

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaia



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie physico-chimique
Filière : Sciences biologiques
Spécialité Génétique fondamentale et appliqué

Réf.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

Le syndrome myélodysplasique

Présenté par :
Rabouhi Melissa & Seli Fariza

Devant le jury composé de :

Mme Debbache Nadjat
Mr Atmani Djebbar
Mr Amirouche Adel

Présidente
Encadreur
Examineur

Année universitaire : 2020/2021.

Dédicaces

Avec un cœur plein d'amour et de fierté je dédie ce modeste travail :

A mon père, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse Dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !

A l'étoile de mon ciel qui a su mettre la lumière dans mon univers, qui m'a toujours entourée d'amour, pour me soutenir et m'encourager durant toute ma vie et donner l'espoir de poursuivre ce chemin jusqu'au bout « Ma mère chérie » que dieu te protège. Merci pour t'être sacrifiée pour que ta fille grandisse et prospère. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la santé et de la vie, au bien-être de ton enfant unique. Enfin ! Merci tout simplement d'être ma mère.

A ma très chère grand-mère, mes tantes mes oncles, mes très chères cousines et cousins, aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

A Sarah et Lisa qui m'ont enfin réalisé ce que sais que le bonheur d'avoir des sœurs, moi qui n'en ai jamais eu, et ma très chère voisine Souhila, sans oublier bien sûr Mima, Wassim et Samou. Je vous dis merci d'avoir gérer mon stress, me soutenir et me conseiller et je vous souhaite bonheur, réussite et prospérité.

Enfin, j'espère du fond du cœur que tout ce petit monde, mon monde à moi, trouve ici un mot de reconnaissance, et que chacun se reconnaisse en ce qui le concerne. J'espère aussi que l'effort déployé dans le présent travail réponde aux attentes des uns et des autres.

MELISSA

Dédicaces

A mes parents

Aux deux êtres chers qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur ; qui ont fait tant de sacrifices pour mon éducation et mes études ; Qui m'ont comblé par leur soutien et leur générosité et qui continuent à m'entourer de leur ample affection. Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de ma vive reconnaissance, de mon profond amour et attachement et du grand respect que je vous dois. Que dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère sœur Thanina

Tu es ma sœur, mais également mon amie, ma confidente. Je te remercie pour ton affection et ton amour et te souhaite beaucoup de Bonheur, de réussite dans tes études.

A mon chers frères Ghilas , Kouceilla et Messoud

Acceptez ce modeste travail en témoignage de ma profonde affection et de mon amour. Votre soutien m'a toujours été d'une aide précieuse. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et mon grand attachement. Avec tous vœux de santé, de bonheur et de réussite.

A la famille,

Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

A mes amis et collègues

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

FARIZA

Remerciements

Louanges à Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, et l'énergie nécessaire à l'accomplissement de ce travail.

Nous tenons à remercier profondément notre promoteur Mr Atmani.D. d'avoir acceptée de nous encadrer dans ce travail. Nous lui sommes reconnaissants des sacrifices, des conseils, et de sa présence permanente. Sa patience et sa persistance durant ces longs mois de labeur qui nous ont permis de mener à terme notre mémoire de fin d'étude.

Nous tenons à exprimer nous remerciments au docteur Djayeh.AB pour nous avoir fait confiance lors de la réalisation de ce projet scientifique. Merci, également, pour son encadrement, ses nombreux conseils durant ces derniers mois et lors de la rédaction de ce manuscrit pour avoir mis à notre disposition toute la documentation qu'elle a glanée dans son établissement sans laquelle la réalisation du présent travail aurait été des plus difficiles.

Elle est également chaleureusement remerciée pour avoir lu et commenté la totalité du travail.

Nous ne remercierons jamais assez, l'équipe du laboratoire de Dr AB.Djayeh qui a collaborée à la réalisation de ce travail , Nous citerons, Mme Mekloufi et Mme Taherchawech pour leur conseils et leur jovialités qui nous ont permis de garder le cap dans les moments difficile

On ne manquerait pas non plus de dire un grand merci aux membres du jury qui ont accepté, d'évaluer ce mémoire à sa juste valeur, et de nous faire part de leur remarque sûrement pertinente qui contribueront, sans nul doute, au perfectionnement du présent travail.

Enfin, nous remercions tous les enseignants qui nous ont encadrés durant notre cursus, ainsi qu'au Chef de département de Biologie Physico-Chimique Melle AyouniK. et au Doyen de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Mr kati

Sommaire

| | |
|--|-----------|
| Introduction..... | 01 |
| CHAPITRE I. REVUE BIBLIOGRAPHIQUE | |
| I.1. Définition..... | 03 |
| I.2. Physiopathologie..... | 04 |
| I.2.1. La clonalité..... | 04 |
| I.2.2. La génétique moléculaire du SMD..... | 05 |
| I.2.3. L'apoptose | 11 |
| I.3. Critères du diagnostic..... | 13 |
| I.3.1. Anomalies morphologiques..... | 13 |
| I.3.1.1 La dysérythropoïèse..... | 13 |
| I.3.1.2 La Dysgranulopoïèse..... | 13 |
| I.3.1.3 La Dysmégacaryopoïèse..... | 14 |
| I.3.2 Anomalies fonctionnelles..... | 14 |
| I.4. Aspect clinique du syndrome..... | 15 |
| I.5. Aspect cytogénétique..... | 15 |
| CHAPITRE II. Partie pratique | |
| II.1. Matériels et méthodes..... | 21 |
| II.1.1. Matériels..... | 21 |
| II.1.2. Méthodes..... | 22 |
| II.2. Résultats et discussion..... | 27 |
| II.2.1. Résultats de l'hémogramme..... | 27 |
| II.2.2. Résultats du frottis sanguin..... | 29 |
| II.2.3. Résultats du myélogramme..... | 32 |
| II.2.3.1. Résultats du frottis médullaire..... | 33 |
| II.2.3.2. Résultats des biopsie ostéo-médullaire (BOM)..... | 36 |
| II.2.4. Résultats des examens biochimiques..... | 36 |
| CONCLUSION..... | 37 |
| REFERNCES BIBLIOGRAPHIQUES | 38 |

Liste des Tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau 2.1. Les méthodes adaptées pour les examens biochimique..... | 25 |
| Tableau 2.2. Les valeurs normales de l'hémogramme en fonction de sexe..... | 27 |
| Tableau 2.3. Les valeurs d'hémogramme des 5 patients atteints des SMD..... | 28 |

Liste des Figures

| | |
|---|-----------|
| Figure 1.1 : Représentation schématique de la clonalité du SMD..... | 05 |
| Figure 1.2: la voie génétique modifiée dans les SMD..... | 06 |
| Figure 1.3: La signalisation extrinsèque et intrinsèque dans la voie de mort cellulaire..... | 12 |
| Figure1.4 : Les anomalies morphologiques du SMD..... | 14 |
| Figure1.5 : Incidence et pronostic des anomalies chromosomiques courantes dans les SMD..... | 19 |
| Figure 2.1: histogramme présente les cytopénies et leur association chez patients atteints des SMD..... | 28 |
| Figure2.2: Dysérythropoïèse chez 2 cas: Frottis sanguin d'une anémie macrocytaire coloration : May-Grünewald-Giemsa Grx40..... | 30 |
| Figure 2.3: Dysérythropoïèse chez 2 cas des patients : Frottis sanguin d'une anémie normocytaire normochrome coloration : May-Grünewald-GiemsaGrx40..... | 30 |
| Figure2.4: Dysérythropoïèse dans 1 des cas: Frottis sanguin d'une anémie microcytaire hypochrome Coloration : May-Grünewald-Giemsa Grx40..... | 31 |
| Figure 2.5: Dysgranulopoïèse sur un Frottis de sang coloration : May-Grünewald Giemsa Grx100.32..... | 32 |
| Figure2.6. : Dysmégacaryopoïèse : plaquettes anormales sur un Frottis de sang coloration : May-Grünewald-GiemsaGrx100..... | 32 |
| Figure2.7: Dysérythropoïèse coloration : May-Grünewald-Giemsa sur un Frottis de moelle osseuse Grx100..... | 33 |
| Figure2.8 : Dysgranulopoïès coloration de May-Grünewald-Giemsa sur un Frottis de moelle osseuse Grx40..... | 34 |
| Figure2.9: Dysmégacaryopoïèse coloration de May-Grünewald-Giemsa sur un Frottis de moelle osseuseGrx100..... | 35 |

