée, des corps de Howell–Jolly et parfois des globules rouges en forme de larmes. Ces anomalies traduisent un défaut de maturation nucléaire ou cytoplasmique des érythroblastes. Elles sont d'autant plus évocatrices qu'elles persistent en l'absence de carence en vitamine B12 ou folates.

b.2. Signes de dysgranulopoïèse :

La dysplasie granulocytaire peut se manifester par une hypogranulation ou une agranulation des neutrophiles, un aspect pseudo–Pelger–Huët (hyposegmentation nucléaire), ainsi qu'une irrégularité de la chromatine.

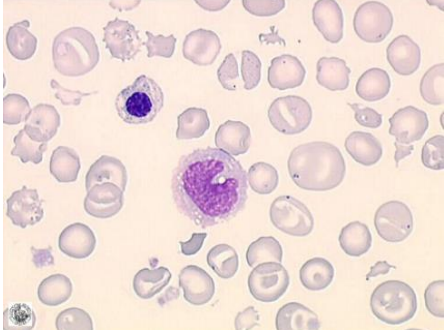
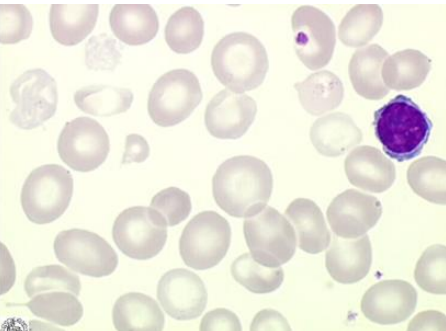
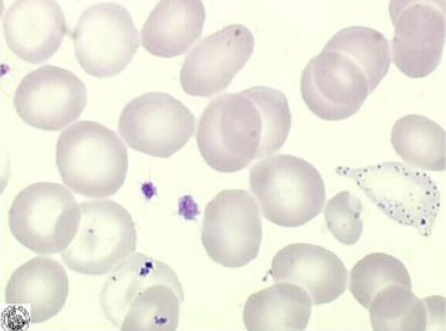
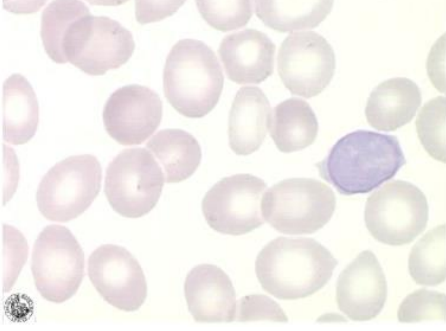
Ces altérations reflètent un défaut de maturation granulocytaire et sont fréquemment observées dans les SMD.

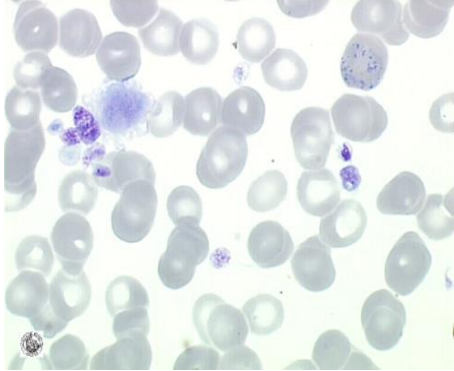
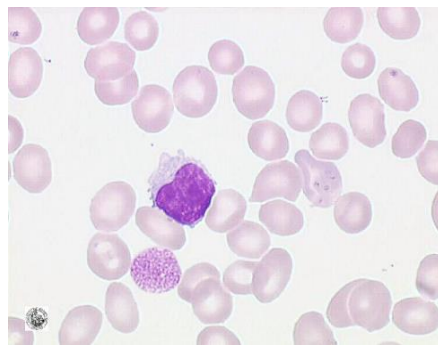
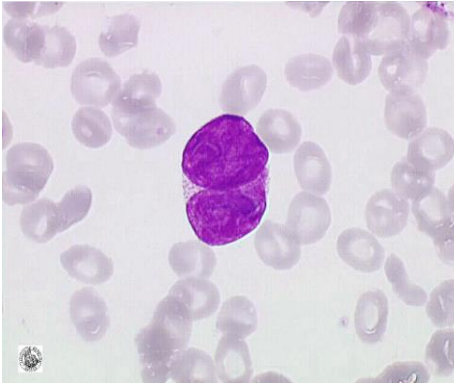
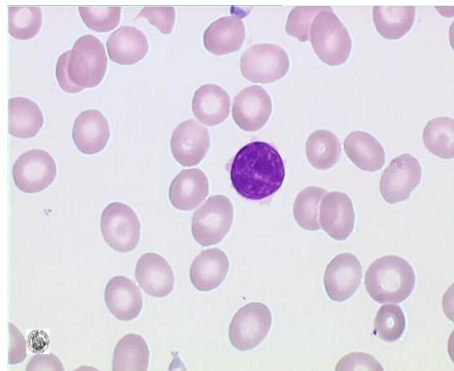
b.3. Signes de dysmégacaryopoïèse :

Bien que plus difficilement visibles sur un frottis périphérique, certaines anomalies plaquettaires peuvent témoigner d'une dysmégacaryopoïèse : macrothrombocytes, variation de taille des plaquettes, et parfois des plaquettes hypogranulaires.

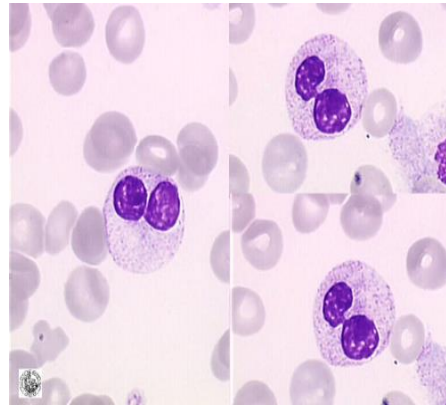
Ces anomalies morphologiques peuvent être le reflet d'une production anormale des mégacaryocytes médullaires.

Tableau V : Aspects morphologiques des SMD sur frottis sanguin (74).

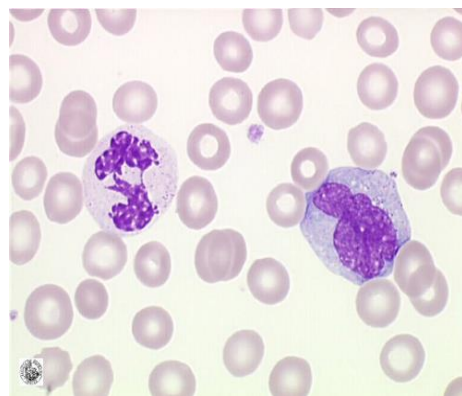
Lignée	Anomalie morphologique sur microscope	Description
Globules rouges et érythroblastes		<p>Poikilocytose majeure, avec hématies en cible, corps de Pappenheimer, et un érythroblaste.</p>
		<p>Poikilocytose et hématies hypochromes.</p>
		<p>Hématie en larme ponctuée, hématies hypochromes en haut à gauche, et quelques hématies contenant des granulations (corps de Pappenheimer).</p>
		<p>Anneau de Cabot : persistance du fuseau mitotique des érythroblastes dans une hématie, apparaissant comme un anneau sous la membrane de l'hématie.</p>

Mégacaryocytes et plaquettes		Anisocytose plaquettaire, un amas de plusieurs plaquettes, dont une est géante et pauvre en granulations (une hématie ponctuée en haut à droite).
		Grande plaquette dépourvue d'hyalomère (ne pas confondre avec un fragment de cytoplasme de granulocyte).
		Noyau nu de mégacaryocyte : le noyau est ici formé de 2 masses denses, et le cytoplasme est très réduit, rosé et granulaire.
		Micromégacaryocyte thrombocytogène ou noyau nu de mégacaryocyte ; le cytoplasme est réduit à de petites expansions dont le contenu évoque celui de thrombocytes.

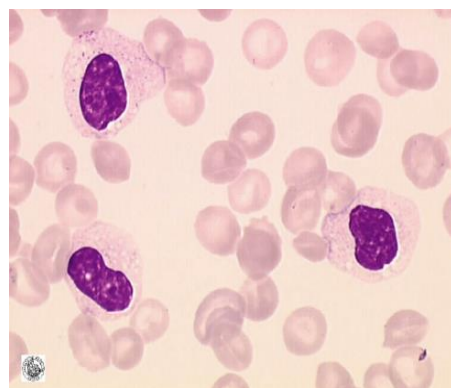
Granulocytes matures, monocytes



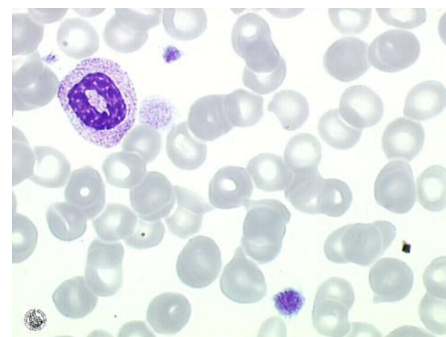
Neutrophiles matures avec noyau "en bissac", mimant l'anomalie de Pelger Huët constitutionnelle.



Neutrophile mature avec chromatine hypercondensée et plusieurs excroissances nucléaires (caryoschizes).
(À droite = monocyte).



Neutrophiles avec noyau allongé ou arrondi (non segmenté) ; ici avec cytoplasme hypogranuleux.
(Aspect "pseudo-Pelger" associé à la perte d'expression du TP53).



Neutrophile mature avec noyau en anneau.

c. Myélogramme (Frottis médullaire) :

Le myélogramme représente un examen central dans le diagnostic des syndromes myélodysplasiques puisqu'il permet de poser le diagnostic, 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. (Tableau VI)

La classique coloration de May–Grunwald–Giemsa doit être complétée par une coloration plus spécifique au Bleu de Prusse ou coloration de Perls, nécessaire pour la mise en évidence d'éventuels sidéroblastes en couronne (75).

La recherche de signes de dysmyélopoïèse dans au moins 10 % des cellules d'une lignée est un critère diagnostique reconnu par l'OMS (76).

c.1. Signes de dysérythropoïèse :

Les anomalies de la lignée érythroblastique sont les plus fréquentes. On peut observer une asynchronie de maturation nucléocytoplasmique (noyau immature avec cytoplasme mature), des érythroblastes binucléés ou multinucléés, des noyaux irréguliers ou en forme de poire, une vacuolisation du cytoplasme, ainsi que la présence de corps de Howell–Jolly.

La coloration de Perls peut révéler la présence de sidéroblastes en couronne, particulièrement évocateurs d'un SMD sidéroblastique (77).

c.2. Signes de dysgranulopoïèse :

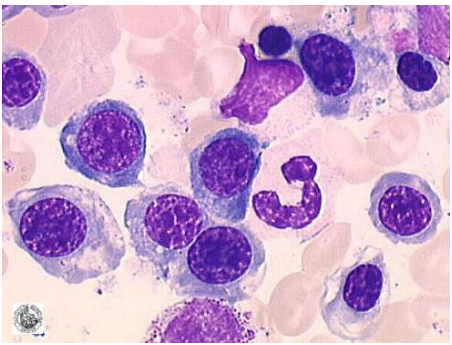
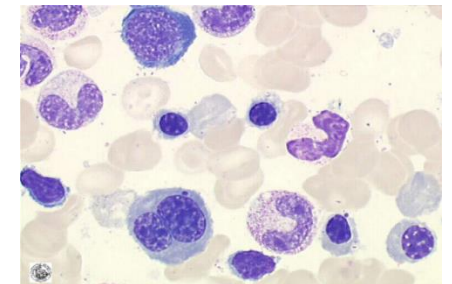
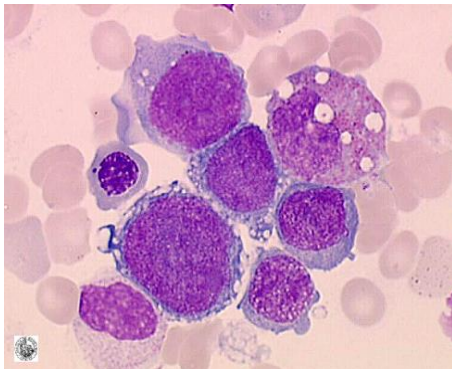
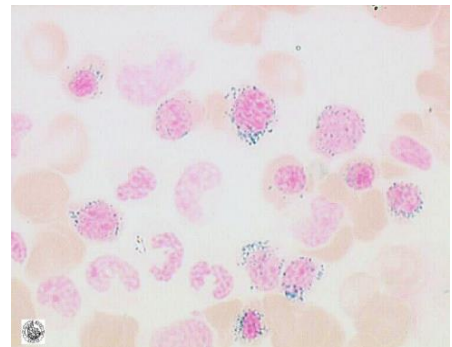
La lignée granuleuse peut montrer une hypogranulation cytoplasmique, une vacuolisation anormale, ainsi qu'une hyposegmentation nucléaire de type pseudo–Pelger–Huët. D'autres anomalies incluent des chromatines anormales, des formes dédoublées, des noyaux hypersegmentés ou irréguliers. Ces signes traduisent une maturation incomplète ou défectueuse des précurseurs granulocytaires (78).

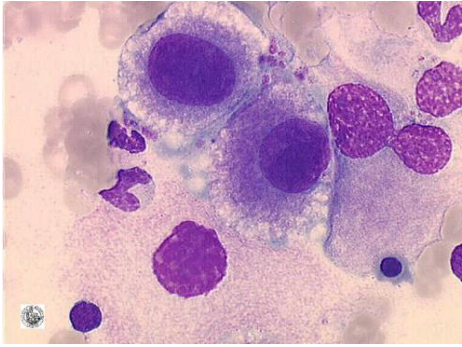
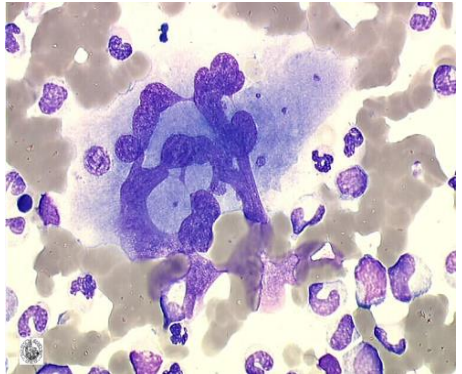
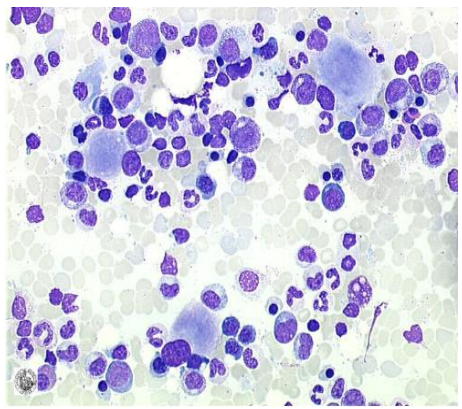
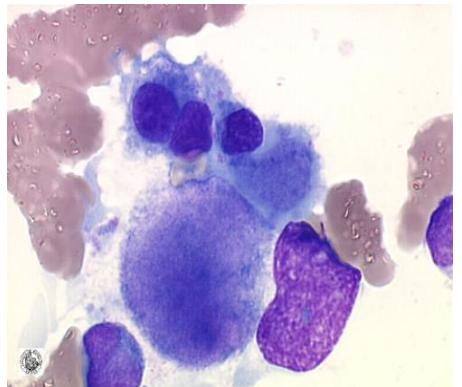
c.3. Signes de dysmégacaryopoïèse :

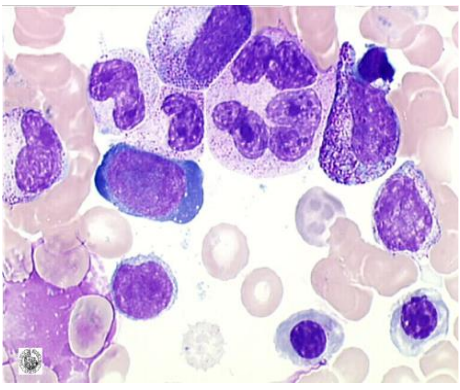
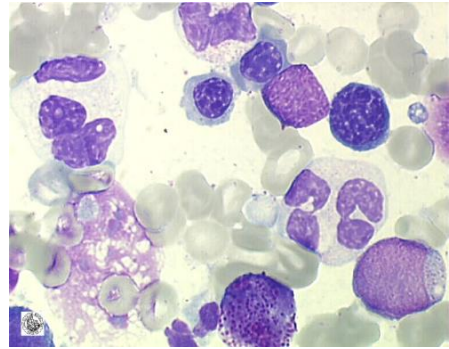
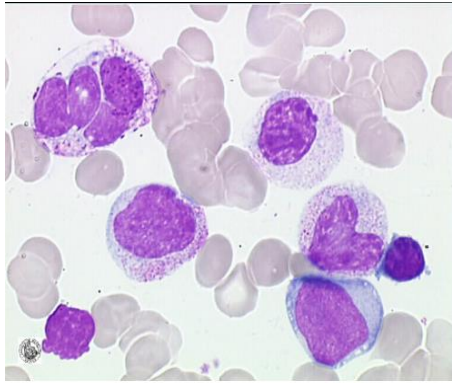
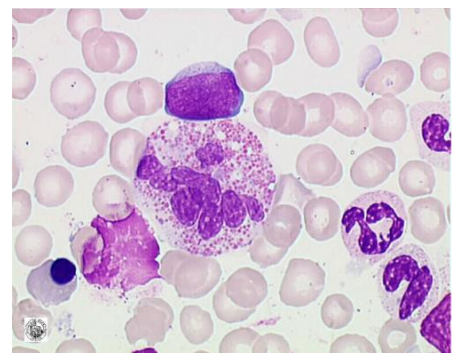
La lignée mégacaryocytaire n'est pas fréquemment observée sur le frottis de moelle mais ont la plus grande valeur diagnostique. On retrouve des mégacaryocytes de petite taille (micromégacaryocytes), des noyaux hypolobés, monolobés ou séparés, ainsi que des formes multinucléées anormales.

Ces altérations traduisent une anomalie de maturation nucléaire et cytoplasmique. La diminution ou l'augmentation du nombre de mégacaryocytes peut également être observée selon les sous-types (79).

Tableau VI : Aspects morphologiques des SMD sur frottis médullaire (74).