Liste des Abréviations

ASLX1: Additional Sex Combs 1

Bcl-2: B-cell leukemia/lymphoma 2- like proteins

Bcl-xL: Proteins antiapoptotiques

BFU-E: Burst forming unit-erythroid

Bid: BH3-Interacting Domain death agonist

Bim: Bcl-2-Interacting Mediator of cell death

CLP: Common Lymphoïd Progenitor

CMP: Common Myéloïd Progénitor

CSH: Cellule Souche Hématopoïétique

EDTA: Acide Ethylène Diamine Tétracétique

ETV6: Translocation-Ets-leukemia virus

GATA2: binding protein 2 - a transcription factor

IDH: isocitrate déshydrogénase

IRF3: Interferon Regulatory Factor 3

JAK2: Janus kinase 2

MLL: Mixed Lineage Leukemia

RUNX1: Runt-related transcription factor 1

SRSF2: Serine/Arginine-Rich Splicing Factor 2

TRAF6: tumor necrosis factor receptor-associated factor-6

TRAIL: TNF-related apoptosis inducing ligand

TP53 : Gene de mutation codant pour la protéine p53

U2AF1 : Le gène du facteur 1 auxiliaire du complexe U2

ZRSR2: Zinc finger (CCCH type), RNA-binding motif and serine/arginine rich 2 U2AF35

Introduction

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une maladie du sang et de la moelle osseuse, qui se produit lorsque la cellule souche hématopoïétique est endommagée (Krmiche, 2020). À l'état normale, l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse des os courts et plats au sein de niche spécifique (Bouchane, 2014). La formation des cellules matures présente un fort pouvoir de prolifération. Ces cellules sont les progénitures hématopoïétiques qui se sont engagées de façon irréversible dans la différenciation (Bouyzourane, 2017). L'analyse de l'expression de molécules de surface a permis de caractériser des progénitures multipotentes très précoces, capables de conduire à la fois aux progénitures communes lymphocytaires (« Common Lymphoïde Progenitor » ou CLP), et aux progénitures communes aux cellules myéloïdes (« Common Myéloïde Progenitor » ou CMP) (Bouchane, 2014).

Les cellules souches d'une personne atteinte d'un SMD sont altérées car, parfois, les cellules souches ne deviennent jamais des cellules matures (Bouchane, 2014). Ces jeunes cellules, appelées « blastes », ne peuvent pas exercer la fonction de la cellule mature sous l'effet des anomalies chromosomiques au sein de plusieurs gènes clés dans l'hématopoïèse telles que les TAL-1, RUNX1, et ML. (Bouchakor, 2017). Ces anomalies entraînent la dérégulation de ces gènes et favorisent l'émergence des cellules pré-leucémiques spécifiques à la lignée altérée. L'avènement des techniques de biologie moléculaire, associées à la cytogénétique, a permis depuis une dizaine d'années de mettre en évidence de nouvelles mutations impactant le pronostic ou bien le choix thérapeutique (Tixador, 2014). Leur diagnostic repose essentiellement sur les données de l'hémogramme et du myélogramme (Krmiche, 2020). Notre étude porte sur 05 personnes suspectées comme porteuses de syndrome myélodysplasique au niveau de laboratoire d'hématologie de Dr : AB Djaïeh afin de détailler et recueillir des données diagnostiques du SMD.

CHAPITRE I
REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Définition

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe hétérogène d'hémopathies clonales affectant les cellules souches hématopoïétiques. Par définition Le terme "syndrome" indique l'ensemble d'anomalies que l'on observe à savoir :

I.1.1 Instabilité génétique : déséquilibre génomique qui peut entraîner des modifications, chromosomique, génique et une modification épigénétique de l'ADN, associé à un risque de transformation en leucémie aiguë (KMICHE, 2020). Ceci explique la dénomination « d'état pré-leucémique » qui leur a parfois été donnée.

I.1.2. Anomalies cytologiques : Elles sont mises en évidence de 10% de cellules dysplasique dans la lignée concernée (Granulopoïèse, érythro-poïèse, Mégakaryocytopoïèse) qui suffit pour poser le diagnostic. Il s'agit essentiellement d'anomalies nucléaire et cytoplasmique des différentes cellules hématopoïétiques (ITZYKSON.R, 2013)

I.1.3. Une dysmyélopoïèse : C'est un dysfonctionnement ayant pour conséquence une production excessive de progénitures myéloïdes (JEAN, 1994),présentant des troubles de différenciation et de maturation aboutissant à des anomalies morphologiques et de fonctionnement, qui touchent, à des degrés variables, les lignées hématopoïétiques.

I.1.4. Apoptose excessive des précurseurs aboutissant à des cytopénies périphériques (hématopoïèse inefficace), Cette dysplasie médullaire entraîne l'existence, à des degrés variable et de façon diversement associée, d'une anémie, d'une leuco-neutropénie et d'une thrombopénie (KMICHE, 2020)

Ces affections touchent principalement le sujet âgé avec un ratio homme/ femme de 1,5 à 2., Généralement primitives, parfois secondaires à l'exposition à des agents toxiques tels que les alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil), le benzène, les radiations ionisantes, les inhibiteurs de topo isomérase II (étoposide, doxorubicine) et rarement dues à des prédispositions génétiques (trisomie 8,21, maladies fanconies) (JEAN, 1994)elles précèdent parfois de plusieurs mois voire de plusieurs années la survenue d'une leucémie aiguë habituellement myéloïde.

I.2. Physiopathologie

I.2.1 La clonalité : La croissance et la propagation d'un clone somatiquement muté représentent le processus physiopathologique qui conduit au SMD qui évoluent fréquemment vers la leucémie myéloïde sur une pathogénèse en plusieurs phases :

I.2.1.1 La première phase est la croissance d'un clone somatiquement muté : Une mutation pilote initiatrice se produit dans une cellule souche hématopoïétique, par mutations de l'un de ces gènes de l'épissage de l'ARN ou de la méthylation de l'ADN. Cette cellule souche myélodysplasique possède un avantage de croissance et de survie lui permettant progressivement une amplification quantitative avec différenciation, générant un clone local composé de cellules souches mutantes et de cellules progénitrices et précurseurs hématopoïétiques anormales.

I.2.1.2 La deuxième phase (hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé [CHIP]) Au sein de la même population anormale, une cellule souche myélodysplasique acquiert au moins une ou plusieurs mutations : Ce sont les mutations sous-clonales (laboratoire d'hématologie du CHU d'angers, 2016), portant sur le gène ou les gènes suivants: -facteurs d'épissages: - modification de la chromatine - Cohésine - Les facteurs de transcriptions - Transduction du signal- Mutation de la p53 : - mutation du gènes

I.2.1.3. La troisième phase (MDS ou CCUS) est caractérisée par une dominance clonale. L'hématopoïèse clonale se développe progressivement et devient finalement dominante dans la moelle osseuse où un nouveau sous clone apparaît et s'amplifie plus que le clone et le sous-clone précédent (perte de capacité de différenciation et maintien de la capacité de prolifération) Ce processus est généralement associé à l'apparition de mutations somatiques supplémentaires ; au début de la maladie clinique. Selon l'étendue de la dominance clonale, le degré de dysplasie morphologique, et l'absence ou la présence et le type d'aberrations cytogénétiques, cette condition peut répondre aux critères diagnostiques du SMD (figure 1.1). (Adam S. Sperling, 2017)

I.2.1.4. La quatrième phase (LAM secondaire) : L'acquisition de mutations conductrices supplémentaires ou l'émergence de mutations préexistantes conduit à la sélection de sous-clones de cellules hématopoïétiques (figure 01) avec une capacité de différenciation de plus en plus

altérée ce qui est défini par sélection clonale et une transformation leucémique (Adam S. Sperling, 2017).

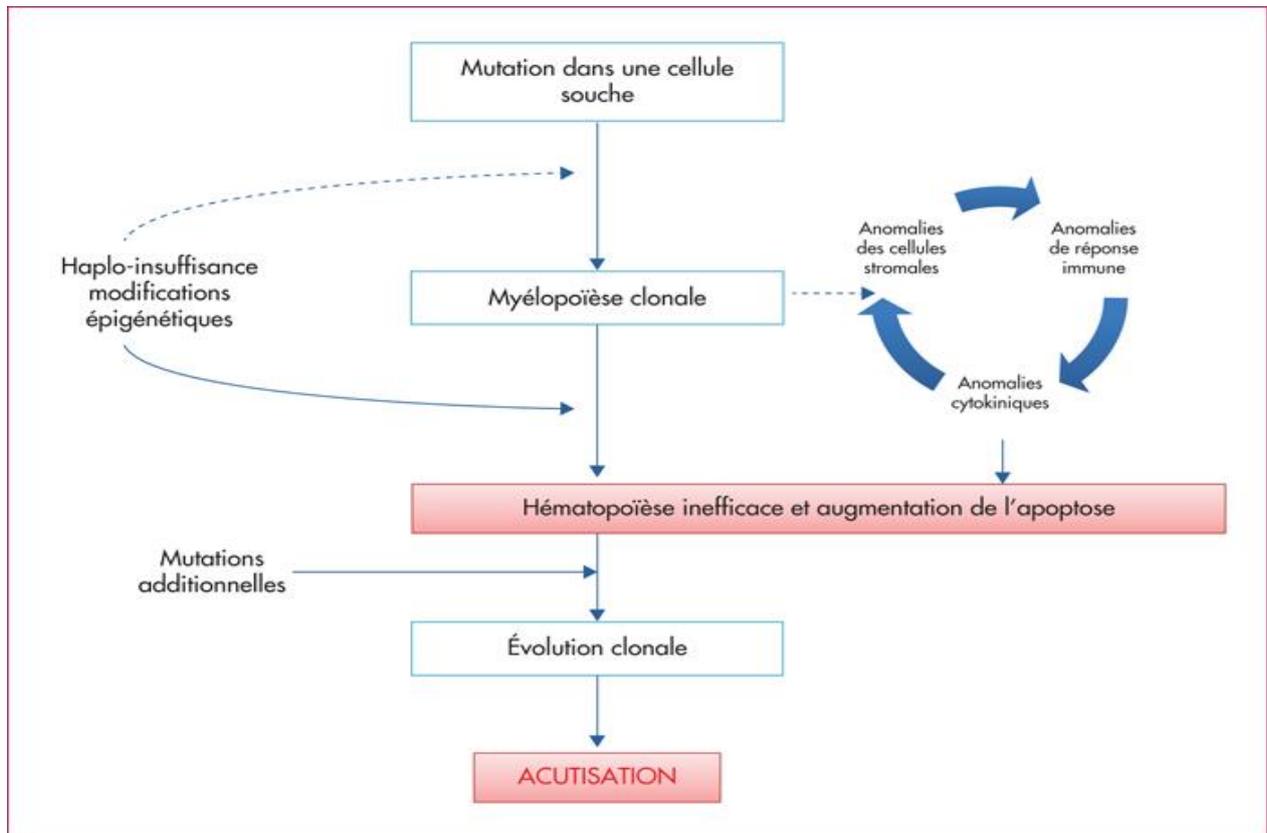


Figure 1.1. : Représentation schématique de la clonalité myélodysplasique.

I.2.2. La génétique moléculaire du SMD : Les mutations moléculaires ont été associées à des phénotypes cliniques distincts, et des différences dans les profils moléculaires ont été observés à divers stades de la maladie (Adam S. Sperling, 2017). Ici nous passons en revue les mutations qui déclenchent les composants de l'épissage de l'ARN machinerie, méthylation de l'ADN, modifications des histones, transcription, transduction de signal et complexe de cohésion (figure 1.2) Collectivement, ces voies contribuent à Pathogénie du SMD. Lors de ses mutations somatiques le changement de pair de bases le plus fréquent observé est la transition C → T, qui est une caractéristique de la désamination de la méthyl-cytidine associée au vieillissement (Chang, 2021) :

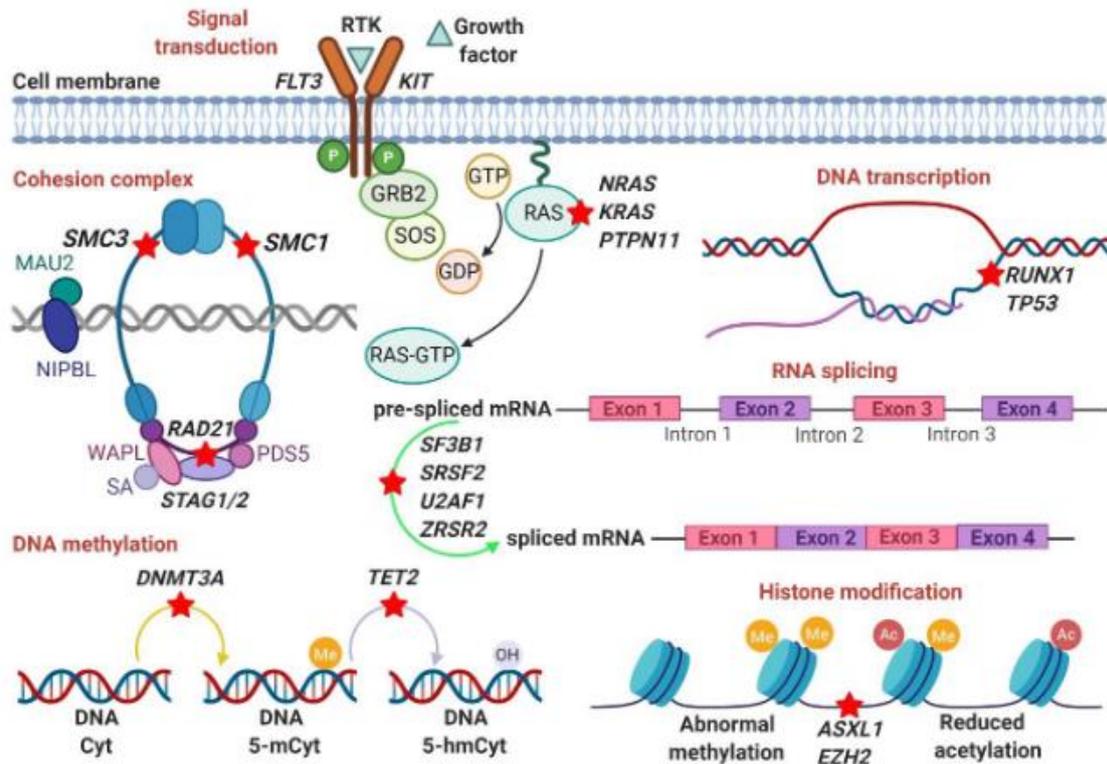


Figure 1.2 : la voie génétique modifiée dans les SMD (Cells.2020.)

I.2.2.1. Machines d'épissage d'ARN (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2) :

-Le gène du facteur d'épissage 3b, sous-unité 1 (SF3B1) code un composant central du noyau U2 ribonucléoprotéine ayant pour fonction de reconnaître les 30 site d'épissage aux jonctions intron-exon. SF3B1 gène est souvent une cible pour les mutations somatiques se produisant préférentiellement dans 4 HEAT consécutifs (Huntingtonla protéine phosphatase 2A du facteur d'élongation 3 et les domaines PI3-kinasTOR1) du C-terminal Cellules sur la région 26 avec la substitution de la lysine à l'acide glutamique au codon 700 (K700E) signalée dans la majorité descas de SMD et de sidéroblastes en anneau (MDS-RS), un sous-type de SMD. Autres mutations courantes des points chauds impliquent les acides aminés conservés 622, 625, 662 et 666.