Lignée	Anomalie morphologique sur microscope	Description
Globules rouges et érythroblastes		<p>Erythroblastes dont le cytoplasme est mal hémoglobinisé : la couleur du cytoplasme est inhomogène (aspect vacuolisé ou feuilleté).</p>
		<p>Mégaloblaste intermédiaire binucléé. Une inclusion intra cytoplasmique (corps de Howell-Jolly) est visible dans 2 des érythroblastes de l'image.</p>
		<p>Plusieurs érythroblastes très dysplasiques, La cellule en haut de l'image correspond à un mégacaryoblaste, les vacuoles allongées et de tailles inégales contiennent du glycogène, visualisable avec la coloration du PAS.</p>
		<p>Coloration de Perls : les nombreux petits grains verts témoignent de présence de fer dans les érythroblastes : ici, excès de sidéroblastes de type II et présence de sidéroblastes "en couronne".</p>

Mégacaryocytes et plaquettes		Micromégacaryocytes avec noyau arrondi et très volumineux, évoquant une anomalie 5q de caryotype complexe.
		Mégacaryocyte « géant » avec noyau très hypersegmenté.
		Trois mégacaryocytes thrombocytopogènes avec petit noyau non lobé, évocateurs d'un SMD avec délétion 5q.
		Divers aspects de micromégacaryocytes, et un énorme fragment de cytoplasme de mégacaryocyte au centre de l'image.

Granulocytes matures, monocytes		Neutrophile géant avec 2 ou 3 noyaux nettement lobés et distincts (absence de cytodierèse).
		Deux neutrophiles géants avec 2 noyaux chaque fois nettement lobés et distincts : le cytoplasme est hypogranuleux.
		Noyau plurilobé nettement visible (granulations moins colorées). Une grande vacuole allongée (=flaque) non spécifique des myélodysplasies. 1 blaste en bas à droite.
		Eosinophile géant avec noyau hyperlobé.

d. Biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire constitue un examen complémentaire au myélogramme dans le diagnostic des SMD, notamment en cas de moelle pauvre, de myélogramme non contributif ou d'hypoplasie médullaire suspectée (80).

Elle permet une évaluation histologique de l'architecture médullaire, de la cellularité globale, des anomalies des précurseurs hématopoïétiques et d'une éventuelle fibrose (81).

Contrairement au myélogramme, qui observe les cellules en suspension, la biopsie permet d'analyser la disposition in situ des cellules, la topographie des lignées et les interactions cellulaires. Elle est particulièrement utile pour évaluer la cellularité, la fibrose, les anomalies de localisation des précurseurs et les infiltrats clonaux (82).

À l'examen histologique, la dysérythropoïèse se manifeste par une répartition anormale des érythroblastes, qui peuvent former des amas para-trabéculaires ou être disséminés anarchiquement. On peut également observer des érythroblastes mégalo-blastoïdes ou multinucléés. La présence de sidéroblastes en couronne n'est généralement pas visible en histologie standard, mais elle peut être confirmée comme on l'a déjà décrit dans la partie précédente avec le myélogramme par coloration de Perls (83).

Cependant, la lignée granulocytaire peut être suggérée par une maturation anormale de la lignée granulocytaire, avec des précurseurs mal différenciés répartis de manière désorganisée dans la moelle. L'hypogranularité et l'hyposégmentation sont plus facilement visibles au myélogramme, mais la biopsie permet d'apprécier une éventuelle désorganisation architecturale, parfois associée à des anomalies topographiques.

Pour la lignée mégacaryocytaire, on peut observer une anomalie de distribution des mégacaryocytes (amas para-trabéculaires, regroupements anormaux), une micro-mégacaryocytose (mégacaryocytes de petite taille), ainsi que des formes hypolobées ou mononucléées. Ces signes sont caractéristiques des SMD et peuvent aider à différencier les formes

hypoplasiques d'autres hémopathies, comme les aplasies médullaires ou les myélofibroses. (Figure22)

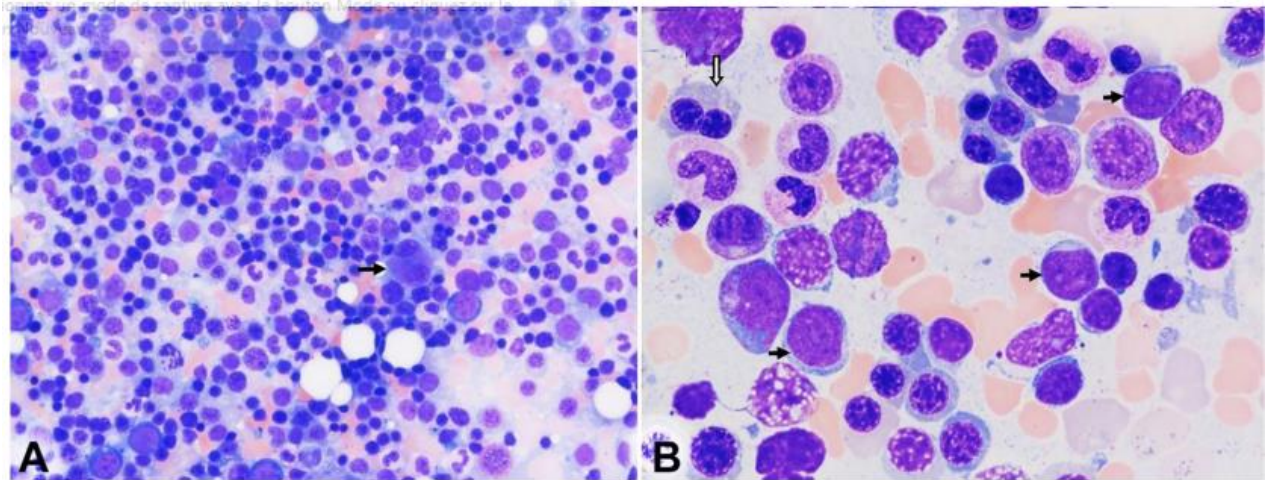


Figure 22: Microphotographies de frottis d'aspiration de moelle osseuse (84).

A - Une hyperplasie érythroblastique est observée, avec présence de plusieurs érythroblastes en apoptose. Un mégacaryocyte dysplasique est identifié avec deux noyaux ronds séparés (flèche).

B - Les blastes (flèches noires) sont modérément augmentés. Un précurseur érythroblastique binucléé est également visible (flèche blanche).

[Coloration de Wright-Giemsa, grossissement original : $\times 400$ (A), $\times 1000$ (B)].

e. Caryotype :

L'analyse cytogénétique conventionnelle, ou caryotype médullaire, constitue une étape fondamentale dans l'évaluation diagnostique des syndromes myélodysplasiques. Elle permet la détection d'anomalies chromosomiques acquises, présentes dans environ 40 à 60 % des cas au moment du diagnostic, et jusqu'à 80 % en cas d'évolution vers une leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

La réalisation du caryotype nécessite des cellules médullaires en métaphase, généralement obtenues par aspiration de moelle osseuse. Au moins 20 mitoses sont analysées selon les recommandations internationales. Il permet non seulement de conforter le diagnostic de SMD en présence d'une dysplasie discrète ou atypique, mais également de stratifier le pronostic selon la classification IPSS-R.

Parmi les anomalies cytogénétiques récurrentes observées dans les SMD, on retrouve principalement :

- Délétions 5q (del(5q)) : isolée, elle est associée à une forme particulière de SMD (syndrome 5q-), souvent de bon pronostic.
- Monosomie 7 ou délétion 7q : de mauvais pronostic, fréquemment retrouvées dans les formes secondaires ou post-thérapeutiques.
- Trisomie 8, délétion 20q, perte du chromosome Y (-Y) : de signification variable selon l'association avec d'autres anomalies.
- Anomalies complexes (≥ 3 anomalies) : très péjoratives sur le plan pronostique.

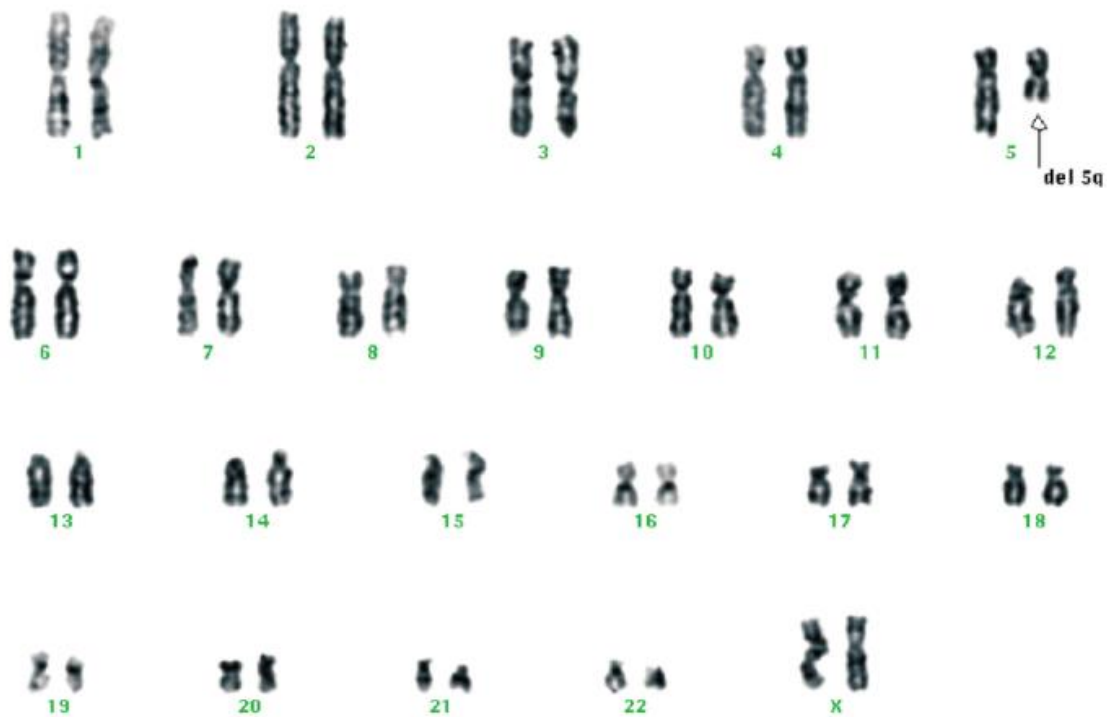


Figure 23 : Caryotype à bandes G obtenu chez un patient atteint d'un SMD : 46, XX, del (5) (q13 ; q33). La flèche indique l'anomalie chromosomique (85).

Le caryotype permet de classer les patients dans les groupes de risque cytogénétique du score IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System), qui intègre la nature et le nombre d'anomalies chromosomiques. Il guide le choix thérapeutique (traitements érythropoïétiques, agents hypométhylants, allogreffe) et le suivi à long terme. Une anomalie cytogénétique isolée peut suffire à poser le diagnostic de SMD en cas de cytopénies inexplicées, même en l'absence de dysplasie marquée (86).

f. Hybridation in situ en fluorescence (FISH) :

L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) est une méthode cytogénétique moléculaire complémentaire au caryotype conventionnel, permettant la détection ciblée d'anomalies chromosomiques spécifiques, même en l'absence de métaphases. Elle est particulièrement utile lorsque le caryotype est non contributif ou impossible à réaliser (culture médullaire infructueuse), ou lorsqu'une anomalie suspectée n'est pas visible en caryotype standard.

La FISH repose sur l'utilisation de sondes fluorescentes spécifiques de certaines régions chromosomiques altérées dans les SMD, notamment :

- Délétion 5q, 7q, 20q
- Monosomie 7, trisomie 8
- Réarrangements du gène TP53 ou du locus EGR1 (5q31)

Bien que la FISH ne remplace pas le caryotype, elle en augmente la sensibilité diagnostique, notamment en détectant des anomalies cryptiques ou présentes à l'état de mosaïque à faible pourcentage.

Son rôle est également pronostique, en particulier pour la détection de mutations bialléliques de TP53, associées à un très mauvais pronostic selon les dernières recommandations IPSS-R (87). Elle peut aussi s'avérer utile dans le suivi minimal résiduel post-traitement ou post-greffe.

g. Cytométrie en flux :

La cytométrie en flux appliquée à la moelle osseuse permet une évaluation immunophénotypique fine des cellules hématopoïétiques. Bien que non indispensable au diagnostic de SMD, elle constitue un outil complémentaire utile, notamment dans les formes limites, les cas à dysplasie discrète ou les SMD hypoplasiques.

Elle permet la mise en évidence d'anomalies de maturation et de coexpression antigénique aberrante au sein des trois lignées myéloïdes (granulocytaire, érythroblastique et mégacaryocytaire), traduisant une dysmaturation clonale.

Parmi les principaux signes anormaux recherchés, on note :

- Lignée granulocytaire : perte ou diminution d'expression d'antigènes de maturation (CD10, CD11b, CD13, CD16), expression inappropriée de CD56, ou coexpression anormale (ex. CD15/CD34).
- Précurseurs érythroïdes : altération du rapport CD36/CD71, expression inhabituelle de CD117, absence de hiérarchisation.
- Blastes myéloïdes : augmentation légère (<5 %) mais présence de marqueurs inhabituels (CD7, CD56), ou coexpression anormale de CD34/CD117/CD13/CD33.

La cytométrie est aussi utile pour différencier les SMD d'autres cytopénies centrales, comme les aplasies médullaires ou les cytopénies clonales indéterminées (CCUS), et pour le suivi post-thérapeutique (recherche de la maladie résiduelle minimale) (88).

h. Analyse moléculaire par séquençage de nouvelle génération (NGS) :

Le séquençage de nouvelle génération (Next-Generation Sequencing, NGS) constitue aujourd'hui une avancée majeure dans l'approche diagnostique, pronostique et thérapeutique des syndromes myélodysplasiques. Il permet l'identification de mutations somatiques dans des gènes clés de l'hématopoïèse, même lorsque le caryotype est normal.

Le NGS est particulièrement utile dans les formes indéterminées (cytopénies clonales inexplicables, CCUS), dans les SMD avec cytogénétique normale, et dans l'évaluation du risque évolutif.

Environ 80 à 90 % des patients atteints de SMD présentent une ou plusieurs mutations somatiques. Les gènes impliqués se répartissent en plusieurs groupes fonctionnels (89):

- Épissage de l'ARN : SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2
- Régulation de la méthylation de l'ADN : TET2, DNMT3A, IDH1/2
- Modification des histones : ASXL1, EZH2
- Signalisation intracellulaire : NRAS, KRAS, CBL
- Suppresseurs de tumeur : TP53 (mutations mono- ou bialléliques)

Certaines mutations, comme celles de SF3B1, sont associées à des formes spécifiques (SMD avec sidéroblastes en couronne) et à un pronostic favorable. À l'inverse, les mutations de TP53, ASXL1 ou RUNX1 sont corrélées à un mauvais pronostic et à une résistance thérapeutique.

Cette technique présente plusieurs intérêts :

- Diagnostique : la présence d'une mutation clonale aide à confirmer l'origine clonale d'une cytopénie persistante en l'absence de dysplasie morphologique évidente.
- Pronostique : le score IPPS, développé en 2022, intègre les mutations dans la stratification du risque (87).
- Thérapeutique : la détection de certaines mutations permet d'orienter vers des traitements ciblés, comme les inhibiteurs d'IDH1/2, ou de sélectionner les candidats à l'allogreffe ou aux agents hypométhylants.

En conclusion, le diagnostic des SMD repose sur une démarche intégrée combinant des données cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires. Les analyses biologiques de première intention, incluant la numération formule sanguine, le frottis sanguin, le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire, permettent d'objectiver les cytopénies persistantes, les anomalies dysplasiques des lignées myéloïdes et d'orienter vers une hémopathie clonale.

Les examens complémentaires, tels que le caryotype, la FISH, la cytométrie en flux et le séquençage moléculaire (NGS), enrichissent considérablement l'évaluation diagnostique et pronostique, notamment dans les cas atypiques ou frontières. Ils permettent de mieux caractériser le clone myélodysplasique, de différencier les SMD d'autres cytopénies médullaires, et d'identifier les patients à haut risque évolutif.

4. Classification des SMD :

Au fil des années, plusieurs systèmes de classification ont été proposés pour mieux décrire les syndromes myélodysplasiques, standardiser le diagnostic, guider le pronostic et orienter la prise en charge thérapeutique (90).

Deux systèmes majeurs ont marqué l'évolution de la classification des SMD :

- La classification FAB (Franco-Américano-Britannique), proposée en 1982, centrée sur les critères morphologiques.
- Les classifications successives de l'OMS (2001, 2008, 2016 et 2022), intégrant progressivement les données cytogénétiques, moléculaires et l'impact clinique.

4.1. Classification Franco-Américano-Britannique (FAB, 1982) :

La première tentative structurée de classification des SMD a été réalisée par le groupe FAB en 1982. Elle repose exclusivement sur des critères morphologiques observés sur les frottis sanguins et les myélogrammes (91).

Les principaux critères retenus sont :

- Le pourcentage de blastes dans le sang périphérique et dans la moelle

- La présence de sidéroblastes en couronne
- Le nombre de monocytes circulants

Elle individualisait 5 sous-types de syndromes myélodysplasiques, différant par leurs médianes de survie et leurs taux de transformation en leucémie aiguë : l'anémie réfractaire (AR), l'anémie sidéroblastique idiopathique acquise (ASIA), l'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB), l'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t), et la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) (Tableau VII).

Dans cette classification, la présence d'anomalies morphologiques (dysmyélopoïèse) permet de poser le diagnostic de SMD, et les différentes catégories diagnostiques se distinguent par le décompte des différentes populations sanguines et médullaires.

L'AR et l'ASIA s'expriment par une anémie arégénérative, souvent macrocytaire parfois associée à une neutropénie et/ou à une thrombopénie. Une neutropénie voire une thrombopénie isolée peut résumer le tableau périphérique. Le taux de blastes circulants est $< 1\%$ et le taux de blastes médullaires $< 5\%$. La présence de plus de 15% de sidéroblastes en couronne après coloration de Perls définit le diagnostic d'ASIA.

L'AREB se caractérise par l'existence de cytopénies sanguines, touchant souvent 2 ou 3 lignées. Le taux de blastes circulants est inférieur à 5% et le taux de blastes médullaires est compris entre 5 et 20% .

L'AREB-t se distingue de l'AREB par un taux de blastes circulants $> 5\%$, et/ou un taux de blastes médullaires compris entre 20 et 30% , et/ou la présence de corps d'Auer dans les blastes.

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

Les limites de cette classification sont multiples (91):

- Le diagnostic d'AR peut être porté devant une neutropénie ou thrombopénie isolée, en l'absence d'anémie.

- L'AREB-t a un potentiel d'évolution proche d'une LAM.
- Le profil évolutif de certaines LMMC se rapproche plus des syndromes myéloprolifératifs chroniques.

Tableau VII : Classification F.A.B. des SMD d'après Bennett (91).

Sous types des SMD	Sang	Moelle
AR	Blastes < 1%	Blastes < 5%
ASIA	Blastes < 1%	Blastes < 5% Sidéroblastes en couronne > 15%
AREB	Blastes < 5%	5% < blastes < 20%
AREB-t	Blastes > 5%	20% < blastes < 30% Corps d'Auer
LMMC	Blastes < 5% Monocytose > $1 \times 10^9 / L$	Blastes < 20% Précurseurs monocytaires dystrophiques

4.2. Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2001 (OMS 2001) :

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2001 a marqué une avancée majeure par rapport au système FAB. Elle introduit des critères cytogénétiques, cliniques et morphologiques plus précis. Elle redéfinit également les seuils de blastes (30 % → 20 %) pour différencier SMD et leucémie aiguë. (Tableau VIII)

Principales nouveautés :

- Seuil de transformation en LAM abaissé à 20 % de blastes.
- Introduction du syndrome 5q- isolé comme entité distincte.
- Prise en compte des dysplasies multilignées.
- Exclusion définitive de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) de la classification des SMD.

Tableau VIII : Classification de l'OMS des SMD en 2001 (92).

Sous types des SMD	Critères principaux
Anémie réfractaire (AR)	Dysplasie isolée de la lignée érythroïde Blastes <5%
Anémie sidéroblastique réfractaire (ASR)	Sidéroblastes en couronne >15%
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	≥2 lignées dysplasiques, blastes <5%
SMD avec excès de blastes type 1 (SMD-EB-1)	Blastes 5-9 % MO, ou <5 % sang
SMD avec excès de blastes type 2 (SMD-EB-2)	Blastes 10-19 % MO, ou ≥5 % sang
SMD avec délétion 5q isolée	Caryotype spécifique, bon pronostic

4.3. Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS 2008) :

La version 2008 affine les entités précédentes en précisant certains critères morphologiques et en introduisant de nouveaux seuils. Elle met aussi l'accent sur la cytométrie en flux et les anomalies clonales (93). Ainsi, les paramètres suivants interviennent dans la classification : (Tableau IX)

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

Tableau IX : Classification de l'OMS des SMD en 2008 (93).

Sous types des SMD	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (RCUD) : Anémie réfractaire (RA) Neutropénie réfractaire (RN) Thrombopénie réfractaire (RT)	Cytopénie isolée ou bicytopénie Absence ou rares blastes (<1%)	Dysplasie unilignée >10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques < 5 %blastes
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS)	Anémie Pas de blastes	Dysplasie érythroïde isolée >15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne < 5 % blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cytopénie(s) Absence ou rares blastes (< 1%) Pas de corps d'Auer Monocytes < 1.10 ⁹ /L	Dysplasie > 10 % des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégacaryocytaire) < 5 %blastes Pas de corps d'Auer ±15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	Cytopénie(s) < 5 %blastes Pas de corps d'Auer Monocytes < 1.10 ⁹ /L	Dysplasie unilignée ou multilignée 5-9 % blastes Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2)	Cytopénie(s) 5-19 % blastes Corps d'Auer Monocytes < 1.10 ⁹ /L	Dysplasie unilignée ou multilignée 10-19 % blastes Corps d'Auer
Syndrome myélodysplasique avec syndrome 5q-	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
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	Cytopénies < 1 % blastes	-Dysplasie évidente dans moins de 10 % des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes < 5 % blastes

4.4. Révision de la classification OMS 2008 en 2016 :

La classification révisée de l'OMS en 2016 marque une étape importante dans l'évolution diagnostique des syndromes myélodysplasiques. Elle consolide l'approche initiée en 2008 en intégrant de manière plus explicite les anomalies moléculaires, notamment les mutations récurrentes, et en affinant les critères morphologiques et cytogénétiques (94).

L'une des principales innovations de cette version est la reconnaissance d'une entité distincte : le SMD avec mutation de SF3B1, une mutation hautement spécifique fréquemment associée aux sidéroblastes en couronne, et conférant généralement un meilleur pronostic. La mutation SF3B1 est observée dans environ 80 % des cas de SMD-RS, ce qui justifie son inclusion comme marqueur diagnostique.

Par ailleurs, la classification introduit une distinction morphologique selon le nombre de lignées médullaires impliquées :

- SMD-RS-SLD (Refractory Sideroblastic Anemia - Single Lineage Dysplasia) : dysplasie limitée à la lignée érythroïde.
- SMD-RS-MLD (Multilineage Dysplasia) : dysplasie affectant au moins deux lignées hématopoïétiques, en présence de sidéroblastes en couronne.

Les SMD avec excès de blastes sont maintenus en deux catégories :

- SMD-EB-1 : 5-9 % de blastes médullaires ou 2-4 % sanguins.
- SMD-EB-2 : 10-19 % de blastes médullaires ou 5-19 % sanguins, avec ou sans présence d'amas de blastes dans la moelle.

Cette édition renforce également la notion de corrélation entre biologie moléculaire et morphologie, tout en soulignant l'importance des marqueurs immunophénotypiques dans certains cas limites. Elle encourage aussi l'usage de la cytométrie en flux pour affiner le diagnostic différentiel des cytopénies inexpliquées (94).

4.5. Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2022 (OMS 2022) :

La cinquième édition de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes (WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, édition 2022, aussi appelée WHO-HAEM5) introduit une refonte majeure dans la classification des syndromes myélodysplasiques (SMD), désormais désignés sous le terme de « néoplasies myélodysplasiques» (MDS : Myelodysplastic Neoplasms) (95) (96).

Ce changement souligne la nature clonale, génétiquement instable et potentiellement évolutive de ces hémopathies. L'objectif de cette nouvelle classification est de mieux intégrer les avancées en génomique, en cytogénétique et en biologie moléculaire, tout en conservant une base morphologique cohérente. Voici les nouveautés majeures de la classification WHO-HAEM5 (2022) (Tableau X)

a. Classification par entités génétiques (moléculaires ou cytogénétiques) :

Contrairement aux versions précédentes, la classification 2022 repose sur une stratification prioritaire des SMD selon des anomalies génétiques spécifiques, permettant une meilleure prédiction du pronostic et une orientation plus précise de la prise en charge thérapeutique.

Les principales entités génétiquement définies sont :

- **MDS with SF3B1 mutation** : entité définie par la présence d'une mutation pathogène de SF3B1, présents dans ~80 % des cas de MDS avec sidéroblastes en couronne. Cette entité est associée à un meilleur pronostic, une dysérythropoïèse marquée et une stabilité clinique relative.
- **MDS with low blasts and isolated 5q deletion** : forme caractérisée par une délétion isolée du bras long du chromosome 5 (del(5q)), sans autres anomalies cytogénétiques majeures ni excès de blastes. Elle est connue pour son excellent pronostic et sa réponse au lénalidomide.
- **MDS with bi-allelic TP53 inactivation** : entité nouvellement individualisée, définie par la mutation biallélique (ou perte des deux allèles) de TP53, souvent associée à

des anomalies chromosomiques complexes, une instabilité génomique sévère, une résistance au traitement et un pronostic particulièrement péjoratif.

b. Classification par entités morphologiques :

Lorsque les critères génétiques ne sont pas retrouvés, les SMD sont classés en fonction des critères morphologiques classiques :

- **MDS with low blasts** (anciennement cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée ou multilignée).
- **MDS with increased blasts (MDS-IB1 et MDS-IB2)** : selon le pourcentage de blastes médullaires ou sanguins.
- **MDS, hypoplastic type** : entité rare, caractérisée par une moelle pauvre en cellules, mimant parfois une aplasie médullaire.
- **MDS, NOS (not otherwise specified)** : utilisée lorsque les critères spécifiques ne sont pas entièrement remplis, mais que la suspicion de MDS reste forte.

Le seuil de 20 % de blastes médullaires ou sanguins est conservé comme critère de transformation en leucémie aiguë myéloblastique (LAM), en cohérence avec les précédentes classifications.

La classification OMS 2022 met un accent fort sur l'utilisation de techniques complémentaires dans l'évaluation des MDS :

- **NGS (Next-Generation Sequencing)** : essentiel pour détecter les mutations de TP53, SF3B1, ASXL1, RUNX1, TET2, SRSF2, etc.
- **Caryotype conventionnel et FISH** : pour identifier les anomalies chromosomiques spécifiques comme del(5q), +8, -7/del(7q).
- **Cytométrie en flux** : utile pour les cas indéterminés ou les cytopénies idiopathiques suspectes.

En parallèle, la classification ICC (International Consensus Classification, 2022) a également proposé une révision des SMD, parfois avec des divergences.

Par exemple, l'ICC inclut le SMD avec mutation RUNX1 comme entité distincte, ce que ne fait pas l'OMS. Cependant, les deux classifications convergent globalement dans la volonté d'intégrer les données moléculaires et de réduire les entités purement morphologiques.

La classification WHO-HAEM5 de 2022 marque une transition décisive vers une approche moléculaire intégrée des néoplasies myélodysplasiques (96). Elle reflète une volonté de mieux stratifier le pronostic, d'individualiser les traitements, et d'harmoniser les critères diagnostiques au niveau international. Son adoption progressive dans la pratique clinique et les essais thérapeutiques devrait permettre une amélioration significative de la prise en charge des patients atteints de SMD (95).

Tableau X : Classification de l'OMS des SMD en 2022 (95).

Catégorie		Blastes	Cytogénétique	Mutations	
SMD avec anomalies génétiques	SMD avec blastes bas et délétion isolée du 5q (SMD-5q)	< 5 % MO et < 2 % sang	Délétion du 5q seule, ou associée à une autre anomalie, sauf monosomie 7 ou délétion 7q		
	SMD avec blastes bas et mutation de SF3B1 (SMD-SF3B1)	< 5 % MO et < 2 % sang	Absence de délétion 5q, de monosomie 7, ou de caryotype complexe	SF3B1	
	SMD avec inactivation bi-allélique de TP53 (SMD-biTP53)	< 20 % MO et sang	Typiquement complexe	Deux mutations de TP53, ou une seule avec perte d'hétérozygotie ou perte du second allèle	
SMD avec anomalies morphologiques	SMD avec blastes bas (SMD-LB)	< 5 % MO et < 2 % sang			
	SMD hypoplasique (SMD-h)	< 5 % MO et < 2 % sang			
	SMD avec excès de blastes (SMD-IB)	SMD-IB1	5-9 % MO ou 2-4 % sang		
		SMD-IB2	10-19 % MO 5-19 % sang Ou présence de corps d'Auer		
	SMD avec fibrose (SMD-f)	5-19 % MO 2-19 % sang			

5. Classifications pronostiques et critères de réponses :

5.1. Classifications pronostiques :

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits, en effet, la survie peut varier de quelques semaines à plusieurs années d'où l'intérêt des classifications pronostiques qui ont pour objectif d'estimer l'évolution naturelle de la maladie, le risque de transformation leucémique et la survie globale, et elles sont donc indispensables pour stratifier les patients, orienter la prise en charge thérapeutique, et définir l'éligibilité aux essais cliniques.

a. **IPSS (International Prognostic Scoring System) – 1997 :**

L'IPSS est la première échelle pronostique standardisée, publiée en 1997 (61). Elle repose sur trois paramètres principaux évalués au moment du diagnostic : (Tableau XI)

- Pourcentage de blastes médullaires
- Nombre de lignées cytopéniques (anémie, neutropénie, thrombopénie)
- Anomalies cytogénétiques (3 catégories) : favorable, intermédiaire, défavorable)

L'IPSS classait les patients en 4 groupes pronostiques qui diffèrent selon le risque de transformation et la survie : faible, intermédiaire-1, et SMD de « haut risque » lorsque le score IPSS est intermédiaire-2 ou élevé.

Tableau XI : Score IPSS d'après green berge (61).

Pronostic variable	Score				
	0	0,5	1	1,5	2
Blastes Médullaires	<5%	5-10%	-	11-20%	21-30%
Caryotype*	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	-	-
Cytopénies	0/1	2/3	-	-	-

Le score : Faible :0 Intermédiaire-1 : 0,5 à 1, Intermédiaire-2 : 1,5 à 2, Élevé : ≥ 2,5

**Favorable : normal ou anomalie isolée suivante : del 5q, del 20q, -y, Intermédiaire : autres anomalies 0.5, Défavorable : anomalies du 7 ou caryotype complexe (au moins 3 anomalies)*

b. WPSS (WHO Prognostic Scoring System) – 2007 :

Le WPSS a introduit des modifications en intégrant comme facteurs pronostiques, la classification OMS morphologique des SMD, le statut transfusionnel comme facteur péjoratif et en laissant les mêmes groupes cytogénétiques que l'IPSS (97).

C'est un score facile d'utilisation en routine et qui ne nécessite pas d'examen spécialisés en dehors du bilan initial.

Ce score, dynamique, permet la réévaluation continue du risque au cours de la maladie et même après mise en place du traitement et distingue 5 groupes pronostiques (Très faible, Faible, Intermédiaire, Élevé, Très élevé).

c. IPSS-R (IPSS Revised) – 2012 :

L'IPSS-R, largement utilisé dans la pratique clinique actuelle, apporte plusieurs améliorations, il permet de séparer les patients en 5 catégories pronostiques (98). (Tableau XII)

Ce nouveau score est plus discriminant, puisque 25 % des patients qui étaient classés en faible risque par l'IPSS ont un pronostic plus péjoratif et ceci grâce à l'avancée la plus significative dans l'IPSS-R qui est l'inclusion de nombreuses anomalies cytogénétiques stratifiées en 5 groupes contrairement à l'IPSS qui ne comprend que 3 groupes de risques.

En pratique il est utilisable même après l'induction d'un traitement. Cependant, il s'avère que le score prend en compte les cytopénies de façon indépendante mais aussi la profondeur de celle-ci.

Ces éléments permettent de définir le risque chez les patients selon 5 groupes (Très bas, bas, intermédiaire, élevé, très élevé.), donc ce score IPSS-R permet une meilleure stratification du risque sans qu'il ne requière de données supplémentaires par rapport à l'IPSS. (Tableau XIII)

Tableau XII : Valeurs de score pronostique selon l'IPSS-R (98).

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Groupe pronostique cytogénétique	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes médullaires (%)	≤2	-	>2-<5%	-	5-10%	>10%	-
Hémoglobine (g/dL)	≥10	-	8-<10	<8	-	-	-
Plaquettes (×10 ⁹ /L)	≥100	50-<100	<50	-	-	-	-
Neutrophiles (×10 ⁹ /L)	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

Tableau XIII : Catégories de risque pronostique et scores selon l'IPSS-R (98).

Groupe de risque IPSS R	Très bas	Bas	Intermédiaire	Haut	Très haut
Score	≤1,5	>1,5-3	>3-4,5	>4,5-6	>6
Médiane de survie (années)	8,8	5,3	3	1,6	0,8
Temps médian pour 25% de transformation en LAM (années)	Non atteint	10,8	3,2	1,4	0,73

d. IPSS-M (IPSS Molecular) – 2022 :

L'IPSS-M (Molecular International Prognostic Scoring System), publié en 2022, représente une avancée majeure dans la stratification pronostique des syndromes myélodysplasiques, il s'agit d'une évolution de l'IPSS-R en intégrant pour la première fois les données moléculaires aux paramètres cliniques et cytogénétiques classiques (99) .

Ce modèle combine plusieurs variables, dont l'hémoglobine, le taux de blastes médullaires, le nombre de plaquettes, les anomalies cytogénétiques selon l'IPSS-R, et surtout un ensemble de 31 mutations somatiques fréquemment observées dans les SMD.

Parmi ces mutations, certaines ont un impact pronostique fort : la mutation multihit du gène TP53 est associée à un très mauvais pronostic, tandis que les mutations de SF3B1 sont liées à une meilleure survie, ainsi les autres mutations tels que : ASXL1, RUNX1, NRAS, DNMT3A, EZH2.

L'IPSS-M permet de classer les patients en six catégories de risque : très bas, bas, modérément bas, modérément élevé, élevé et très élevé, avec une meilleure capacité discriminante que l'IPSS-R, notamment en termes de survie globale et de risque de transformation leucémique (100).

Une étude de validation de Bernard et al (99), faite en 2022, a confirmé sa supériorité, avec un indice C de concordance (C-index) de 0,81 pour la survie globale, contre 0,74 pour l'IPSS-R (Figure 24).

Il est désormais recommandé dans la pratique clinique pour identifier plus précisément les patients à haut risque, notamment ceux porteurs de mutations défavorables comme TP53 ou RUNX1, et pour orienter les décisions thérapeutiques telles que l'indication à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou l'inclusion dans des essais cliniques.

Ce score est accessible en ligne via un calculateur automatisé mis à disposition par la « MDS Foundation », facilitant ainsi son intégration en routine dans les centres spécialisés.