-Le gène du facteur 1 auxiliaire du complexe U2 (U2AF1) code pour une protéine de 35 kDa du spliceosome U2 responsable de la reconnaissance du dinucléotide terminal 30 AG dans les introns d'ARN pré-messager. (Liang Chen, 2018)sa protéine a 4 domaines principaux, dont deux régions à doigt de zinc, un domaine sérine-arginine (SR) et un domaine d'homologie U2AF. L'unité U2AF1 forme un complexe par hétérodimérisation avec le 65-Kda protéine appelée U2AF2 afin de se lier au 30 fin des introns et dégrader le tractus polypyrimidine.

Des mutations dans U2AF1 au codon S34 et Q157 sont trouvées chez environ 11% des patients atteints de SMD (Ming Liu, 2021).

-Le gène du facteur d'épissage 2 riche en sérine et en arginine (SRSF2) est situé sur le chromosome 17q25.2 et code pour un membre de la famille riche en serine/arginine (SR) ; des composants d'épissage de pré-ARNm. Il contient un ARN motif de reconnaissance (RRM) pour lier l'ARN et un domaine RS pour lier d'autres protéines (Hassan Awada, 2020) Les mutations de SRSF2 se produisent presque exclusivement au niveau de l'acide aminé proline 95 et modifient la liaison affinité du motif RRM. Des mutations SRSF2 ont été trouvées chez 14% des patients atteints de SMD et ont été associés à un âge avancé, un taux d'hémoglobine plus élevé numération et cytogénétique normale. SRSF2 agit par cibles directes et par épissage alternatif d'autres épissages (Hassan Awada, 2020).

- Le gène ZRSR2 (U2 Small nuclear ribonucléoprotéine auxiliairy factor 35 kDa subunit-related protéine 2) est un gène situé sur le chromosome Xp22.2. (Chang, 2021) Il code pour une protéine possédant deux motifs de liaison à l'ARN de type CCCH à doigt de zinc, et un domaine riche en arginine et en sérine (SR) responsable de la reconnaissance des 30 site accepteur d'épissage du gène (Liang Chen, 2018). Les mutations ; faux sens ou mutations entraînant un décalage du cadre de lecture, une perte de fonction de la protéine sont fréquemment survenu dans les SMD principalement chez les patients de sexe masculin (Hassan Awada, 2020).

I.2.2.2. Méthylation de l'ADN (DNMT3A, TET2) :

-L'ADN (cytosine-5) -méthyltransférase 3A codé par le gène DNMT3A est impliqué dans l'ADN méthylation en transférant des groupes méthyle à des structures CpG spécifiques dans l'ADN La mutation la plus courante implique le résidu d'acide aminé R882 (Hassan Awada, 2020). Coups DNMT3A ont montré des résultats indésirables dans le SMD, car les patients atteints de SMD mutant DNMT3A avaient une survie globale moins bonne et une progression accrue vers la LAM. (Ming Liu, 2021).

-Le gène tet méthylcytosine dioxygénase 2 (TET2) localisé sur le chromosome 4, joue un rôle clé dans l'induction de l'auto-renouvellement et expansion clonale dans HSC par déméthylation qui se produit en convertissant le groupe méthyle à la position 5 de l'ADN de la cytosine 5-méthylcytosine (5mc) à 5-hydroxy-méthylcytosine (5hmc). Les mutations de perte de fonction entraînent une altération de la déméthylation de l'ADN. (Ming Liu, 2021)

- La famille des IDH (isocitrate déshydrogénase) sont composées d'enzymes du cycle de Krebs qui catalysent la conversion de l'isocitrate en α cétooglutarate. Le gène IDH1 est localisé sur le chromosome 2 en position q33.3, il comprend 10 exons étendus sur 19 kb et Le gène IDH2 présente de fortes homologies avec IDH1 (Hassan Awada, 2020). Il est localisé sur le chromosome 15 en position q26.1 et comprend 8 exons codants (Chang, 2021). La quasi-totalité des mutations d'IDH1 décrites consistent en une substitution de l'arginine en position 132 (site catalytique), principalement par une histidine (R132H). Apparaissent aussi par ordre de fréquence décroissant R132C, R132S, R132G, R132L, avec à chaque fois les mêmes conséquences fonctionnelles. IDH2 voit muter son arginine en position 172, qui est l'homologue structural de IDH1-R132 ou bien son arginine en position 140. Cette dernière occupe également la zone du site catalytique et se trouve dans l'espace très près de la 172. Les substitutions principales sont R172K et R140Q, mais existent également les substitutions R172S, R172W, R172M, R140W, R140L (Ming Liu, 2021).

I.2.2.3. Modification des histones (ASXL1, EZH2, BCOR/BCORL1) :

-Le gène ASXL1 (additionnal sex comb like 1) situé sur le bras court du chromosome 20, code pour une protéine membre du complexe polycomb PRC2 et thritorax trxG (Adam S. Sperling, 2017). Ces complexes sont à l'origine du remodelage chromatinien entraînant soit une augmentation soit une répression de la synthèse de certains gènes cibles. Les mutations pathogènes ASXL1 sont des altérations hétérozygotes limitées aux exons 11 et 12, conduisent à un produit protéique tronqué qui augmente l'activité de BAP1, qui est associé à une diminution globale de H3K27me3, en présentant des variantes non-sens et de décalage du cadre affectant p. E635fs et p. G646fs (Hassan Awada, 2020)

-La perte de fonction de l'activateur de la sous-unité 2 du complexe répressif polycomb zeste 2 (EZH2) se produit dans 7/7q- aberrations chromosomiques contribue à la surexpression des groupes de gènes HOX dans MDS par des modifications épigénétiques. Les mutations concernent principalement le domaine SET (p.R690) et surviennent dans 5 à 8 % des SMD (Adam S. Sperling, 2017).

I.2.2.4. Transcription de l'ADN (RUNX1, TP53) :

-RUNX1 (runt related transcription factor 1) est un membre de la famille des facteurs de transcription RUNX, qui joue un rôle primordial dans le développement normal de l'hématopoïèse (Hassan Awada, 2020). Ce gène est localisé sur la bande chromosomique 21q22.12. Il possède deux domaines conservés : le domaine RHD (RUNT homology domain)

de liaison à l'ADN codé par les exons 3,4 et 5 et un domaine de transactivation en position C terminale codé par les exons 6,7 et 8. Ce dernier permet de moduler l'expression des gènes cibles en recrutant des coactivateurs ou des corepresseurs. (Adam S. Sperling, 2017). Trois catégories d'altérations génétiques de RUNX1 sont fréquemment décrites : les mutations intragéniques, les amplifications et les translocation (Ming Liu, 2021). Les mutations sont dites inactivatrices et ont lieu principalement dans les exons 3 à 8 (mutation non-sens, faux sens, insertion ou délétion entraînant un décalage de lecture et un codon stop).

-Le gène de la protéine tumorale P53 (TP53) est situé sur 17p13.11, qui code pour une phosphoprotéine nucléaire, elle-même composée de six domaines : un domaine de transactivation, un domaine riche en proline, un domaine de fixation à l'ADN, un domaine de localisation nucléaire NLS, un domaine de tétramérisation et un domaine C terminal riche en lysine, jouent un rôle majeur dans la régulation arrêt du cycle cellulaire, sénescence cellulaire, apoptose et différenciation. Les mutations TP53 sont une perte de fonction et observé dans environ 10 % des SMD avec des fréquences de mutations atteignant environ 50 % chez les patients atteints de SMD avec caryotype complexe. (Tixador, 214) Les anomalies sont classées en deux types : soit une mutation somatique (mutation non-sens, faux sens ou délétion/insertion) essentiellement dans les exons 4 à 10, soit une délétion du bras court du chromosome 17. Dans le statut mon allélique, la présence des mutations aux points chauds R175 et R248 en corrélation avec un risque accru de décès. (Hassan Awada, 2020)

-Les protéines de la famille GATA sont au nombre de 8, mais seuls GATA1, GATA2 et GATA3 sont des facteurs de transcription qui jouent un rôle clé dans l'hématopoïèse (Liang Chen, 2018). Le gène GATA2, localisé sur le bras long du chromosome 3, code pour une protéine caractérisée par deux domaines à doigt de zinc et deux domaines de transactivation. Une mutation dans GATA2 est rare (Adam S. Sperling, 2017).