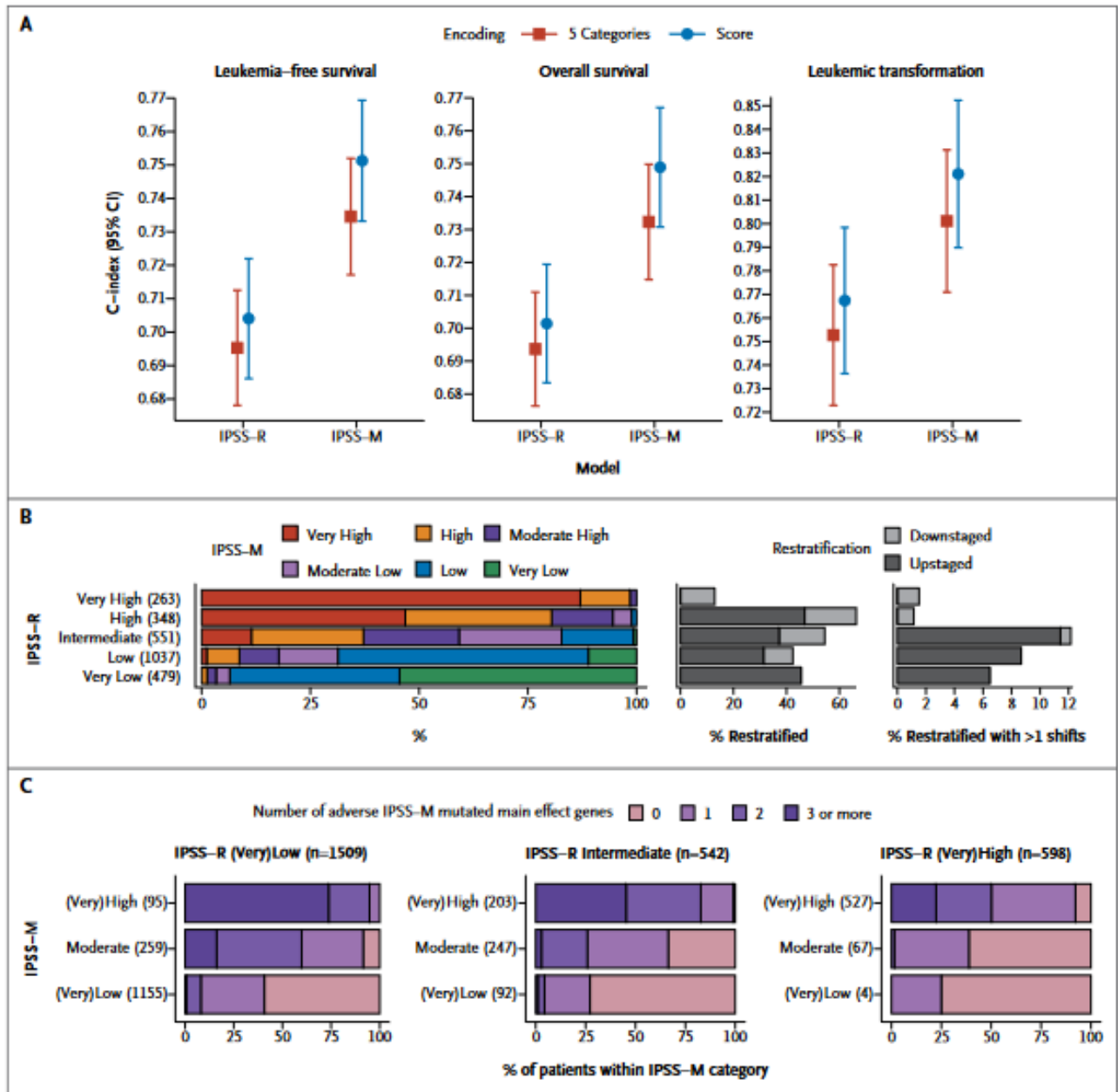


Figure 24 : Comparaison du Système international de notation pronostique révisé et du Système international de notation pronostique moléculaire (99).

Panneau A présente la discrimination du modèle, mesurée par l'indice C avec IPSS-R ou IPSS-M, pour les critères d'évaluation : survie sans leucémie, survie globale et transformation en LAM.

Panneau B présente des graphiques à barres empilées montrant la restratification de l'IPSS-R vers l'IPSS-M pour 2 678 patients pour lesquels les deux scores ont pu être calculés.

Panneau C présente l'association entre le nombre de gènes indésirables mutés responsables de l'effet principal de l'IPSS-M et la restratification des patients. Des catégories de risque simplifiées ont été obtenues en fusionnant les catégories « très faible/faible » en « très faible » et les catégories « très élevé/élevé » en « très élevé » pour l'IPSS-R et l'IPSS-M.

En Conclusion, ces classifications pronostiques ont connu une évolution progressive, chacune apportant des éléments de précision supplémentaires pour mieux évaluer le risque évolutif et guider la stratégie thérapeutique. L'IPSS a constitué une première étape majeure en combinant le pourcentage de blastes médullaires, les anomalies cytogénétiques, et le nombre de cytopénies puis le WPSS a ensuite introduit les sous-types de l'OMS et les besoins transfusionnels pour affiner cette évaluation. Après, l'IPSS-R a permis un raffinement important avec une catégorisation plus détaillée des anomalies cytogénétiques. Enfin, l'IPSS-M représente une avancée décisive en intégrant les données moléculaires et cette dernière version reflète l'évolution vers une hématologie de précision et permet une évaluation plus fidèle du risque de progression et de mortalité, posant ainsi les bases d'une prise en charge plus personnalisée et adaptée à la biologie propre de chaque patient atteint de SMD. (Tableau XIV)

Tableau XIV : Comparaison des scores pronostiques.

Score pronostique	Année	Critères clés	Catégories de risque
IPPS	1997	Blastes, cytopénies, cytogénétique	4
WPSS	2007	IPPS + classification OMS + transfusions	5
IPPS-R	2012	Blastes, cytopénies, cytogénétique	5
IPPS-M	2022	IPPS-R + 31 gènes mutés	6

5.2. Critères de réponses :

L'évaluation de la réponse thérapeutique dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) repose sur des critères rigoureux définis par l'International Working Group (IWG), avec une première version publiée en 2000, publié par Cheson et al. (101), ils ont défini des réponses comme la réponse complète, partielle, et l'amélioration hématologique.

Ces critères ont amélioré la comparabilité des études cliniques, mais présentaient certaines limites : rigidité des définitions, absence de prise en compte de la qualité de vie et des réponses partielles cliniquement pertinentes.

Ces faiblesses ont conduit à une révision en 2006, afin de mieux refléter les objectifs thérapeutiques variés selon les sous-types et les traitements utilisés et de mieux d'apprécier l'efficacité des interventions, qu'elles visent une réponse hématologique, cytogénétique ou une amélioration clinique (102).

Parmi les réponses hématologiques, on distingue : (Tableau XV)

- Réponse complète (RC), caractérisée par une normalisation des lignées sanguines (hémoglobine >11 g/dL, neutrophiles $>1,0$ G/L, plaquettes >100 G/L), l'absence de blastes circulants et une moelle contenant moins de 5 % de blastes, sans dysplasie significative.
- Réponse partielle (RP), qui traduit une amélioration incomplète mais significative.
- Réponse hématologique majeure ou mineure, surtout utilisée dans les essais évaluant les agents stimulant l'érythropoïèse ou les traitements hypométhylants.
- Amélioration hématologique (Hematologic Improvement HI) peut être observée dans une ou plusieurs lignées : HI-E (érythroïdes), HI-N (neutrophiles) et HI-P (plaquettes), selon des critères quantitatifs bien définis (par exemple, une élévation de l'hémoglobine $\geq 1,5$ g/dL ou une réduction significative du besoin transfusionnel). La réponse cytogénétique est évaluée sur la base d'un caryotype médullaire, et peut être complète (disparition des anomalies) ou partielle (réduction significative).
- Réponse globale est jugée sur l'ensemble des paramètres et doit également prendre en compte l'état clinique du patient, l'amélioration de la qualité de vie, la diminution des besoins transfusionnels, et la stabilité ou réduction du pourcentage de blastes.

Ces critères, essentiels pour la conduite des essais cliniques et la pratique clinique, servent également à anticiper la progression vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou à réévaluer la stratégie thérapeutique (102).

Tableau XV : Critères de réponse thérapeutiques SMD (IWG 2000 et 2006) (101) (102).

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

6. Traitement des SMD :

6.1. Traitement des SMD à faible risque :

Chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) à faible risque, l'objectif thérapeutique principal est d'améliorer la qualité de vie, de corriger les cytopénies et de réduire la dépendance transfusionnelle.

Le traitement repose essentiellement sur les soins de support, incluant les transfusions de globules rouges et de plaquettes, les agents stimulants de l'érythropoïèse (ESA), la chélation du fer en cas de surcharge (103), et parfois l'administration de facteurs de croissance comme le G-CSF (Filgrastim et autres) ou encore les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine TPOa (ex. eltrombopag) (104).

L'anémie est la cytopénie la plus fréquente et généralement la plus symptomatique, elle est présente dans plus de 80 % des cas et son traitement symptomatique est la transfusion au long cours de concentrés érythrocytaires phénotypés.

L'utilisation des ASE classiques (ex. darbepoïétine alpha et époïétine bêta) permet chez certains patients de réduire voire supprimer les besoins transfusionnels et améliorer les chiffres d'hémoglobine. Cependant, cet effet souvent limité dans le temps, est inconstant en fonction des types de SMD (peu d'efficacité lorsque l'érythropoïétine endogène est supérieure à 500 ng/ml).

Une nouvelle classe d'ASE, le luspatercept (agent modulateur de la signalisation TGF- β) a démontré une efficacité significative dans le traitement de l'anémie et l'indépendance transfusionnelle initialement dans les SMD avec excès de sidéroblastes en couronne ou avec mutation SF3B1(105). Son indication s'est étendue récemment aux autres SMD de bas risque, surtout en absence de réponse aux autres ASE (106).

La thrombopénie est présente chez 10% des patients au moment du diagnostic et les transfusions des plaquettes en cas de thrombopénie profonde avec manifestations hémorragiques

reste fondamental dans le traitement de la plupart des SMD ainsi que l'utilisation des androgènes qui permet d'obtenir une réponse plaquettaire (107).

Les TPOa comme l'eltrombopag ou la romiplostim semblent efficaces et bien tolérés chez les patients suivis pour SMD de bas risque. Plusieurs études ont montré leur supériorité dans la réduction des phénomènes hémorragique et l'augmentation substantielle des chiffres de plaquettes dans cette indication(108).

Quant à la neutropénie, le traitement immédiat des infections par antibiotiques à large spectre reste fondamental selon les recommandations appliquées aux patients neutropéniques chroniques. Certains patients peuvent bénéficier de l'utilisation intermittente du G-CSF, permettant de réduire la fréquence des épisodes de neutropénie fébrile.

Chez certains patients, des traitements ciblés peuvent être proposés, notamment la lenalidomide en cas de délétion 5q (109).

Les agents hypométhylants (HMA), tels que l'azacitidine, peuvent être utilisés dans certains cas plus avancés, notamment en l'absence de réponse aux traitements de première ligne (110). (Figure 25)

6.2. Traitement des SMD à haut risque :

Le traitement des SMD à haut risque vise essentiellement à prolonger la survie globale et à prévenir la transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Le traitement de base repose sur les agents hypométhylants (HMA), principalement l'azacitidine, qui améliore la survie et retarde la transformation leucémique, comme démontré dans l'étude princeps AZA-001 (110).

Toutefois, la majorité des patients finissent par développer une résistance à ces agents. Dans ce contexte, des thérapies combinées ont été explorées, notamment l'association azacitidine + venetoclax, qui a montré des résultats encourageants dans plusieurs essais récents. Une étude

a rapporté un taux de réponse globale de 87 %, avec 30 % de rémission complète et une survie médiane de 12,6 mois (111). Cette combinaison pourrait devenir un nouveau standard de traitement en l'absence d'alternative curative.

La chimiothérapie intensive combinant généralement anthracyclines et aracytine, est utilisée chez les sujets de moins de 60–65 ans, qui ont une forme avec blastose médullaire élevée (> 10 %), à caryotype normal (ou au moins non défavorable), et surtout si l'on veut réduire rapidement une blastose avant allogreffe (16).

Pour les patients éligibles, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste la seule stratégie potentiellement curative, idéalement proposée après obtention d'une réponse cytologique partielle ou complète (112).

Par ailleurs, de nouvelles molécules ciblées (inhibiteurs IDH1/2, TP53), sont en développement ou en cours d'évaluation dans le cadre d'approches de médecine de précision. (Figure 26)

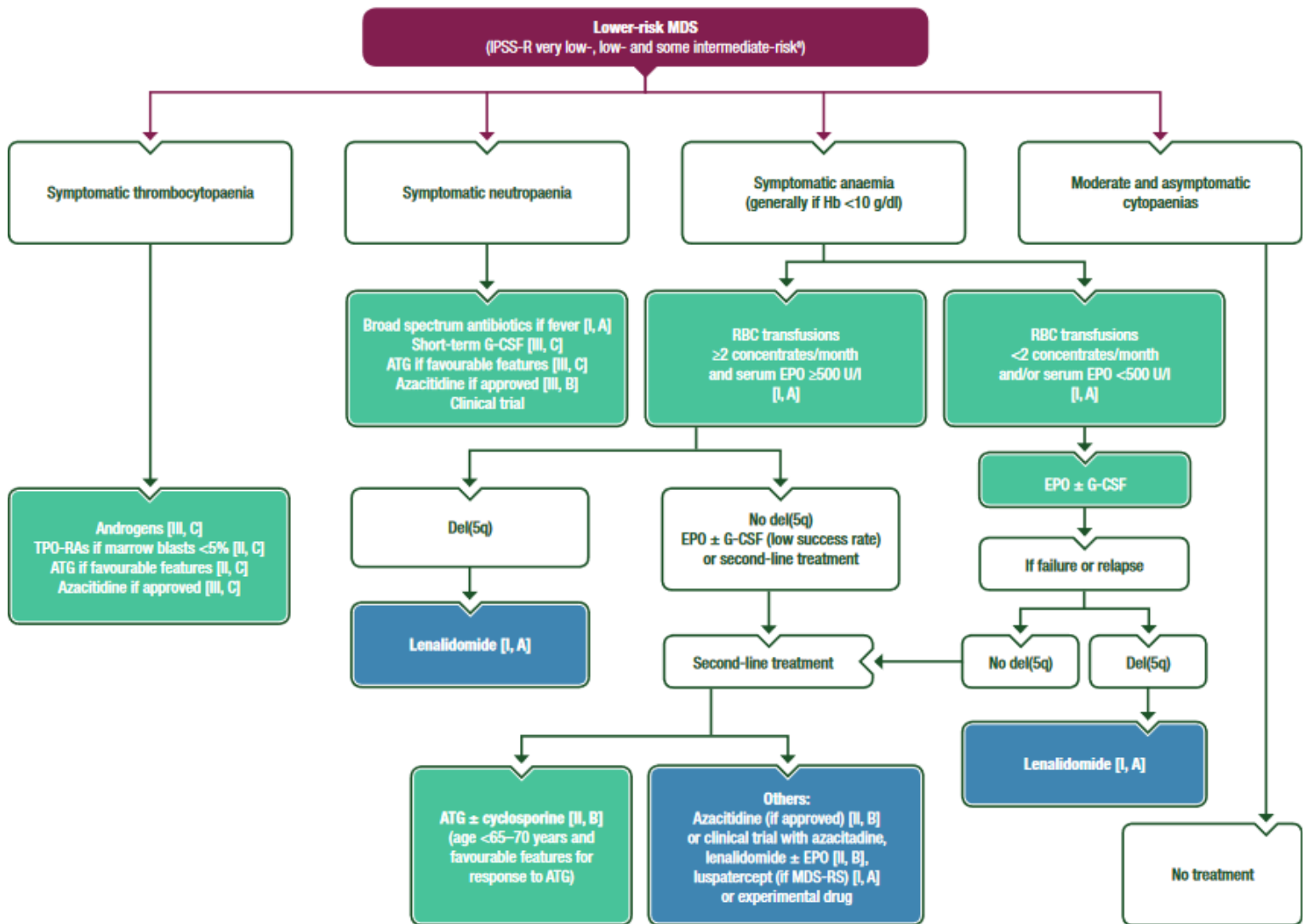


Figure 25 : Algorithme thérapeutique pour les SMD de faible risque (113).

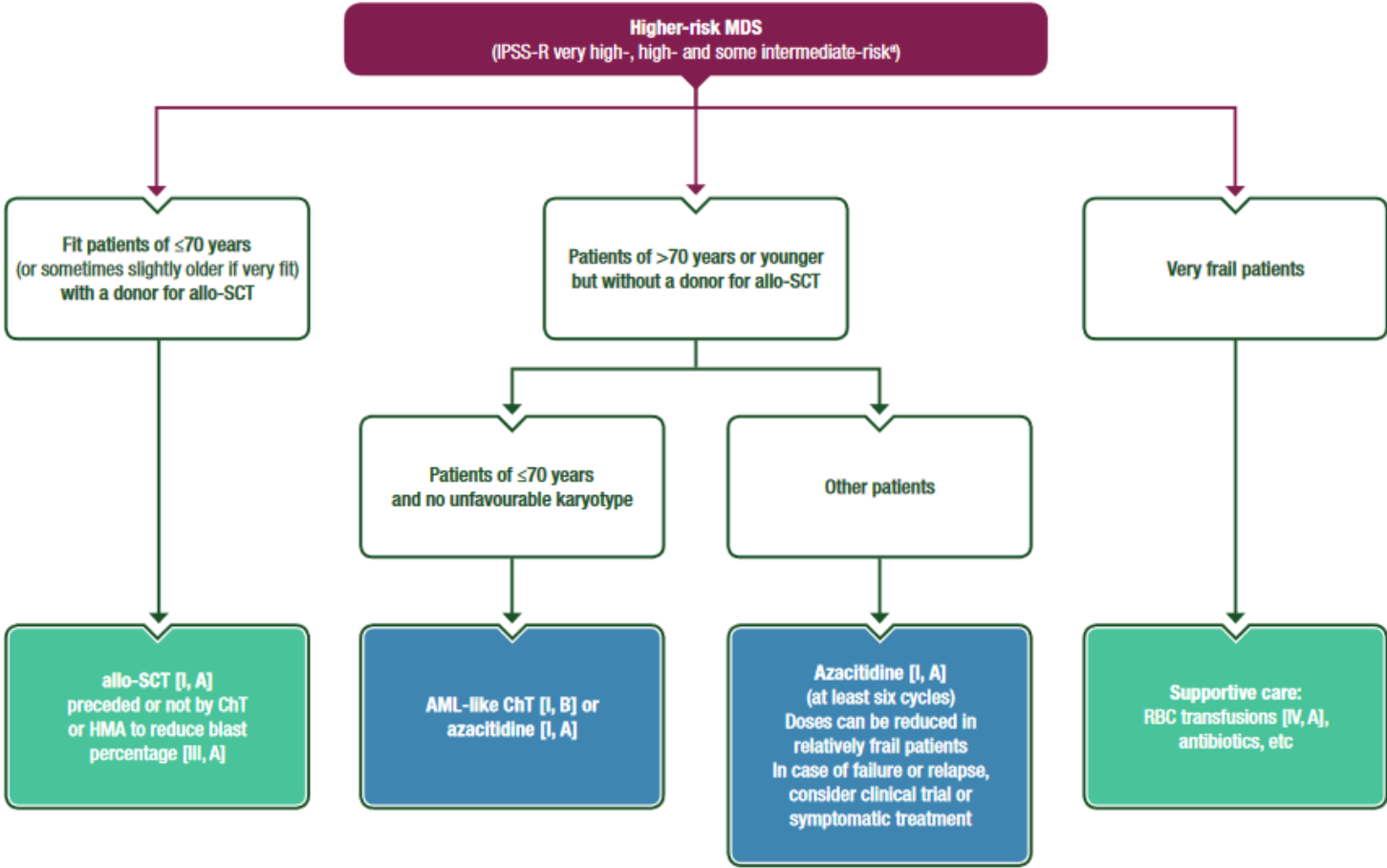


Figure 26 : Algorithme thérapeutique pour les SMD de haut risque (113).