-Le gène ETV6 est situé en 12p13.2 et code pour un facteur de transcription, L'ensemble de ces protéines a en commun un domaine de fixation à l'ADN de 85 acides-aminés, qui permet la reconnaissance d'une séquence d'ADN spécifique de motif GGAA/T (domaine EBS (ETS binding site) (FOURNIER, 27 Juin 2017). Il est présents dans <5% des cas de SMD. La mutation du gène ETV6 peut être soit somatique, soit germinale. Des mutations faux-sens germinales d'ETV6 ont été trouvées chez des patients atteints de MDS et LAM en général, les mutations germinales d'ETV6 entraînent une thrombocytopenie héréditaire et sont associées à

un risque accru de tumeurs malignes hématologiques telles que le SMD et la leucémie aiguë (Ming Liu, 2021).

I.2.2.5. Transduction de signaux (FLT3, JAK2, RAS, PTPN11)

- Le gène de FLT3 Localisé en 13q12, Il code pour une protéine membranaire de 993 AA (récepteur à activité tyrosine kinase de classe III), exprimée au sein des CSH. Sa stimulation diminue l'apoptose et active la prolifération des cellules via la voie de signalisation JAK/STAT5 (Hassan Awada, 2020) . Deux types de mutations entraînant une activation constitutive de la protéine sont recensées : soit une duplication en tandem de taille très variable (9bp à >150 bp) (FLT3-ITD) dans le domaine juxta membranaire (exons 14-15) ITD induisaient une forte activation de STAT5 grâce à la paire de tyrosines Y589 et Y591 du JMD , soit une mutation ponctuelle (FLT3-TKD) dans le domaine tyrosine kinase (exon 20) affectant l'acide aminé D835 et I836 TKD induisent aussi une activation constitutive du récepteur (Ming Liu, 2021) .

- La protéine JAK2 est une protéine à activité tyrosine kinase associée à plusieurs récepteurs cytokiniques de classe I dont plusieurs sont essentiels dans la myélopoïèse, en particulier le récepteur à l'érythropoïétine (EPO) et le récepteur à la thrombopoïétine (TPO). Il JAK2 possède un domaine inhibiteur qui interrompt la mise en jeu de la voie d'activation dès lors que le ligand est détaché du récepteur, (FOURNIER, 27 Juin 2017). La transduction du signal passe par la phosphorylation croisée de résidus tyrosine des deux protéines JAK2 associées au récepteur. Ceci permet ensuite l'activation du facteur de transcription STAT , des voies MAPK et PI3K donc à la prolifération des cellules hématopoïétiques. La mutation du gène JAK2, situé au niveau du bras court du chromosome 9 (9p24), exerce un rôle majeur dans la physiopathologie des SMP La plus fréquente de ces mutations, est une substitution d'une guanine par une thymine au sein de l'exon 14 du gène menant au remplacement d'une valine par une phénylalanine en position 617 de la protéine : JAK2V617F (FOURNIER, 27 Juin 2017). Cette mutation conduit à la synthèse d'un récepteur JAK2 non fonctionnel. Ceci entraîne une hypersensibilité aux cytokines activatrices, une activation constitutive de JAK2 et une mise en jeu prolongée de plusieurs voies de signalisation de récepteurs aux cytokines, dont le récepteur à l'EPO et le récepteur à la TPO, menant à la prolifération des lignées myéloïdes (Adam S. Sperling, 2017).

-Les protéines RAS appartiennent à une famille de petites protéines membranaires qui régulent les signaux de transduction de nombreux récepteurs dont FLT3 et c-KIT (Adam S. Sperling, 2017). Elles jouent un rôle primordial dans la régulation de la prolifération, de la

différenciation et de l'apoptose cellulaire par instauration d'un équilibre entre la forme active (GTP) et la forme inactive (GDP).. La protéine NRAS est codée par le gène NRAS localisé en position 1p13. Les mutations faux-sens et affectent principalement les points chauds des codons G12, G13 et Q61, entraînent une perte de l'activité GTPasique et provoquent ainsi une activation constitutive de la protéine et des voies de signalisation (FOURNIER, 27 Juin 2017). Des mutations homologues d'oncogènes (NRAS) ont été rapportées chez moins de 5 % des patients atteints de SMD (Ming Liu, 2021).

- La protéine la tyrosine phosphatase, non-récepteur de type 11 (PTPN11), fait partie de la voie familiale RAS et rarement muté dans le SMD adulte (<1%) (Adam S. Sperling, 2017). Les mutations faux-sens comprennent les domaines N-SH2 et PTP et ont été associées à la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) et au SMD/LAM chez l'enfant (Adam S. Sperling, 2017).

I.2.2.6. Cohésine (SMC3, SMC1A,RAD21, STAG2)

Ils forment une structure multiprotéique en forme d'anneau qui entoure l'ADN et aide à maintenir la cohésion des chromatides sœurs, qui à son tour empêche l'effondrement de la fourche de réplication et facilite la réparation de l'ADN par recombinaison homologe (FOURNIER, 27 Juin 2017). Mutations de perte de fonction de ces gènes sont présentes dans environ 15 % des cas de SMD2. Malgré le rôle de ces protéines dans la cohésion des chromatides sœurs, les mutations de la cohésine dans le MDS ne sont pas associées à aneuploïdie ou aberrations chromosomiques. Les cohésines fonctionnent également pour stabiliser les boucles d'ADN qui favorisent l'interaction entre les promoteurs et les amplificateurs distants (Adam S. Sperling, 2017). Ils sont souvent hétérozygotes et entraînent haplo insuffisance ou effets dominants négatifs

I.2.3. L'apoptose : L'hématopoïèse inefficace des SMD est en partie due à une apoptose accrue des précurseurs de la moelle, car il existe une relation entre activation excessive des caspases et anomalies de différenciation observées dans les SMD aussi bien dans la lignée érythroïde que dans la lignée mégacaryocytaire. Dans les SMD, la surexpression de Fas et l'activation excessive des caspases est corrélée avec un défaut de croissance des progéniteurs érythroïdes engagés de type BFU-E et à un défaut d'acquisition des marqueurs érythroïdes (glycophorine A, β et γ -globines)(figure 1.3.). Deux voies différentes conduisent à la mort cellulaire programmée (Bouchane,2014) :

-La voie extrinsèque : Elle est régulée par plusieurs molécules, notamment Fas et Fas ligand, le TNF- α et le TRAIL (FLIP est une molécule anti-apoptotique qui régule Fas, le TNF- α ainsi que le signal TRAIL et interfère avec le récepteur permettant l'activation de la caspase 8 (figure 03)

-la voie intrinsèque : son activation dépend d'un équilibre entre des protéines pro-apoptotiques de type Bax et Bak et des protéines anti-apoptotiques de type Bcl-2 et Bcl-XL mettant en jeu la mitochondrie (figure 1.3.).