II. Discussion de nos résultats :

1. Fréquence globale de la maladie :

Dans notre étude rétrospective portant sur une durée de 3 ans, nous avons diagnostiqué 21 cas de SMD, soit une fréquence moyenne de 7 patients par an. Ce résultat est tout à fait comparable à celui observé par Bouali et al. en Algérie, qui rapportent 8 cas par an sur cinq ans (40 cas au total) (114), ainsi qu'à l'étude japonaise de Matsuda et al., avec environ 6,5 cas par an sur vingt ans (131 cas diagnostiqués) (115). Au Maroc, la série d'El Maaroufi et al. a enregistré 7,6 cas par an sur dix ans (76 cas) (116). Ces fréquences régionales similaires reflètent probablement un niveau diagnostique cohérent et un accès équivalent aux soins.

En revanche, nos données se situent à l'extrémité inférieure des séries européennes : en Espagne, Navarro et al. rapportent 28 cas par an sur onze ans (311 cas) (117), tandis qu'en France, Troussard et al. ont observé environ 41 cas par an sur une période de dix-sept ans (703 cas)(53). Germing et al., dans une série allemande, répertorient 30,8 cas par an sur dix ans (308 cas) (52). Ces écarts importants entre nos résultats et les données européennes peuvent s'expliquer par des différences en matière de détection et de déclaration des cas, la prévalence des populations âgées, ou l'accessibilité aux examens spécialisés (caryotype, NGS).

Au niveau mondial, selon l'étude du Global Burden of Disease 2021, l'incidence mondiale ajustée selon l'âge est estimée à environ 3,9 cas pour 100 000 personnes par an, équivalant à des milliers de nouveaux cas chaque année (56). En Europe, le projet RARECARE évalue ce taux à 1,8 cas pour 100 000, soit une réelle disparité entre études de registres et sous-déclaration clinique possible (118). L'incidence dans les pays nordiques comme la Finlande est proche de 3,9/100 000 par an, ce qui reflète probablement une couverture diagnostique plus exhaustive (49).

Ainsi, notre fréquence annuelle de 7 cas par an se situe dans la fourchette basse des estimations régionales et internationales, et s'inscrit dans des contextes comparables à ceux d'autres séries nord-africaines ou asiatiques, mais reste inférieure aux séries européennes ou celles issues de registres de population. Cette différence soulève l'importance de renforcer les

capacités diagnostiques et le dépistage des SMD dans les pays à ressources limitées, ainsi que l'élaboration de registre nationaux et groupes coopératifs, afin de mieux saisir la véritable incidence de cette hémopathie. (Tableau XVI)

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

Auteur	Pays	Nombre de cas/an
Notre série	Maroc	7
Bouali et al. (114)	Algérie	8
El Maaroufi et al. (116)	Maroc	7,6
Matsuda et al. (115)	Japon	6,5
Navarro et al. (117)	Espagne	28
Troussard et al. (53)	France	41
Germing et al. (52)	Allemagne	30,8
Kontro et al. (49)	Finlande	39
RARECARE (registre) (118)	Europe	18

2. Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge moyen des patients atteints de SMD était de 66 ans, avec des extrêmes allant de 33 à 84 ans. La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 60 et 80 ans, représentant 57,14 % des cas. Ce profil concorde avec les données de la littérature internationale, où les SMD touchent majoritairement des sujets âgés.

En Algérie, Bouali et al. ont rapporté un âge moyen de 56,6 ans dans une série de 40 cas (114). Matsuda et al., au Japon, ont observé un âge moyen de 57 ans dans une cohorte de 131 patients (115).

En revanche, plusieurs études européennes ont mis en évidence une moyenne d'âge plus élevée. Navarro et al., en Espagne, ont trouvé un âge moyen de 74 ans (117), tandis que Troussard et al. en France et Germing et al. en Allemagne ont respectivement rapporté des moyennes de 74 ans et 72 ans (53) (52).

Ces données confirment que l'incidence des SMD augmente significativement avec l'âge, notamment dans les pays à espérance de vie élevée. En effet, selon l'étude de Ma et al. aux États-Unis, 86 % des patients étaient âgés de 60 ans ou plus au moment du diagnostic (119).

Ainsi, nos résultats s'inscrivent dans cette tendance, soulignant la prédominance des SMD chez les sujets âgés, tout en montrant une variabilité selon les régions du monde, probablement liée aux facteurs démographiques et à l'accessibilité au diagnostic. (Figure 27)

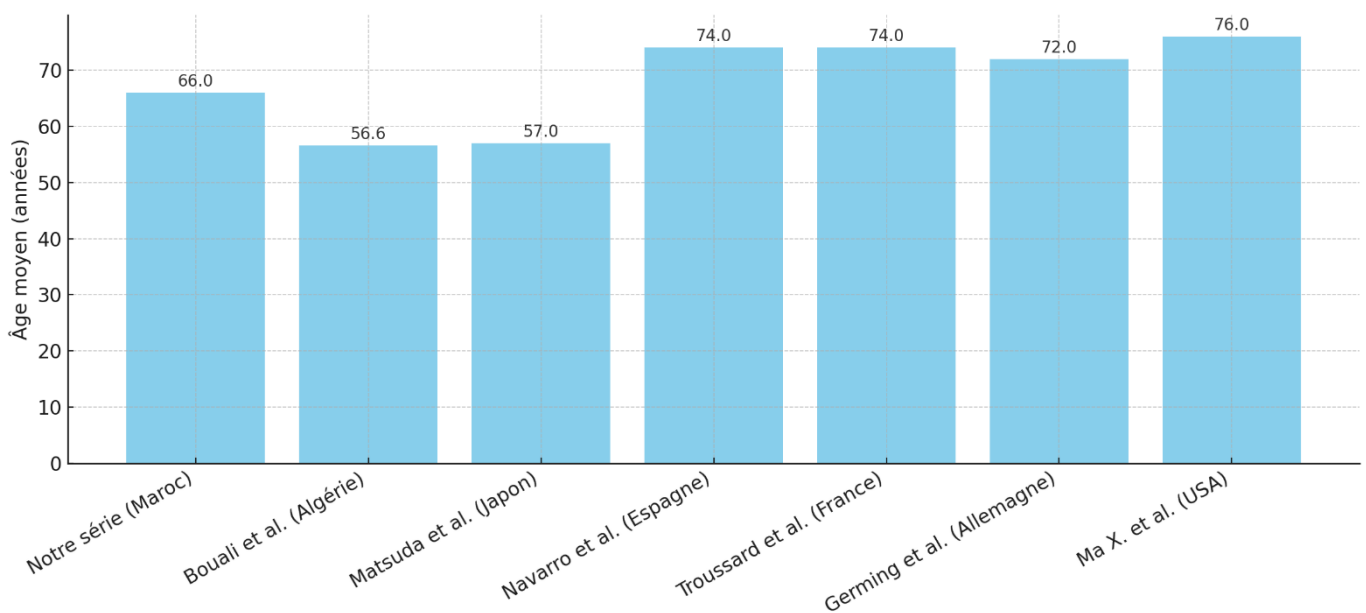


Figure 27 : Comparaison de l'âge moyen de notre série avec d'autres séries.

3. Répartition selon le sexe :

Dans notre étude, nous avons observé une légère prédominance masculine, avec 11 hommes (52,38%) contre 10 femmes (47,62%), soit un sex-ratio de 1,09. Cette discrète supériorité du sexe masculin concorde avec plusieurs données de la littérature internationale et maghrébine. En effet, Bouali et al. en Algérie (114) rapportent un sex-ratio de 1,22, tandis que El Maaroufi et al. au Maroc (116) notent un sex-ratio de 1,3, traduisant également une prédominance masculine.

À l'échelle européenne, Germing et al. en Allemagne (52) observent un sex-ratio de 1,6, et Troussard et al. en France (53) rapportent un ratio de 1,4. De même, la série de Navarro et al. en Espagne (117) montre un léger avantage masculin de 1,05.

Cette prédominance pourrait s'expliquer par une plus grande exposition des hommes à des agents toxiques environnementaux ou professionnels, ou encore par des facteurs biologiques tels que les influences hormonales et génétiques.

Toutefois, certaines études, comme celle de Matsuda et al. au Japon (115), montrent une répartition presque équitable entre les sexes, ce qui suggère que la prédominance peut varier selon les contextes géographiques et les populations étudiées.

Ainsi, nos résultats s'inscrivent dans la tendance générale tout en reflétant les spécificités de notre cohorte nationale. (Tableau XVII)

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

Auteur	Sex-ratio
Notre série	1,09
Bouali et al. (114)	1,22
El Maaroufi et al. (116)	1,3
Matsuda et al. (115)	1,02
Navarro et al. (117)	1,05
Troussard et al. (53)	1,4
Germing et al. (52)	1,6

4. Présentation clinique :

Dans notre série, l'analyse des antécédents médicaux a révélé que la majorité des patients (80,95 %) présentaient des comorbidités, principalement cardiovasculaires et métaboliques, avec notamment le diabète sucré et ses complications (19,05 %), l'hypertension artérielle (14,29%) et la cardiopathie isolée (14,29%). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature, qui soulignent la fréquence élevée de comorbidités chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD), particulièrement dans les tranches d'âge avancées (57).

Les maladies auto-immunes étaient également représentées dans 19,05 % des cas, confirmant le lien déjà établi entre SMD et dysrégulation immunitaire (120) .

Concernant les circonstances de découverte, le syndrome anémique constituait le principal motif de consultation dans notre série, observé dans 85,71 % des cas, ce qui concorde avec la présentation clinique classique des SMD rapportée dans les études internationales (61). Les syndromes infectieux (23,8 %) et hémorragiques (19,05 %) étaient moins fréquents, mais non

négligeables. L'altération de l'état général était présente chez plus de deux tiers des patients (66,6%), traduisant le retentissement systémique souvent notable de la maladie (59).

À noter que les adénopathies périphériques et la splénomégalie étaient rares et toujours associées à d'autres signes cliniques. Les associations syndromiques ont permis de mettre en évidence que le syndrome anémique était isolé dans 61,9% des cas, tandis que les autres signes cliniques apparaissaient le plus souvent dans un contexte symptomatique polymorphe.

Ces données soulignent la diversité de présentation clinique des SMD et l'importance d'une évaluation globale incluant les antécédents, les comorbidités et les symptômes pour orienter le diagnostic (121).

5. Données biologiques :

5.1. Hémogramme :

Sur le plan biologique, l'anémie représente la cytopénie la plus fréquente dans notre série, retrouvée chez 85,71% des patients, suivie de la thrombopénie (52,38%) et de la leucopénie (38,09%). Ces chiffres concordent avec les données de la littérature, notamment l'étude d'El Maaroufi et al. (116) qui rapporte 76% d'anémie, 59% de thrombopénie et 38% de leucopénie. Ainsi que d'autres travaux internationaux : Matsuda et al. et Germing et al. ont notamment montré une distribution similaire des cytopénies chez leurs cohortes japonaises et allemandes (115) (52). Dans l'étude espagnole de Navarro et al., les proportions sont également comparables, bien que légèrement supérieures pour les thrombocytopénies (117).

Dans notre cohorte, 47,62% des patients présentaient une cytopénie isolée, contre 23,81% avec une bicytopénie, et 28,57% avec une pancytopénie. Cela est en accord avec les résultats de Bernasconi et al. (122), qui retrouvaient 41,5% de cytopénies isolées, 31,6% de bicytopénies et 14,7% de pancytopénies.

Concernant la typologie de l'anémie, elle était principalement normochrome normocytaire (57,14%), suivie de la forme macrocytaire (23,8%) et microcytaire (4,76%), des résultats similaires à ceux de Massimo et al. (123) où l'anémie normochrome prédominait également.

Le frottis sanguin était pathologique chez 85,71 % de nos patients, avec des anomalies morphologiques diverses, ce qui dépasse largement les 53,3 % observés dans certaines séries (123). Enfin, des blastes circulants étaient observés chez 71,42 % de nos patients avec un taux moyen de 3,66 %, ce qui reste supérieur à la fréquence de 20 % rapportée dans d'autres études telles que celle de Matsuda et al. (115) (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Profil biologique des SMD :

Comparaison des données de notre étude avec d'autres séries.

Auteur	Anémie (%)	Thrombopénie (%)	Leucopénie (%)	Cytopénie isolée (%)	Bicytopenie (%)	Pancytopenie (%)
Notre série	85,71	52,38	38,09	47,62	23,81	28,57
Bernasconi et al. (122)	88,8	55,5	38,8	53	31	15
El Maaroufi et al.(116)	76	59	38	41,5	23	33
Matsuda et al. (115)	82	60	40	45	22	33
Navarro et al. (117)	96	76	36	27	37	36
Massimo et al. (123)	80	52	42	41,5	31,6	14,7
Germing et al. (52)	86	51	46	42	32	26

5.2. Myélogramme :

Le myélogramme permet d'affirmer le diagnostic.

Il met en évidence une moelle de richesse normale ou augmentée avec des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées (Tableau XIX).

On évalue le pourcentage de blastes (hémoblastes + myéloblastes) qui est un élément fondamental dans la classification de la myélodysplasie et un facteur pronostique essentiel.

On parle de SMD lorsque le pourcentage de blastes médullaires est inférieur à 20% et de leucémie aiguë secondaire pour un pourcentage de blastes supérieur à 20% (124).

Tableau XIX : Anomalies morphologiques dans le sang et la moelle des SMD.

	DYSERYTHRPOIESE	DYSGRANULOPOIESE	DYSMEGACARYOPOISE
Sang périphérique	<ul style="list-style-type: none"> -Macrocytose -Anisocytose -Polychromatophilie corps de JOLLY -Ponctuations basophiles -Parfois érythroblastes circulants -Double population 	<ul style="list-style-type: none"> -<u>Anomalies nucléaires</u> : *Hposegmentation pseudo-Pelger-Huet *Hypersegmentation(>5lobes) *condensation anormale de la chromatine -<u>Anomalies cytoplasmiques</u> : *Dégranulation *Vacuoles *Corps de Dohle 	<ul style="list-style-type: none"> -Anisocytose des plaquettes -Macrotteshrombocytes -Défauts de granulation
Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperplasie (>35%) -Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique -Mitoses nombreuses -Double population -<u>Anomalies nucléaires</u> : *Multinucléaire *Fragments nucléaires *Ponts internucléaires -<u>Anomalies cytoplasmiques</u> : *Aspect feuilleté ou vacuole *Ponctuation basophiles *Sidéroblastes 	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperplasie (>70%) ou hypoplasie (<8%) -Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique -Anomalies nucléaires et cytoplasmiques 	<ul style="list-style-type: none"> -Hyperplasie fréquente -<u>Anomalies principalement nucléaires</u> : *Hypolobulation *Micromégacaryocytes *Hypolobulation -<u>Cas particulier du syndrome 5q-</u> : Mégacaryocytes à noyau unique excentre

Concernant le myélogramme, dans notre série, la ponction médullaire a permis d'établir le diagnostic dans 76,19 % des cas, tandis que 23,8 % des patients ont présenté une ponction blanche, nécessitant un second prélèvement lors d'une biopsie ostéo-médullaire. Ce phénomène de « ponction blanche » est bien décrit dans la littérature, notamment chez les patients présentant une fibrose médullaire ou une hypocellularité importante, comme rapporté par Germing et al. (52), où 18 % des myélogrammes étaient non contributifs initialement.

L'étude cytologique a montré des anomalies morphologiques touchant au moins une lignée dans tous les cas. La dysérythropoïèse était constante (100 %), suivie de la dysgranulopoïèse (90,47 %) et de la dysmégacaryopoïèse (85,71 %). Ces résultats sont proches de ceux retrouvés par Massimo et al. (123), qui rapportaient respectivement une atteinte des lignées érythroblastique, granulocytaire et mégacaryocytaire dans 97 %, 88 % et 80 % des cas.

La blastose médullaire dans notre série avait un taux moyen de 2,66%, elle était inférieure à 5 % dans 80,95 % des cas, tandis que 14,25 % des cas avait un taux entre 5% et 10 % et 4,9% des patients avait un taux supérieur à 10%.

Ce profil est en accord avec les données de Navarro et al. (117), qui rapportaient une blastose inférieure à 5 % dans 78 % des cas, entre 5% et 10% dans 13% des cas et supérieur à 10% dans 9% dans cas, suggérant une prédominance de formes à faible risque selon la classification IPSS-R alors que l'étude de Bernasconi et al (122) rapporte 58,45% des cas avec blastes inférieure à 5% ; 12,62% des cas avec blastes entre 5 et 10%, 28,91% des cas avec blastes supérieur à 10% et l'étude de Massimo et al (123) rapporte 41,3 % des cas avec blastes inférieure à 5% ; 38,7% des cas avec blastes entre 5 et 10%, 20% des cas avec blastes supérieur à 10%. (Tableau XX)

Tableau XX : Répartition des taux de blastes selon les séries.