Par ailleurs, des gènes pro-apoptotiques sont surexprimés dans les SMD de bas risque tandis que l'expression de gènes anti-apoptotiques est augmentée dans les SMD de haut risque perturbant la voie intrinsèque. Ainsi, le facteur de transcription NF- κ B semble jouer un rôle important dans la dérégulation de l'apoptose au cours des SMD puisque celui-ci régule l'expression de plusieurs gènes anti-apoptotiques, notamment le gène Bcl-2, le gène Bcl-XL et le gène codant pour la protéine FLIP (Raphaël Itzykson, 2016)

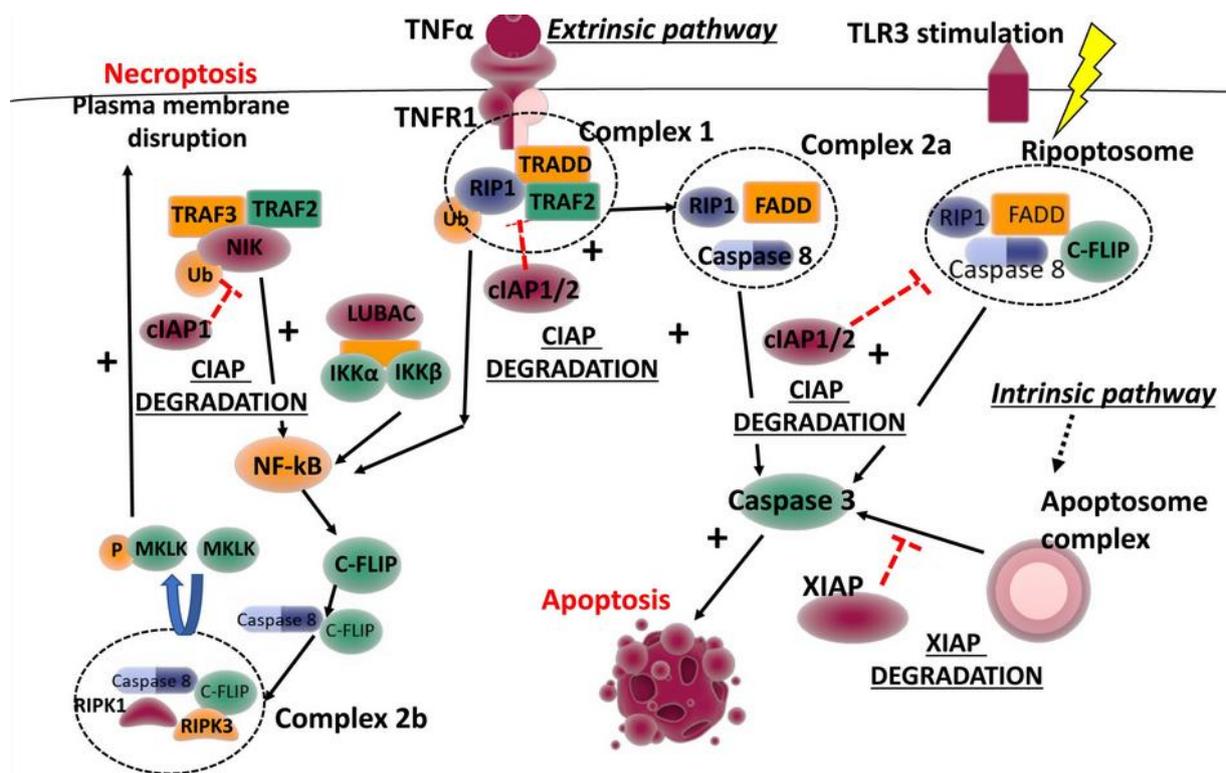


Figure 1.3.: La signalisation extrinsèque et intrinsèque dans la voie de mort cellulaire (Chang, Y. H. 2021)

Une altération du réticulum endoplasmique et de la mitochondrie participe au phénotype apoptotique des progéniteurs érythroïdes de SMD de faible risque, avec une chute du potentiel membranaire mitochondrial qui autorise la libération dans le cytosol de protéines pro-

apoptotiques telles que le cytochrome c (4). L'apoptose est initiée par activation anormale de la caspase-8 en aval de Fas 1, Cette activation excessive de la voie Fas in vivo pourrait intervenir au sein des niches hématopoïétiques de la moelle, et en particulier dans les îlots érythroblastiques, siège de l'érythropoïèse, du fait du contact entre les cellules matures exprimant Fas avec les cellules immatures exprimant Fas. L'effet majeur des cytokines recombinantes (érythropoïétine et G-CSF) serait dû à l'activation des voies de signalisation anti apoptotiques, les quelles permettraient la survie des progéniteurs hématopoïétiques. (krniche, 2020)

I.3. Critère du diagnostic

I.3.1. Anomalies morphologiques : Le diagnostic sera porté sur l'analyse morphologiques des cellules du sang et de la moelle osseuse :

I.3.1.1 La Dysérythropoïèse : c'est une dysplasie des cellules érythroïdes, caractérise par :

- Une anisocytose : anomalie de taille des hématies.
- Une poikilocytoses : anomalie de forme.
- Une anisochromie : c'est un signe de grande valeur diagnostique qui se manifeste par un défaut de coloration cytoplasmique, traduisant des désordres de l'hémoglobinisation ex : polychromie, ponctuation basophile intra cytoplasmique.

I.3.1.2. La Dysgranulopoïèse : C'est une dysplasie des cellules granulocytaires, elle comprend :

- Des anomalies cytoplasmiques des neutrophiles à cytoplasme hypo/hyper voir dégranulés.
- Des anomalies de segmentation du noyau : Dégénérescence des neutrophiles multinucléés caractérisé par un noyau à deux lobes voire un seul lobe, parfois accompagné d'une condensation de chromatine anormale (KMICHE, 2020. Cette anomalie est dite pseudo-Pelger par opposition à l'anomalie de Pelger-Huet qui est une hypo-segmentation constitutionnelle héréditaires à transmission dominante, des appendices nucléaires ou bien un déficit enzymatique en myéloperoxydase. La dégranulation, notamment quand elle est associée à une hypo-segmentation, peut

également poser un problème avec des cellules monocytaires dont le cytoplasme garde toute fois une discrète basophilie.

I.3.1.3. La Dymégacaryopoïèse : On trouve une anisoplaquettose avec des plaquettes géantes hypo-granulaires, et micro-mégacaryocytaires (KMICHE, 2020).

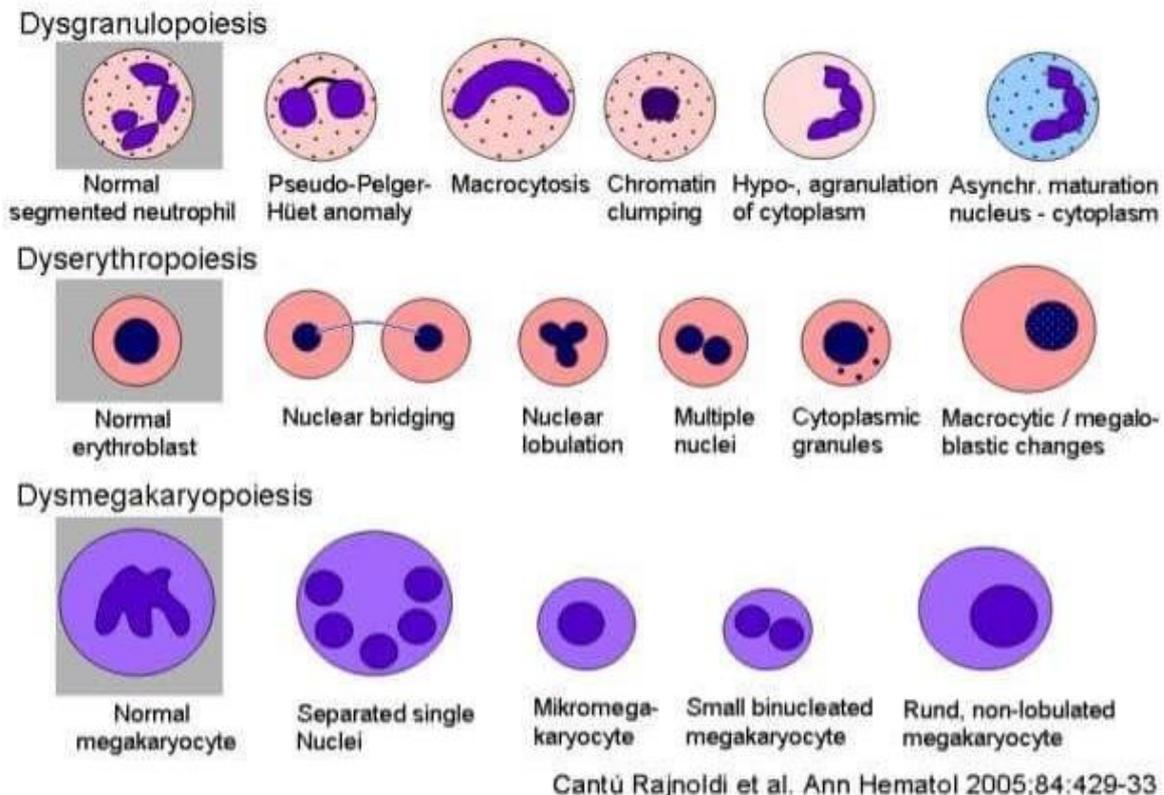


Figure 1.4 : Les anomalies morphologiques du SMD (Cantú Rajnoldi et al. 2005)

I.3.2. Anomalies fonctionnelles : Elles touchent les cellules granuleuses et les plaquettes. Les polynucléaires présentent une diminution de la mobilité, de l'adhérence, de la phagocytose et de l'activité bactéricide. Ces anomalies rendent compte de la sensibilité aux infections alors même que la neutropénie reste modérée voire absente. La thrombopénie, due surtout à la diminution de l'agrégabilité plaquettaire au collagène et à l'adrénaline, se traduit par un allongement du temps de saignement alors que le chiffre de plaquettes peut rester normal. (KMICHE, 2020).