Auteur	Pourcentage des malades avec taux de blastes		
	Inférieur à 5%	Entre 5% et 10%	Supérieur à 10%
Notre série	80,95%	14,25%	4,9%
Bernasconi et al. (122)	58,45%	12,62	28,91%
Navarro et al. (117)	78%	13%	9%
Massimo et al. (123)	41,3%	38,7%	20%

Quant à la BOM, elle est que rarement pratiquée dans notre contexte, surtout lorsqu'on est en face d'un myélogramme pauvre. Ceci n'est pas en ligne avec les guidelines internationales récentes, qui recommandent une réalisation plus systématique de cet examen. Notre attitude est expliquée en partie par l'absence d'expert hémo-pathologistes pouvant décrire facilement les

signes de dysplasie sur BOM. Ce constat est le même dans les pays européens où le diagnostic des SMD est essentiellement fait sur myélogramme, contrairement aux centres américains USA par exemple qui privilégient la BOM pour le diagnostic des hémopathies.

5.3. Cytogénétique et biologie moléculaire :

Un caryotype peut être réalisé à partir des cellules de l'aspiration de la ponction sternale.

Il permet de mettre en évidence un certain nombre d'anomalies chromosomiques et c'est un facteur pronostique orientant le choix thérapeutique.

Dans notre série, le caryotype a été réalisé chez tous les patients et le résultat était normal chez 80,95 % d'entre eux et anormal chez 19,05 %, avec la détection de délétion 5q, délétion 20q, caryotype tétraploïde et un caryotype complexe. Ce taux d'anomalies est nettement inférieur aux 40-50 % généralement rapportés dans la littérature (125).

La délétion 5q isolée, retrouvée dans notre série, est associée à un meilleur pronostic, en particulier chez les patients traités par lenalidomide, tandis que la présence d'un caryotype complexe est classiquement liée à une évolution plus agressive vers une leucémie aiguë (126).

Sur le volet moléculaire, deux patients (9,5 %) présentaient un profil de mutations multiples (ASXL1, TET2, EZH2, RUNX1, SRSF2) avec des fréquences allélo-caires proches de 50 %, témoignant d'une instabilité clonale significative.

Ces combinaisons mutées sont connues pour être associées à un mauvais pronostic, notamment en termes de survie globale et de risque de progression vers une leucémie aiguë, en particulier, les mutations dans TP53, EZH2, ASXL1 ou RUNX1 sont indépendamment corrélées à une survie diminuée (127). Ces données confirment que la présence de mutations dans des gènes de la régulation épigénétique et de l'épissage, souvent détectées par NGS, constitue un facteur pronostique majeur utilisé dans les scores récents (IPSS-M, WHO 2022) (128).

Le nombre faible de nos patients ayant bénéficié de ce test moléculaire est expliqué par l'accès tardif à cette technique dans notre contexte, son prix élevé et les difficultés relatives à sa généralisation à tous nos patients.

6. Classification OMS :

La classification OMS 2022, affine la stratification des SMD en six catégories cliniquement et génétiquement distinctes : SMD-SLD, SMD-MLD, SMD-SF3B1, SMD-EB1, SMD-EB2, SMD-biTP53, et SMD hypoplasique. (Tableau XXI)

Dans notre série, la majorité des patients (71,42 %, n=15) étaient classés en SMD-MLD, un pourcentage supérieur à celui retrouvé dans l'étude multicentrique de 635 patients, où environ 50 à 60% relevaient de SMD-MLD ou catégories équivalentes tandis que les SMD-SLD étaient minoritaires (9,52 %, n=2), ce qui est en-dessous de la prévalence estimée (environ 15 %) dans les cohortes analysées par Lee et al. (100) et Khoury et al. (95).

La proportion de SMD-EB (14,28 %) dans notre cohorte, dont SMD-EB1 (9,52 %) et SMD-EB2 (4,76 %), se situe dans la fourchette basse (20-25 %) des séries internationales. Ceci reflète une prédominance de formes à faible blastose dans notre échantillon.

Ces différences s'expliquent probablement par des variables telles que la sélection des patients, l'âge médian au diagnostic, et les modalités de reclassement OMS 2022 particulièrement la redéfinition des critères d'excès de blastes, désormais basés sur des seuils plus stricts.

Tableau XXI : Comparaison des cas dans notre série avec d'autres études selon la classification OMS 2022.

Sous-type OMS 2022	Notre étude (n=21)		Lee et al (100) (n=635)		Khoury et al (95) (n=354)	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
SMD avec dysplasie unilignée (SLD)	2	9,52%	94	14,28%	52	14,7%
SMD avec dysplasie multilignée (MLD)	15	71,42%	352	55,4%	188	53,1%
SMD avec excès de blastes 1 (EB1)	2	9,52%	94	14,28%	61	17,2
SMD avec excès de blastes 2 (EB2)	1	4,76%	46	7,2%	31	8,8%
SMD avec mutation SF3B1	0	0%	36	5,7%	16	4,5%
SMD bi alléliques TP53 (biTP53)	0	0%	9	1,4%	6	1,7%
SMD hypoplasique	0	0%	4	0,6%	0	0%

7. Score pronostic :

Le score IPSS-R, basé sur cinq paramètres clés (cytogénétique, pourcentage de blastes médullaires, hémoglobine, plaquettes et neutrophiles), constitue un outil essentiel pour évaluer le pronostic des patients atteints de SMD et reste l'outil pronostic principal recommandé pour tous les patients (129).

Cependant, l'avènement du score IPSS-M changera certainement ces pratiques dans l'objectif d'affiner encore plus le pronostic et mieux guider la thérapeutique (130) (131).

Dans notre série, les patients étaient répartis comme suit : risque très faible (47,61 %, n = 10), faible (14,28 %, n = 3), intermédiaire (19,04 %, n = 4), élevé (19,04 %, n = 4) et aucun cas en risque très élevé. Cette distribution situe près de 62 % des cas dans les catégories à faible risque (très faible + faible), reflétant une prédominance des formes moins agressives dans notre cohorte.

Ces proportions se rapprochent des observations de la cohorte internationale (n = 7012), dans laquelle 19 % des patients étaient en risque très faible, 38 % en faible, 20 % en intermédiaire, 13 % en élevé et 10 % en très élevé (98).

L'étude de Schanz et al. a montré que 37 % des patients initiaux IPSS-R étaient classés à faible risque et 20 % en intermédiaire (132). Ainsi, notre série présente un pourcentage encore plus élevé de faible risque, ce qui pourrait refléter un diagnostic plus précoce ou une sélection de patients moins avancés. De plus, dans certains contextes cliniques, l'IPSS-R permet une reclassification significative des patients par rapport à l'ancien IPSS, confirmant une meilleure précision pronostique. (Tableau XXII)

En résumé, la distribution de notre cohorte selon l'IPSS-R est cohérente avec la littérature, tout en soulignant la prévalence des formes à faible risque, sans cas très haut risque et ça peut s'expliquer par la taille de l'échantillon ou les modalités de recrutement.

Tableau XXII : Comparaison de la répartition des patients selon les catégories pronostiques IPSS-R.

Catégorie IPSS-R	Notre étude (n=21)	Greenberg et al (98) (n=7012)	Schanz et al (132) (n=2902)
Très faible	47,61%	19%	23%
Faible	14,28%	38%	37%
Intermédiaire	19,04%	21%	20%
Élevé	19,04%	12%	13%
Très élevé	0%	10%	7%

8. Traitement :

Dans notre série, la stratégie thérapeutique a été adaptée selon le risque pronostique défini par la R-IPSS, distinguant ainsi les SMD de faible et de haut risque.

8.1. SMD de faible risque :

Chez les patients à faible risque, le traitement visait principalement à corriger les cytopénies, notamment l'anémie, et à améliorer la qualité de vie tout en retardant la progression vers une leucémie aiguë. Le recours aux traitements de support a constitué la base de la prise en charge dans la majorité des cas, en dehors du syndrome 5q.

Ainsi, 47,6 % des patients (n=10) ont reçu des transfusions régulières de culots globulaires avec une moyenne de 2 CG par mois. L'érythropoïétine (Aranesp®) a été prescrite chez 66,6 % des patients (n=14), avec un schéma initial à 150 µg hebdomadaire, augmenté à 300 µg en cas de réponse insuffisante, de même que pour le Recormon® (30 000 UI/semaine augmentée à 60000 en cas de réponse insuffisante). Les facteurs de croissance, notamment le Recormon® (30 000 UI/semaine) et le Filgrastim® (à raison de 300 µg, 3 injections/semaine), ont été utilisés chez 9,5 % des patients pour corriger une neutropénie symptomatique. Enfin, les chélateurs de fer (Déférasirox®) ont été administrés chez 14,3 % (n=3) des cas, en présence d'une surcharge martiale secondaire aux transfusions répétées.

La réponse au traitement a été globalement satisfaisante. Parmi les patients ayant reçu une érythropoïétine, 57,1 % ont présenté une réponse érythroïde (augmentation de l'Hb \geq 1,5 g/dL ou diminution de \geq 50 % des besoins transfusionnels), et cette réponse était souvent atteinte dans les six premiers mois. Deux patients ayant reçu du Filgrastim ont présenté une amélioration clinique nette sur le plan infectieux. Concernant les chélateurs, une stabilisation du taux de ferritine a été observée chez deux patients.

Ces résultats concordent avec ceux de Kelaidi et al. (133), où 61 % des malades recevaient des transfusions de CG avec un bénéfice clinique significatif, et où l'utilisation de l'EPO s'accompagnait d'un taux de réponse de 40-60 %, particulièrement chez les patients avec un taux sérique d'EPO < 500 UI/L.

Dans une étude algérienne de Bouali et al. (114), l'EPO était prescrite chez 48 % des patients, avec un taux de réponse similaire (52 %), tandis que dans la série de El Maaroufi et al.

(116) au Maroc, le traitement de support dominait également la prise en charge, avec un recours ponctuel aux chélateurs.

8.2. SMD de haut risque :

Chez les patients à haut risque, la stratégie était axée sur le contrôle de la maladie clonale et la réduction du risque de transformation leucémique. Les agents hypométhylants, notamment l'azacitidine (75 mg/m²/j pendant 5 à 7 jours/mois), ont été utilisés chez 38,1 % des patients. Aucun patient n'a pu bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en raison de l'âge avancé, du manque de donneur compatible ou de comorbidités sévères, et aussi de sa non faisabilité au Maroc dans cette indication à l'heure actuelle.

Une réponse hématologique globale a été observée chez 50 % des patients sous azacitidine, tous présentant une réponse partielle. La réponse a été évaluée par la normalisation progressive des lignées sanguines, une réduction des blastes médullaires, et une indépendance transfusionnelle. Le délai médian de réponse était de 3 à 4 mois.

Ces résultats rejoignent ceux de Garcia et al. (134), une étude utilisant seulement l'azacitidine où elle montrait un taux de réponse global 60 %, avec des réponses prolongées au-delà de 6 mois dans un tiers des cas. Dans l'étude de Bernasconi et al. (122), 24 % des patients recevaient un agent hypométhylant avec un taux de réponse de 50%.

Dans notre série, l'azacitidine a été globalement bien tolérée, avec comme effets indésirables dominants des cytopénies transitoires et des nausées modérées, sans toxicité grave ou décès lié au traitement.

Aucun patient n'a reçu de chimiothérapie intensive.

Tableau XXIII : Comparaison des traitements des SMD selon les séries.

Auteur	Effectif	TTT de support (%)	Erythropoïétine		Azacitidine		Chimiothérapie intensive	Allogreffe
			(%)	Réponse (%)	(%)	Réponse (%)		
Notre étude (Maroc)	21	47,6%	66,6%	57,1%	38,1%	50%	0%	0%
Bouali (114) (Algérie)	48	60%	48%	52%	25%	42%	-	0%
El Maaroufi (116) (Maroc)	42	62%	50%	-	18%	33%	5%	0%
Kelaidi (133) (France)	197	61%	63%	60%	39%	45-60%	10%	12%
Garcia (134) (Italie)	150	-	-	-	100%	60%	-	-
Bernasconi (122) (Italie)	87	55%	40%	54%	24%	50%	5%	2%

9. Evolution :

Durant le suivi régulier, nos patients ont présenté diverses complications, principalement liées aux cytopénies et à la surcharge martiale. Les infections urinaires étaient les plus fréquentes (23,8%), suivies des infections pulmonaires, ce qui correspond à la littérature. En effet, dans le registre européen EUMDS, 7,6% des patients LR-MDS ont présenté une infection, et celles-ci ont représenté 24,6% des décès dans la première année de suivi (135).

Les complications hémorragiques, observées chez 9,52% des patients (hémorragies cérébrales et digestives), s'inscrivent dans la fourchette attendue. Les hémorragies graves surviennent chez 10-20% des SMD au cours de leur évolution, principalement lorsqu'elles sont associées à des thrombocytopénies sévères (136).

L'hémochromatose secondaire, liée aux transfusions répétées, a été observée chez 9,52%, freinée par la prescription de chélateurs de fer (Déférasirox® ou Défériprone® essentiellement) dès que la ferritine dépasse les 1000 ng/ml. Cette fréquence est alignée avec les attentes, puisque jusqu'à 90% des patients transfusés développent une surcharge martiale et qu'un traitement par

chélateurs est bénéfique pour réduire les complications organiques et peut limiter l'évolution vers une leucémie aiguë (103).

Enfin, un cas de transformation en leucémie aiguë (EB1) a été relevé (4,76 %), ce qui est en dessous des taux historiquement rapportés (15-30 %) sur la durée de l'évolution de la maladie (137), mais cohérent avec l'absence de maladie à haut risque dans la majorité de notre série.

III. Recommandations :

Au terme de ce travail portant sur la prise en charge des SMD, plusieurs recommandations peuvent être formulées afin d'améliorer la qualité du diagnostic, du suivi et du traitement de ces patients dans notre contexte.

Ces recommandations s'inscrivent dans une perspective de renforcement des moyens techniques, d'optimisation thérapeutique et de développement de la recherche médicale :

- **Renforcement des moyens diagnostiques** : généraliser le recours au caryotype médullaire et à l'analyse moléculaire, tout en intégrant systématiquement le score IPSS-M dans l'évaluation pronostique.
- **Mise en place d'un registre national des SMD** : améliorer l'archivage, la collecte et la traçabilité des données cliniques et biologiques pour mieux cerner les caractéristiques locales de la maladie.
- **Amélioration de l'accès aux traitements** : faciliter la disponibilité des agents hypométhylants et des thérapies ciblées, et élargir l'accès à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, actuellement seule option curative.
- **Optimisation de la prise en charge de support** : renforcer la disponibilité des produits sanguins labiles, assurer une prise en charge rapide des complications infectieuses et des cytopénies, et mieux gérer l'hémochromatose secondaire.
- **Formation et sensibilisation** : promouvoir la formation continue des professionnels de santé et sensibiliser les praticiens à l'importance d'un diagnostic précoce.



CONCLUSION



Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un ensemble hétérogène d'affections clonales de la moelle osseuse, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, un risque évolutif vers la leucémie aiguë et un pronostic très variable.

Leur prise en charge repose sur une compréhension fine des mécanismes pathogéniques, une stratification rigoureuse du risque, et une approche thérapeutique individualisée, adaptée à l'âge, à l'état général du patient, ainsi qu'au profil cytogénétique et moléculaire.

À travers notre étude, nous avons pu mettre en évidence la diversité des tableaux cliniques et biologiques des SMD, la fréquence des anomalies cytogénétiques, l'intérêt du score IPSS-R dans l'évaluation pronostique, ainsi que la réalité des complications infectieuses, hémorragiques ou évolutives vers une leucémie aiguë. Les mutations moléculaires à haut risque identifiées chez certains patients illustrent le rôle désormais incontournable de la biologie moléculaire dans la compréhension et la prise en charge des SMD.

Le traitement, allant du simple support transfusionnel aux agents hypométhylants, en passant par les chélateurs de fer et, chez certains patients sélectionnés, la greffe allogénique de cellules souches, reste guidé par l'évaluation précise du risque et les objectifs thérapeutiques (amélioration de la qualité de vie, ralentissement de la progression, ou guérison).

Malgré les avancées diagnostiques et thérapeutiques notables de ces dernières années, les SMD demeurent un défi clinique important, en particulier dans les formes de haut risque ou évolutives.

L'espoir repose aujourd'hui sur les nouvelles approches thérapeutiques ciblées, l'immunothérapie, ainsi que sur une meilleure intégration de la médecine personnalisée.

La prise en charge optimale des SMD ne peut être que multidisciplinaire, centrée sur le patient, et soutenue par une recherche clinique active.



RESUMES



Résumé

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies clonales acquises, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, des cytopénies périphériques, une dysplasie médullaire et un risque variable de transformation en leucémie aiguë myéloblastique (LAM).

Dans cette étude rétrospective menée au service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, nous avons analysé les données de 21 patients diagnostiqués et suivis pour SMD entre avril 2022 et avril 2025. Les patients inclus étaient âgés de plus de 20 ans, avec un diagnostic confirmé de SMD primaire ou secondaire, en cours de suivi ou nouvellement diagnostiqués. Les dossiers incomplets ont été exclus.

L'âge moyen de la population était de 66 ans, avec une légère prédominance masculine (sex-ratio H/F de 1,09). Les principales circonstances de découverte étaient un syndrome anémique (85,7 %), une altération de l'état général (66,6 %) et des syndromes infectieux ou hémorragiques. L'anémie était la cytopénie la plus fréquente (85,7 %), suivie de la thrombopénie (52,4 %) et de la leucopénie (38 %).

Le myélogramme a permis le diagnostic dans la majorité des cas (76,2 %), tandis que chez 23,8 %, une ponction aspiration au cours d'une biopsie ostéo-médullaire a été nécessaire. Les dysplasies médullaires touchaient une ou plusieurs lignées, avec une atteinte quasi constante de la lignée érythroblastique (100 %), puis des lignées granulocytaire (90,5 %) et mégacaryocytaire (85,7 %). Les biopsies ostéo-médullaires réalisées chez 5 patients étaient toutes hypercellulaires, sans fibrose médullaire.

L'analyse cytogénétique a été réalisée chez 100 % des patients, avec des anomalies chromosomiques retrouvées chez 4 malades (19 %), incluant notamment une délétion 5q, une délétion 20q et un caryotype complexe. De plus, deux patients présentaient des profils moléculaires à haut risque avec des mutations multiples impliquant ASXL1, RUNX1, TET2, EZH2 et SRSF2, associées à une instabilité clonale et un pronostic défavorable.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge a été adaptée au score pronostique IPSS-R. Elle a reposé principalement sur un traitement de support (transfusions, antibiothérapie, facteurs de croissance) pour les formes à bas risque. Pour les formes intermédiaires ou à haut risque, les patients ont bénéficié d'agents hypométhylants comme l'azacitidine, indiquée pour retarder la progression vers la LAM. L'indication à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pas été réalisée dans notre série.