I.4.Aspect clinique du syndrome

Selon la nature des mutations mises en causes, leur effet cumulatif et le délai entre date du diagnostic et le début de clonalité, les SMD peuvent se présenter comme indolent ou avec cytopénie (s) notable(s), ou avec présence de blastes dans le sang et/ou dans la moelle osseuse. Les SMD sont généralement découverts à la suite d'un hémogramme réalisé fortuitement (sébahoun, 2012). Les symptômes retrouvés presque systématiquement sont liés à un défaut quantitatif et/ ou qualitatif des cellules sanguines :

- Le syndrome anémique : malgré son apparition progressive, est le plus souvent mal toléré chez les patients âgés présentant souvent une cardiopathie, se plaignant alors de dyspnée et de douleur thoracique. La survenue de décompensation cardiaque, infarctus du myocarde n'est d'ailleurs pas rare dans cette population (JEAN, 1994).

-Le syndrome infectieux : il est généralement grave allant d'un simple syndrome grippal jusqu'au choc septique.

-Le syndrome hémorragique : il est dû à un déficit quantitatif et qualitatif des plaquettes et entraîne parfois un saignement spontané et excessif (sébahoun, 2012). Le risque hémorragique des thrombopénies centrales étant plus important que celui des thrombopénies périphériques, des accidents hémorragiques peuvent parfois survenir pour des thrombopénies modérées

Plus d'autre symptômes inconstants telle que les manifestation auto-immune, organomégalie splénomégalies dépendant du stade de l'évolution des syndromes (KMICHE, 2020).

I.5.Aspect cytogénétique

Lorsque le diagnostic d'un SMD est ambigu, ou que le myélogramme n'est pas contributif, la mise en évidence d'anomalies cytogénétiques sur le caryotype, permet de suspecter une prolifération clonale, ou affirme l'existence d'un clone pathologique. La cytologie en particulier la cytogénétique a permis de montrer que des corrélations existent entre certains types morphologiques particulier de dysmyélopoïèse et certaines anomalies chromosomiques (eclache verginia, 2016). De point de vue cytogénétique, les SMD sont hétérogènes, SMD primaires et secondaires, se distinguant en outre par le degré de complexité du caryotype établi au moment du diagnostic de la maladie. La fréquence des anomalies au caryotype est évaluée de 40 à 60 % des syndromes myélodysplasiques de novo contre 80 à 85 % des syndromes

myélodysplasiques secondaires (Eclacheverginia, 2016). Ces anomalies se caractérisent par une perte d'hétérozygotie ou un gain complet ou partiel de chromosomes résultant de trisomies, qui est un mécanisme classique de Carcinogénèse (Eclacheverginia, 2016). Les principales anomalies détectées dans les SMD sont :

I.5.1. Les anomalies du nombre :

I.5.1.1. Monosomie 7 (-7): C'est l'anomalie la plus fréquente chez l'adulte, après la délétion 5q. La monosomie se retrouve dans les différents composants cellulaires des lignées myéloïdes et lymphoïde B. Le tableau est particulier avec infections à répétitions, pancytopénie, anomalie de chimiotactisme des polynucléaires et la moelle hypoplasique. L'évolution progressive en LAM est habituelle. La médiane de survie est de 1 ans

I.5.1.2. Monosomie 5 (-5) : Elle est rencontrée dans les SMD chimio-induite, les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) et AREB en transformation (AREB-T).

I.5.1.3. La perte du chromosome Y : Elle n'est pas reliée toujours à l'existence d'une hémopathie myéloïde clonale mais elle est considérée comme physiologiquement due à l'âge avancé des patients masculins surtout lorsqu'elle concerne un petit nombre de mitose (moins de 15%) (Eclacheverginia, 2016). Une augmentation des erreurs au moment de la division cellulaire cumulée a un avantage prolifératif des cellules (-Y) remplaçant peu à peu les cellules médullaires XY normales pourrait expliquer l'incidence élevée des clones (-Y) avec le vieillissement. Il ne semble pas exister de corrélation entre le pourcentage de cellules (-Y) et l'évolution de la maladie.

I.5.1.4. La trisomie 8(+8): Elle peut être d'origine acquise ou constitutionnelle (Eclacheverginia, 2016). Lorsqu'elle est isolée, son incidence est élevée chez les hommes que chez les femmes. Les patients atteints de SMD avec +8 sont porteurs de mutations dans les gènes de méthylation de l'ADN, d'épissage de l'ARN et de facteur de transcription. Une fréquence élevée de mutations a été trouvée dans le facteur de transcription RUNX1 ainsi que dans le modificateur de chromatine ASXL1 Elle affecte des cellules progénitrices déjà engagées dans une voie de différenciation (CFU-GEMM) mais ne semble pas atteindre les cellules souches CD34+, ni la lignée lymphoïde. Le syndrome (CT8M), qui est une anomalie rare associée à un syndrome dysmorphique variable ou à un phénotype pratiquement normal, peut être observé chez 15-20 % des patients atteints d'hémopathies myéloïdes.

I.5.2. Les anomalies de structures :

I.5.2.1. La délétion interstitielle sur le bras long du chromosome 5 : C'est l'anomalie la plus spécifique et l'une des plus fréquentes au sein des SMD. Elle se caractérise par une délétion détaillée incluant au minimum la région 5q31q32 qui est considérée comme le segment critique nécessaire et suffisant pour l'apparition du « syndrome 5q- ». Une région de délétion minimale commune (RMD) de 1.5-mégabase, située en 5q31-q32 riche en gènes exprimés dans les cellules souches pluripotentes CD34+ et les précurseurs myéloïdes (Eclacheverginia, 2016). Utilisant une approche fonctionnelle basée sur l'utilisation d'ARN interférence, une perte de fonction partielle de la protéine RPS14 (membre du complexe protéique de la sous-unité ribosomale 40S) reproduit le phénotype du « syndrome 5q- » dans les cellules CD34+ normales. Une des conséquences de la perte de fonction de RPS14 est un défaut dans la transformation des ARN pré-ribosomiaux, anomalie fonctionnellement (Eclacheverginia, 2016). D'autres gènes situés dans la RMD peuvent être impliqués dans le « syndrome 5q- », tel SPARC qui code pour une protéine ayant un rôle important dans la régulation de la matrice extracellulaire et dans l'adhésion cellulaire (Hassan Awada, 2020) Plusieurs études récentes ont démontré que le syndrome 5q- est corrélé à la perte d'expression de 2 micro ARN, abondants dans les CSH et progéniteurs hématopoïétiques, mi- R145 et mi-R146a. Deux gènes de la famille de la voie de signalisation des récepteurs Tolllike, (TIRAP) et (TRAF6), ont été identifiés comme les 2 cibles respectives de mi-R145 et mi-R14 (Adam S. Sperling, 2017) . Un autre gène important impliqué dans la pathogenèse du syndrome 5q- est CSNK1A1, qui code pour une sérine/thréonine kinase qui, lorsqu'elle est supprimée de manière hétérozygote, entraîne une régulation positive de Signalisation WNT et expansion des cellules souches. Délétion homozygote de CSNK1A1, sur le d'autre part, conduit à l'accumulation de p53 et à la perte de l'avantage concurrentiel vu dans le milieu hétérozygote. C'est cet effet dose-dépendant de CSNK1A1 qui conduit à l'un des les caractéristiques distinctives du syndrome 5q- : sa réactivité au traitement par la thalidomide dérivé légalidomide qui se lie à la reconnaissance du substrat composant (cereblon, CRBN) de l'ubiquitine ligase CRL4 Cullin-RING E3, altérant son affinité substrat et conduisant à la dégradation sélective du produit du gène CSNK1A1, CK1 α La perte de CK1 α entraîne l'activation de p53 et l'apoptose, et knockdown de TP53 abroge l'effet de légalidomide (Hassan Awada, 2020)