Cette étude met en évidence l'hétérogénéité clinique et biologique des SMD ainsi que l'importance d'une évaluation intégrée morphologique, cytogénétique et moléculaire pour une meilleure classification et une prise en charge adaptée. Le score IPSS-R, utilisé pour la stratification pronostique, reste un outil incontournable dans l'orientation thérapeutique. La disponibilité des examens cytogénétiques et moléculaires dans notre centre a constitué un atout majeur pour l'évaluation pronostique des patients.

Abstract

Myelodysplastic syndromes (MDS) are acquired clonal hematologic disorders characterized by ineffective hematopoiesis, peripheral cytopenias, bone marrow dysplasia, and a variable risk of progression to acute myeloid leukemia (AML).

In this retrospective study conducted at the Hematology Department of Avicenne Military Hospital in Marrakech, we analyzed data from 21 patients diagnosed and followed for MDS between April 2022 and April 2025. The study included patients over 20 years old with a confirmed diagnosis of primary or secondary MDS, either newly diagnosed or under follow-up. Incomplete or unusable medical records were excluded.

The mean age of the patients was 66 years, with a slight male predominance (male-to-female ratio: 1.09). The most frequent presenting symptoms were anemia (85.7%), general health deterioration (66.6%), infections, and bleeding episodes. Anemia was the most common cytopenia (85.7%), followed by thrombocytopenia (52.4%) and leukopenia (38%).

Bone marrow aspiration allowed diagnosis in 76.2% of cases, while in 23.8%, aspiration performed during bone marrow biopsy was necessary. Morphological dysplasia affected one or more cell lines in all patients: erythroid lineage (100%), granulocytic (90.5%), and megakaryocytic (85.7%). All five bone marrow biopsies showed hypercellularity without fibrosis.

Cytogenetic analysis was performed in all patients (100%). Chromosomal abnormalities were found in four cases (19%), including del(5q), del(20q), a simple tetraploid clone, and one complex karyotype. Additionally, two patients had high-risk molecular profiles with multiple mutations involving ASXL1, RUNX1, TET2, EZH2, and SRSF2, reflecting significant clonal instability and a poor prognosis.

Therapeutic strategies were adapted according to the IPSS-R prognostic score. Management of low-risk MDS relied primarily on supportive care (transfusions, antibiotics, growth factors). For intermediate- and high-risk cases, hypomethylating agents such as azacitidine were

used to delay progression to AML. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was not performed in this cohort.

This study highlights the clinical and biological heterogeneity of MDS and the importance of integrated morphological, cytogenetic, and molecular assessment for accurate classification and tailored treatment. The IPSS-R scoring system remains a key tool for prognostic evaluation and therapeutic decision-making. The availability of cytogenetic and molecular testing in our center has been a major asset for assessing patient prognosis.

ملخص

تُعدُّ المتلازمات النخاعية المختلطة (SMD) أمراضًا دموية تكاثرية خبيثة مكتسبة وناجمة عن خلل كلوني يصيب الخلايا الجذعية، وتتميز بفشل النخاع العظمي، ووجود خلل خلوي في سلاسل الدم، مع خطر متفاوت للتطور نحو اللوكيميا النخاعية الحادة.

أجرينا دراسة استيعادية بقسم أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش، شملت 21 مريضاً تم تشخيصهم بمتلازمة نخاعية مختلطة أو متابعتهم خلال الفترة من أبريل 2022 إلى أبريل 2025. تم اختيار المرضى الذين تجاوزت أعمارهم 20 سنة، وكان لديهم تشخيص مؤكد لـ SMD أولي أو ثانوي. تم استبعاد الملفات غير المكتملة أو غير القابلة للاستغلال.

كان متوسط أعمار المرضى 66 سنة، مع سيادة بسيطة للذكور بنسبة 52.4%. أكثر الأعراض التي كشفت بها المرض كانت فقر الدم (85.7%)، تدهور الحالة العامة، العدوى، والنزيف. أكثر اضطرابات الدم شيوعاً كانت فقر الدم، يليه نقص الصفيحات (52.4%) ونقص الكريات البيضاء (38%).

تم إجراء بزل نخاع العظم لجميع المرضى، وكان كافياً لتأكيد التشخيص في 76.2% من الحالات، بينما تطلب الأمر اللجوء إلى خزعة نخاع العظم في 23.8%. أظهرت جميع الحالات وجود خلل خلوي في سلالة واحدة أو أكثر: السلسلة الحمراء (100%)، المحببة (90.5%)، والصفحية (85.7%). جميع الخزعات كانت مفرطة الخلية ولم تُظهر وجود تليف.

أجريت الدراسة الخلوية الوراثية (الكاربوتيب) لجميع المرضى (100%). وكانت غير طبيعية في 4 حالات (19%)، وتمثلت في حذف q5، حذف q20، تيرابلودية بسيطة، وكاربوتيب معقد. كما أُجري تحليل الطفرات الجزيئية في حالتين أظهرتا طفرات متعددة ASXL1، RUNX1، EZH2، TET2، SRSF2 ما يدل على خلل استنساخي عالي ومأل سيئ.

أما من الناحية العلاجية، فقد تم تكيف التدخلات حسب درجة الخطورة حسب تصنيف IPSS-R فبالنسبة للحالات منخفضة الخطورة، اقتصر العلاج على الدعم العرضي كعمليات نقل الدم، المضادات الحيوية، وعوامل النمو.

بينما استُخدمت العوامل المهيكلية للحمض النووي (مثل الأzasيتيدين) لدى المرضى متوسطين وعاليي الخطورة بهدف تأخير تطوّر المرض نحو اللوكيميا. لم يتم إجراء زرع نخاع عظمي لأي من المرضى.

تُبرز هذه الدراسة الطيف الواسع لتظاهرات SMD السريرية والبيولوجية، وأهمية التشخيص المتكامل القائم على التقييم الخلوي والوراثي لتوجيه العلاج وتقدير المآل. كما يُعدّ تصنيف IPSS-R أداة جوهرية في التقييم العلاجي، ويساعد على تكييف القرار الطبي وفق خصوصيات كل مريض. ويُعدّ توفير الفحوص الوراثية والجزيئية في مركزنا من نقاط القوة الكبرى في تقييم الإنذار.



ANNEXES



Annexe :

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

Nom :

Prénom :

Sexe : F M

Age : ans

Profession :

Origine : rural urbain

Couverture sociale :

Statut matrimonial :

Numéro de téléphone :

ANTECEDANTS :

MEDICAUX :

Chimiothérapie antérieure : OUI NON

Irradiation : OUI NON

Si OUI

Seule : OUI NON Associée à la chimiothérapie : OUI NON

EXPOSITION AUX TOXIQUES :

Insecticides : OUI NON

Benzène : OUI NON

Dérivés de pétroles : OUI NON

MALADIE AUTO IMMUNES :

OUI NON SI OUI TYPE :

AUTRES ANTECEDANTS :

.....

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

SIGNES GENERAUX :

Fièvre : OUI NON

Asthénie : OUI NON

AEG : OUI NON

Syndrome anémique : OUI NON

Syndrome hémorragique : OUI NON

Syndrome infectieux : OUI NON

Manifestations auto immunes :

ADP : OUI NON

SMG : OUI NON

Autres signes :

BIOLOGIE :

Hémogramme :

NFS :

Hb=..... VGM =..... CCMH=

GB= PNN=..... Lymphocytes=

Monocyte=..... PLQ= Taux des réticulocytes=

Frottis sanguin :

Anomalies GR : OUI NON

Anomalies PNN : OUI NON

Anomalies des Plaquettes : OUI NON

% des blastes :

Myélogramme :

Répartition cellulaire	Pourcentage (%)	Valeurs normales
Lignée érythroblastique		
• Proérythroblastes		
• Erythroblastes basophiles		
• Erythroblastes polychromatophiles		
• Erythroblastes acidophiles		
Lignée granulocytaire		
• Myéloblastes		
• Promyélocytes		
• Myélocytes		
• Métamyélocytes		
• Granulocytes neutrophiles		
• Granulocytes éosinophiles		
• Granulocytes basophiles		
Monocytes		
Lignée lymphoïde		
• Lymphocytes		
• Plasmocytes		
• Lymphoblastes		
Cellules anormales (non hématopoïétiques, Métastatiques)		

CONCLUSION :

BIOPSIE DE MOELLE OSSEUSE :

Pratiquée : OUI NON

Cellularité : Hypocellulaire normocellulaire Hypercellulaire

Fibrose médullaire : Absente Fibrose réticulinique Fibrose collagèneuse

CARYOTYPE :

Résultats :

Très bon : -Y, del (11q)

Bon : Caryotype normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doubles anomalies incluant del (5q)

Intermédiaire : Del (7q), +8, i(17q), +19 Autre anomalie isolée dans un clone indépendant toute autre anomalie double

Mauvais : -7, inv. (3)/ t (3q)/ del (3q) Doubles anomalies incluant -7/ del (7q) Caryotype complexe avec 3 anomalies caryotype complexe (≥ 3 anomalies) et anomalies du 7

Très mauvais : Caryotype complexe avec > 3 anomalies

AUTRES :

LDH = Ferritinémie =

Folate = Vit B12 =

COMPLICATIONS :

OUI NON

Si OUI :

Hémorragique : OUI NON

Infectieuse : OUI NON

Transformation aigue (leucémie myéloblastique) : OUI NON

Autres complications :

Score pronostic :

Score pronostic IPSS révisé (IPSS-R) :

Variable	0	0,5	1	1,5	2	3	4
Groupe Pronostique cytogénétique	Très bon	-	Bon	-	Intermédiaire	Mauvais	Très mauvais
Blastes Médullaires (%)	$2 \geq$	-	$> 2-5 <$	-	5-10	> 10	-

Hémoglobine (g/dl)	≥ 10	-	≥ 8-10 <	< 8	-	-	-
Plaquettes (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	≥ 50-100 <	< 50	-	-	-	-
Neutrophiles (x 10 ⁹ /L)	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

CARYOTYPE :

Très bon : -Y, del (11q).

Bon : Caryotype normal, del (5q), del (12p), del (20q), Doubles anomalies incluant del (5q).

Intermédiaire : Del (7q), +8, i(17q), +19 Autre anomalie isolée dans un clone indépendant toute autre anomalie double.

Mauvais : -7, inv. (3)/ t (3q)/ del (3q) Doubles anomalies incluant -7/del (7q) Caryotype complexe avec 3 anomalies caryotype complexe (≥ 3 anomalies) et anomalies du 7

Très mauvais : Caryotype complexe avec > 3 anomalies.

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

Traitement :

Traitement symptomatique :

Transfusion :

CG : OUI NON

CP : OUI NON

Fréquence des transfusions : /mois

Agent stimulant :

Type : Aranesp Recormon

Chélateur de fer :

Type :

G-CSF :

Type :

Dose :

Traitement spécifique :

Agent déméthylant (Azacitidine) :

Début de TTT :

Durée de la cure :

Chimiothérapie : OUI NON

Si OUI, Type :

Greffe des cellules souches hématopoïétiques : OUI NON

Complications du traitement : OUI NON

Si OUI, Type :

Hémochromatose : OUI NON

Accidents transfusionnels : OUI NON

Réponse au Traitement :

Qualité de la réponse :

Réponse complète

Réponse partielle

Echec

Délais de réponse :

Réponse complète

Réponse partielle

Suivi :

Toujours suivi : OUI NON

Rythme consultations : par mois

Bilan de surveillance NFS :

Hb : VGM : CCMH :

GB : PNN : PLQ :

Perdu de vu : OUI NON

DECES : OUI NON

Si oui, la cause de décès :



BIBLIOGRAPHIE



1. Duchmann M, Fenaux P, Cluzeau T.

Prise en charge des myélodysplasies. Bull Cancer (Paris). nov 2015;102(11):946-57.

2. Beyne-Rauzy O, Laurent G, Adoue D.

Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Presse Médicale. mars 2007;36(3):481-91.

3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al.

The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 30 juill 2009;114(5):937-51.

4. Čermák J, Vitek A, Michalová K.

Combined stratification of refractory anemia according to both WHO and IPSS criteria has a prognostic impact and improves identification of patients who may benefit from stem cell transplantation. Leuk Res. juin 2004;28(6):551-7.

5. Barzi A, Sekeres MA.

Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med. janv 2010;77(1):37-44.

6. Krause H, Manz MG, Gerber B.

Syndrome myélodysplasique: physiopathologie, diagnostic et traitement. Forum Méd Suisse 3 juill 2013

7. F. Dreyfus.

Syndromes myélodysplasiques | L'hématologie du sujet âgé, Service d'hématologie, hôpital Cochin, 27, rue dufaubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

8. Stone RM.

How I treat patients with myelodysplastic syndromes. Blood. 18 juin 2009;113(25):6296-303.

9. Hasserjian RP, Germing U, Malcovati L.

Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. Blood. 28 déc 2023;142(26):2247-57.

10. Perera : FP.

Environment and Cancer: Who Are Susceptible? Science. 7 nov 1997;278(5340):1068-73.

11. Verma M, Davidsohn MP, Sahu S, Pradhan K, Dehghani SS, Jasra S, et al.

Environmental Pollution Is Associated with Higher Risk MDS in a Diverse Urban Cohort and Triggers Inflammation in a Murine Models. Blood. 5 nov 2024.

12. Fontenay M, Kosmider O, Frisan E, Ettou S, Lacombe C.

Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. Rev Francoph Lab. 1 juin 2009;2009(413):31-7.

13.Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, Mijovic A, Devereux S, Pagliuca A.

The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS. *Blood*. 1 déc 2000;96(12):3932-8.

14.Droin N, Cathelin S, Jacquelin A, Guéry L, Garrido C, Fontenay M, et al.

A role for caspases in the differentiation of erythroid cells and macrophages. *Biochimie*. 1 févr 2008;90(2):416-22.

15.Bouscary D, De Vos J, Guesnu M, Jondeau K, Viguier F, Melle J, et al.

Fas/Apo-1(CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. juin 1997;11(6):839-45.

16.Fenaux P, Ades L.

Traitement des syndromes myélodysplasiques. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2009;2009(413):77-85.

17.Bhadra K.

A Mini Review on Molecules Inducing Caspase-Independent Cell Death: A New Route to Cancer Therapy. *Molecules*. janv 2022;27(19):6401.

18.Cazzola M, Malcovati L.

Genome sequencing in the management of myelodysplastic syndromes and related disorders. *Haematologica*. 2025;110(2):312-29.

19.Odenike O, Anastasi J, Le Beau MM.

Myelodysplastic Syndromes. *Clin Lab Med*. déc 2011;31(4):763-84.

20.Wanquet A, Berthon C, Sebert M, Roux C, Kulasekararaj A, Micol JB, et al.

Azacitidine Treatment For Patients With Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia Harboring Chromosome 3q Abnormalities. *Blood*. 15 nov 2013;122(21):1512.

21.Sandoval H, Thiagarajan P, Dasgupta SK, Schumacher A, Prchal JT, Chen M, et al.

Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells. *Nature*. juill 2008;454(7201):232-5.

22.Short B, Klionsky D.

A full plate for autophagy. *J Cell Biol*. 5 avr 2010;189(1):8-9.

23.Gaballa MR, Besa EC.

Myelodysplastic syndromes with 5q deletion: pathophysiology and role of lenalidomide. *Ann Hematol*. mai 2014;93(5):723-33.

24.Lynch OF, Calvi LM.

Immune Dysfunction, Cytokine Disruption, and Stromal Changes in Myelodysplastic Syndrome: A Review. *Cells*. 8 févr 2022;11(3):580.

25.Sallman DA, List A.

The central role of inflammatory signaling in the pathogenesis of myelodysplastic syndromes. *Blood*. 7 mars 2019;133(10):1039-48.

26.Banerjee T, Calvi LM, Becker MW, Liesveld JL.

Flaming and fanning: The Spectrum of inflammatory influences in myelodysplastic syndromes. *Blood Rev*. juill 2019;36:57-69.

27.Trowbridge JJ, Starczynowski DT.

Innate immune pathways and inflammation in hematopoietic aging, clonal hematopoiesis, and MDS. *J Exp Med*. 15 juin 2021;218(7):e20201544.

28.Muto T, Walker CS, Choi K, Hueneman K, Smith MA, Gul Z, et al.

Adaptive response to inflammation contributes to sustained myelopoiesis and confers a competitive advantage in myelodysplastic syndrome HSCs. *Nat Immunol*. mai 2020;21(5):535-45.

29.Méndez-Ferrer S, Bonnet D, Steensma DP, Hasserjian RP, Ghobrial IM, Gribben JG, et al.

Bone marrow niches in haematological malignancies. *Nat Rev Cancer*. mai 2020;20(5):285-98.

30.Zheng L, Zhang L, Guo Y, Xu X, Liu Z, Yan Z, et al.

The immunological role of mesenchymal stromal cells in patients with myelodysplastic syndrome. *Front Immunol* 7 déc 2022

31.Sekeres MA, Taylor J.

Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA*. 6 sept 2022;328(9):872-80.

32.Wang C, and Sallman DA.

Therapeutic approaches for the management of higher risk myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 23 févr 2023;64(3):511-24.

33.Roux C, Roulin L.

Myelodysplastic syndromes: epidemiology, diagnosis and treatment. *Hématologie*. juill 2016;22(4):288-96.

34.Farquhar MJ, Bowen DT.

Oxidative Stress and the Myelodysplastic Syndromes. *Int J Hematol*. 1 mai 2003;77(4):342-50.

35.Rassool FV, Gaymes TJ, Omidvar N, Brady N, Beurlet S, Pla M, et al.

Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Error-Prone Repair: A Model for Genomic Instability with Progression in Myeloid Leukemia? *Cancer Res*. 17 sept 2007;67(18):8762-71.

36.Davis RE, Greenberg PL.

Expression de Bcl-2 par les précurseurs myéloïdes dans les syndromes myélodysplasiques : relation avec la progression de la maladie 1. *Leuk Res.* 1 sept 1998;22(9):767-77.

37.Mihara K, Takihara Y, Kimura A.

Genetic and epigenetic alterations in myelodysplastic syndrome. *Cytogenet Genome Res.* 22 nov 2007;118(2-4):297-303.

38.Esteller M.

Profiling aberrant DNA methylation in hematologic neoplasms: a view from the tip of the iceberg. *Clin Immunol.* 1 oct 2003;109(1):80-8.

39.Itzykson R, Gardin C, Fenaux P.

Meeting report: myelodysplastic syndromes at ASH 2007. *Leukemia.* mai 2008;22(5):893-7.

40.Harada H, Harada Y, Tanaka H, Kimura A, Inaba T.

Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia. *Blood.* 15 janv 2003;101(2):673-80.

41.Buijs A, Poddighe P, van Wijk R, van Solinge W, Borst E, Verdonck L, et al.

A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies. *Blood.* 1 nov 2001;98(9):2856-8.

42.Powers MP, Nishino H, Luo Y, Raza A, Vanguri A, Rice L, et al.

Polymorphisms in TGF β and TNF α Are Associated With the Myelodysplastic Syndrome Phenotype. *Arch Pathol Lab Med.* 1 déc 2007;131(12):1789-93.

43.Zhou L, Nguyen AN, Sohal D, Ying Ma J, Pahanish P, Gundabolu K, et al.

Inhibition of the TGF- β receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. *Blood.* 15 oct 2008;112(8):3434-43.

44.Wölfler A, Erkeland SJ, Bodner C, Valkhof M, Renner W, Leitner C, et al.

A functional single-nucleotide polymorphism of the G-CSF receptor gene predisposes individuals to high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood.* 1 mai 2005;105(9):3731-6.

45.Mohamedali A, Gäken J, Twine NA, Ingram W, Westwood N, Lea NC, et al.

Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1 nov 2007;110(9):3365-73.

46.Leone G, Pagano L, Ben-Yehuda D, Voso MT.

Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica.* 1 oct 2007;92(10):1389-98.

47.Roux C, Roulin L.

Myelodysplastic syndroms: epidemiology, diagnosis and treatment. *Hématologie*. juill 2016;22(4):288-96.

48.Adès L, Itzykson R, Fenaux P.

Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*. 28 juin 2014;383(9936):2239-52.

49.Kontro S, Raitanen J, Porkka K, Auvinen A.

Incidence of myelodysplastic syndromes in Finland 1997–2016. *Leuk Res*. mai 2022;116:106839.

50.Frederiksen H, Farkas DK, Christiansen CF, Hasselbalch HC, Sørensen HT.

Chronic myeloproliferative neoplasms and subsequent cancer risk: a Danish population-based cohort study. *Blood*. 15 déc 2011;118(25):6515-20.

51.Martín-Rojas RM, Cayuela L, Martín-Domínguez F, Cayuela A.

Unveiling sex-based geographical disparities in myelodysplastic syndrome mortality trends in Spain (1999–2022). *Clin Transl Oncol*. 1 oct 2024;26(10):2693-700.

52.Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al.

No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1 janv 2004;89(8):905-10.

53.Troussard X, Malet M, Duchenet V, Mouchel D, Chéze S, Collignon A.

Épidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs (SMD/SMP): Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2009;2009(413):25-9.

54.Zhou X, Friedlander S, Kupperman E, Sedarati F, Kuroda S, Hua Z, et al.

Asia-inclusive global development of pevonedistat: Clinical pharmacology and translational research enabling a phase 3 multiregional clinical trial. *Clin Transl Sci*. mai 2021;14(3):1069-81.

55.Rotter LK, Shimony S, Ling K, Chen E, Shallis RM, Zeidan AM, et al.

Epidemiology and Pathogenesis of Myelodysplastic Syndrome. *Cancer J*. juin 2023;29(3):111.

56.Gou X, Chen Z, Shangguan Y.

Global, regional, and national burden of myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms, 1990–2021: an analysis from the global burden of disease study 2021. *Front Oncol*. 18 mars 2025;15:1559382.

57.Nguyen PL.

The Myelodysplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1 août 2009;23(4):675-91.

58. Foran JM, Shammo JM.

Clinical Presentation, Diagnosis, and Prognosis of Myelodysplastic Syndromes. *Am J Med.* 1 juill 2012;125(7):S6-13.

59. Sekeres MA, Taylor J.

Diagnosis and Treatment of Myelodysplastic Syndromes: A Review. *JAMA.* 6 sept 2022;328(9):872-80.

60. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC.

Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 15 oct 2004;104(8):2263-8.

61. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al.

International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 15 mars 1997;89(6):2079-88.

62. Fain O, Braun T, Stirnemann J, Fenaux P.

Systemic and autoimmune manifestations in myelodysplastic syndromes. *Rev Med Interne.* 1 sept 2011;32(9):552-9.

63. Cheffai A, Kechida M.

Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Reumatologia.* 7 mars 2024;62(1):52-7.

64. Fozza C, Murtas A, Caocci G, La Nasa G.

Autoimmune disorders associated with myelodysplastic syndromes: clinical, prognostic and therapeutic implications. *Leuk Res.* juin 2022;117:106856.

65. Grolleau C, Battistella M, Zakine E, Poisot T, Cordoliani F, Mahevas T, et al.

Inflammatory Signatures in VEXAS Syndrome, Myelodysplasia Cutis, and Sweet Syndrome. *JAMA Dermatol.* 1 mai 2025;161(5):538-43.

66. Hamidou MA, Boumalassa A, Larroche C, Kouri DE, Blétry O, Grolleau JY.

Systemic medium-sized vessel vasculitis associated with chronic myelomonocytic leukemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1 oct 2001;31(2):119-26.

67. Xue Y, Han Y, Li T, Chen S, Zhang J, Pan J, et al.

Pulmonary Alveolar Proteinosis as a Terminal Complication in a Case of Myelodysplastic Syndrome with idic(20q-). *Acta Haematol.* 2010;123(1):55-8.

68. Novaretti MC, Soplete CR, Velloso ER, Rosa MF, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DA.

Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. *Acta Haematol.* 2001;105(1):1-6.

69. Marisavljević D, Kraguljac N, Rolović Z.

Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Med Oncol.* 1 sept 2006;23(3):385-91.

70. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG.

Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis.* févr 2006;65(2):144-8.

71. Lin JT, Wang WS, Yen CC, Chiou TJ, Liu JH, Hsiao LT, et al.

Myelodysplastic syndrome complicated by autoimmune hemolytic anemia: remission of refractory anemia following mycophenolate mofetil. *Ann Hematol.* déc 2002;81(12):723-6.

72. Fenaux P, Ades L, Fontenay M, Raynaud S, Eclache V, Rose C, et al.

French consensus on myelodysplastic syndromes (MDS), and chronic myelomonocytic leukemia: Diagnosis, classification and treatment: 2015 update by the Groupe francophone des myélodysplasies (GFM). *Hematologie.* 1 janv 2015;21(1):28-59.

73. Beyne-Rauzy O.

Les syndromes myélodysplasiques. *La Revue de médecine interne (Paris).* 2012

74. Zandecki M, Ugo V, Genvieve F, Luque Paz D

Dysmyélopoïèse et sa quantification au cours des syndromes myélodysplasiques, HEMATOCELL, CHU Angers, Université d'Angers

75. Lours C, Cottin L, Wiber M, Andrieu V, Baccini V, Baseggio L, et al.

Perls' Stain Guidelines from the French-Speaking Cellular Hematology Group (GFHC). *Diagnosics.* juill 2022;12(7):1698.

76. Zerbini MCN, Soares FA, Velloso EDRP, Chauffaille M de LLF, Paes RP.

World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edition, 2008: main changes introduced compared to the 3rd edition, 2001. *Rev Assoc Med Bras.* Feb 2011;57:6-73.

77. Juneja SK, Imbert M, Jouault H, Scoazec JY, Sigaux F, Sultan C.

Haematological features of primary myelodysplastic syndromes (PMDS) at initial presentation: a study of 118 cases. *J Clin Pathol.* 1 oct 1983;36(10):1129-35.

78. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, Bain BJ, Baumann I, Brunning R, 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.* 1 nov 2008;93(11):1712-7.

79.Feng G, Gale RP, Cui W, Cai W, Huang G, Xu Z, et al.

A systematic classification of megakaryocytic dysplasia and its impact on prognosis for patients with myelodysplastic syndromes. *Exp Hematol Oncol.* 27 avr 2016;5(1):12.

80.Diebold J, Le Tourneau A, Jo Molina T, Rio B, Audouin J.

La biopsie médullaire dans les syndromes myélodysplasiques. *Rev Francoph Lab.* 1 janv 2011;2011(428):65-72.

81.Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al.

Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* févr 2008;22(2):313-22.

82.Horny HP, Sotlar K, Valent P.

Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 1 déc 2007;31(12):1609-16.

83.Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 mai 2016;127(20):2391-405.

84.Qing X, Cai J, Rock A.

Myelodysplastic syndrome in a 30-year-old man with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a diagnostic challenge. *Autopsy Case Rep.* 23 avr 2021;11:e2021274.

85.Manoela M, Marcia T, Sara T, Fernando F, Carmen S.

Clinical features and chromosomal abnormality in Myelodysplastic Syndrome of the Refractory Anaemia Subtype, *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2004;26(3):231-232

86.Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al.

New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived From an International Database Merge. *J Clin Oncol.* 10 mars 2012;30(8):820-9.

87.Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al.

Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid.* 28 juin 2022;1(7):EVIDoA2200008.

88.Porwit A, Rajab A.

Flow cytometry immunophenotyping in integrated diagnostics of patients with newly diagnosed cytopenia: one tube 10-color 14-antibody screening panel and 3-tube extensive panel for detection of MDS-related features. *Int J Lab Hematol.* 2015;37(S1):133-43.

89.Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al.

Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* févr 2014;28(2):241-7.

90.Andrieu V, Bénet B.

Classification des syndromes myélodysplasiques. Rev Francoph Lab. 1 juin 2009;2009(413):49-57.

91.Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, et al.

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

92.Organization WH.

Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC; 2001. 360 p.

93.GHARIANI I, BRAHAM N, HASSINE M, KORTAS M.

La classification des syndromes myélodysplasiques. Classif Syndr Myélodysplasiques. 2013;71(2):139-44.

94.Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 19 mai 2016;127(20):2391-405.

95.Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. juill 2022;36(7):1703-19.

96.Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al.

International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 15 sept 2022;140(11):1200-28.

97.Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al.

Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 10 août 2007;25(23):3503-10.

98.Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al.

Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 20 sept 2012;120(12):2454-65.

99.Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al.

Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid. 28 juin 2022;1(7):EVIDoa2200008.

100.Lee WH, Tsai MT, Tsai CH, Tien FM, Lo MY, Tseng MH, et al.

Validation of the molecular international prognostic scoring system in patients with myelodysplastic syndromes defined by international consensus classification. Blood Cancer J. 9 août 2023;13(1):120.

- 101. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al.**
Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1 déc 2000;96(12):3671-4.
- 102. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al.**
Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 15 juill 2006;108(2):419-25.
- 103. Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT.**
Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang*. 2009;97(3):185-97.
- 104. Park S, Grabar S, Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Picard F, Bardet V, et al.**
Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood*. 15 janv 2008;111(2):574-82.
- 105. Merz AMA, Platzbecker U.**
Treatment of lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2025;110(2):330-8.
- 106. Molica M, Rossi M.**
Luspatercept in low-risk myelodysplastic syndromes: a paradigm shift in treatment strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2 avr 2024
- 107. Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, et al.**
Safety and Efficacy of Romiplostim in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome and Thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 20 janv 2010;28(3):437-44.
- 108. Aziz N, Nabi W, Umer HM, Khan F, Habib H, Musheer A, et al.**
Impact of Thrombopoietin Receptor Agonists on Platelet Transfusion Requirements in Myelodysplastic Syndromes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 30 juill 2025
- 109. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al.**
Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. *N Engl J Med*. 5 oct 2006;355(14):1456-65.
- 110. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al.**
Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 1 mars 2009;10(3):223-32.
- 111. Bazinet A, Darbaniyan F, Jabbour E, Montalban-Bravo G, Ohanian M, Chien K, et al.**
Azacitidine plus venetoclax in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or chronic myelomonocytic leukaemia: phase 1 results of a single-centre, dose-escalation, dose-expansion, phase 1-2 study. *Lancet Haematol*. oct 2022;9(10):e756-65.

112. Giralt SA, Horowitz M, Weisdorf D, Cutler C.

Review of Stem-Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndromes in Older Patients in the Context of the Decision Memo for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome Emanating From the Centers for Medicare and Medicaid Services. *J Clin Oncol.* 10 févr 2011;29(5):566-72.

113. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U.

Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆. *Ann Oncol.* 1 févr 2021;32(2):142-56.

114. Bouali F, Berrah A, Si Ahmed-Bouali D, Harrieche F, Benhalima M, Hamladji RM, et al.

Manifestations immunes associées aux syndromes myélodysplasiques. Étude prospective de 40 patients. *Rev Médecine Interne.* 1 oct 2005;26(10):777-83.

115. Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Misumi M, Kuendgen A, Knipp S, et al.

Difference in clinical features between Japanese and German patients with refractory anemia in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 15 oct 2005;106(8):2633-40.

116. Maaroufi HE, Ababou M, Hammani A, Ahchouch S, Jennane S, Mahtat M, et al.

Prise en charge des syndromes myélodysplasiques au Maroc à propos d'une étude mono-centrique. *Pan Afr Med J.* 2 déc 2020

117. Navarro I, Ruiz MA, Cabello A, Collado R, Ferrer R, Hueso J, et al.

Classification and scoring systems in myelodysplastic syndromes: a retrospective analysis of 311 patients. *Leuk Res.* août 2006;30(8):971-7.

118. Visser O, Trama A, Maynadié M, Stiller C, Marcos-Gragera R, De Angelis R, et al.

Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2012;48(17):3257-66.

119. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST.

Myelodysplastic syndromes: incidence and survival in the United States. *Cancer.* 15 avr 2007;109(8):1536-42.

120. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.

Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2004;43(5):626-32.

121. Fenaux G, Ades L, Fontenay M, Raynaud S, Eclache V, Rose C, et al.

French consensus on myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia: diagnostic, classification and treatment 2015 update by the Myelodysplasia French Group. *Hématologie.* 1 janv 2015;21(1):28-45.

122. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, et al.

World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves

- the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2007;137(3):193-205.
- 123. Breccia M, Mancini M, Nanni M, D'Elia GM, Carmosino I, Latagliata R, et al.**
Clinical features of prognostic significance in myelodysplastic patients with normal karyotype at high risk of transformation. *Leuk Res.* 1 janv 2005;29(1):33-9.
- 124. Pautas E, Gaillard M, Chambon-Pautas C, Siguret V, Andreux JP, Gaussem P.**
Myelodysplastic syndromes. Diagnosis and care in patients over 70 years of age. *Presse Medicale Paris Fr.* 1 oct 1999;28(32):1771-8.
- 125. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, 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.* 15 déc 2007;110(13):4385-95.
- 126. Hou HA, Tsai CH, Lin CC, Chou WC, Kuo YY, Liu CY, et al.**
Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. *Blood Cancer J.* 4 avr 2018;8(4):39.
- 127. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al.**
Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 30 juin 2011;364(26):2496-506.
- 128. Huber S, Haferlach T, Hutter S, Hoermann G, Kern W, Haferlach C.**
Relevance of blast counts for genetic subclassification in MDS. *Leukemia.* janv 2025;39(1):271-3.
- 129. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, del Cañizo C, et al.**
Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood.* 24 oct 2013;122(17):2943-64.
- 130. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, Hasserjian RP, Arango Ossa JE, Nannya Y, et al.**
Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evid.* 28 juin 2022;1(7):EVIDoA2200008.
- 131. Baer C, Huber S, Hutter S, Meggendorfer M, Nadarajah N, Walter W, et al.**
Risk prediction in MDS: independent validation of the IPSS-M—ready for routine? *Leukemia.* avr 2023;37(4):938-41.
- 132. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al.**
New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived From an International Database Merge. *J Clin Oncol.* 10 mars 2012;30(8):820-9.

- 133. Kelaidi C, Stamatoullas A, Beyne-Rauzy O, Raffoux E, Quesnel B, Guerci A, et al.**
Daily practice management of myelodysplastic syndromes in France: data from 907 patients in a one-week cross-sectional study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. *Haematologica*. juin 2010;95(6):892-9.
- 134. Garcia-Manero G, Santini V, Fenaux P, Suzuki T, Sekeres MA, He J, et al.**
MDS-367 A Phase II/III Trial of Oral Azacitidine (Oral-AZA) in Patients With Low- or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 1 sept 2023;23:S364.
- 135. Houtman B, Taylor A, Marrewijk C van, Smith A, Fenaux P, Cargo C, et al.**
Infections in lower-risk myelodysplastic syndromes – prevalence and risk factors: a report from the European MDS Registry. *Haematologica* 2020
- 136. Basood M, Oster HS, Mittelman M.**
Thrombocytopenia in Patients with Myelodysplastic Syndromes: Still an Unsolved Problem. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 1 juill 2018;10(1):e2018046.
- 137. Estey E.**
Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Older Patients. *J Clin Oncol*. 10 mai 2007;25(14):1908-15.

قسم الطبيب



أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأِبَ اللهُ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ
وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَتَأْبِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسْتَخْرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَن أُؤَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ
اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 235

سنة 2025

**التدبير العلاجي لمتلازمات خلل التنسج النخاعي: تجربة
مصلحة أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري ابن
سينا بمراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **2025/10/29**
من طرف

السيدة تقوى علي

المزداة في 10 أكتوبر 1999 ببنزرت - تونس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

متلازمة خلل التنسج النخاعي – الوراثة الجزيئية – أزاسيتيدين – عوامل محفزة لتكوّن
الكريات الحمراء – الرعاية الداعمة

اللجنة

الرئيس	م. زياني	السيد
المشرف	أستاذ في الطب الباطني	السيد
الحكام	ع. الريسي	السيد
	أستاذ محاضر في أمراض الدم السريرية	السيد
	س. قدوري	السيدة
	أستاذ في الطب الباطني	السيدة
	ف.ز. لحلمي	السيدة
	أستاذة محاضرة في أمراض الدم السريرية	