I.5.2.2. Délétion du bras long du chromosome 7 (7q-) : Elles se situent, dans 80 % des cas, entre 7q11-22 qui est un point de cassure proximal, où CUX1 est mappé sur 7q22 et code pour une protéine homéo domaine qui est supposée agir d'une certaine manière comme un gène suppresseur de tumeur. Par conséquent, il s'avère être sous-exprimé dans les MDS del(7q) et

peut contribuer à l'expansion clonale des CSH, une histone méthyltransférase qui mappe également à 7q22 (Adam S. Sperling, 2017), développe un phénotype caractérisé par un potentiel de prolifération des CSH atténué, des neutrophiles dysfonctionnels et une érythropoïèse anormale. L'histone méthyltransférase EZH2, précédemment mentionnée dans le contexte de son incidence de mutation ponctuelle, est également mappée au niveau de 7q36. les 20 % des cas restants ayant une délétion de la région distale 7q32-33 7q22 Cette sous-bande chromosomique contient de nombreux gènes codant pour des protéines impliquées dans les mécanismes de réparation de l'ADN mais la recherche d'un gène spécifiquement impliqué est difficile (Hassan Awada, 2020)

I.5.2.3. La délétion du bras court du chromosome 12 (12p-) : Les points de cassure sont variables, allant de 12p11 à 12p13 (Adam S. Sperling, 2017). Les approches de cartographie moléculaire par FISH ont permis de délimiter une région commune de délétion située entre les gènes ETV6 et KIP1 ; ces études ont également mis en évidence des micro délétions masquées, par des réarrangements chromosomiques du bras court du chromosome 12 de type translocation équilibrée ou déséquilibrée (eclache virginia, 2016)

I.5.2.4 La délétion du bras court du chromosome 17 (Syndrome 17p-) : Est une anomalie unique dans environ 1 à 7 % des cas SMD et résultent le plus souvent d'une translocation déséquilibrée entre le 17p et un autre chromosome, le 5 en particulier (ITZYKSON.R, 2013). Les 17p- peuvent être associées à une forme particulière de dysgranulopoïèse avec anomalie de type pseudo-Pelger-Huet et présence de vacuoles dans les neutrophiles. Les mutations retrouvées au niveau des section 3.4 et 4.4 de l'allèle non délété du gène P53, qui est situé en 17p13.1, induit une perte de fonction de la protéine P53 chargée de veiller sur l'intégrité du génome et dont on sait le rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la mort cellulaire programmée (Adam S. Sperling, 2017).

I.5.2.4 La délétion du bras long du chromosome 20 (20q-) : Elle est présente dans les premiers stades du SMD. Quand elle est isolé elle est généralement associé à une thrombocytopénie, à un nombre plus élevé de réticulocytes et à un nombre plus faible de blastes dans la moelle osseuse, et lorsqu'il est présent dans les stades avancés du SMD, del(20q) est souvent associé à des mutations génétiques particulières telles que ASXL1 et U2AF1, donc elle représente un facteur et un marquer de clonalité .La délétion est toujours interstitielle et s'étend de 20q11.2 à q13.2. (Chang, 2021)

I.5.3. Des anomalies rares : Réarrangements du gène EVI-1 localisé dans la région 3q26 : Les translocations $t(3;3)(q21;q26)$ ou l'inversion $in(3)(q21;q26)$ récurrentes dans les hémopathies myéloïdes. Elles contribuent à l'expression, et à la formation de gènes de fusion impliquant une hyper-expression du proto-oncogène EVI1 qui est un facteur défavorable, qui va être pris en compte dans la décision thérapeutique d'un SMD. Ces patients présentent une dysplasie des mégacaryocytes, et dans la plupart des cas, elle est associée à une monosomie 7 (Ming Liu, 2021).

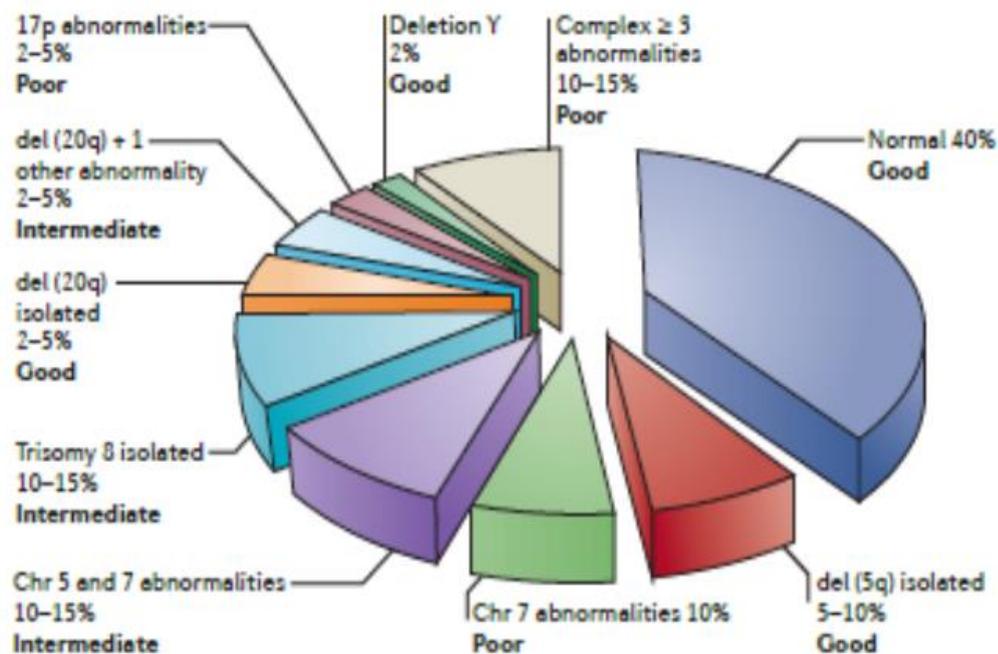


Figure 1.5 : Incidence et pronostic des anomalies chromosomiques courantes dans les SMD.

(RazaA et al Nature ReviewsCancer 2012)

CHAPITRE II
PARTIE PRATIQUE

II.1. Matériels et méthodes

Population clinique étudiée : Les patients consultent majoritairement la première fois pour asthénie (fatigue générale) dyspnée d'effort, pâleur cutanéomuqueuse, voire des signes cardiovasculaires (syncope, lipothymie, tachycardie.) ou neurologique (vertige fatigabilité musculaire). Les incidents hémorragiques ou infectieux sont moins fréquents.

II.1.1. Matériels :

- Thermomètre de laboratoire
- Pour le prélèvement sanguin (coton, compresses, sparadrap, seringues, alcool)
- Tubes (EDTA) (HEPARINE) (Citraté)
- Portoirs
- Pipettes de précision : 10, 100, 200, 500, et 1000 µl et une pipette réglable de 2 à 10 µl
- Centrifugeuse
- Bain marie à 37 °
- Minuteurs
- Pipettes en plastic de transfert de sérum
- Automate de biochimie : Mini vidas, EASY READER+,
- Frigidaire pour conservation des réactifs
- Les réactifs de : Ferritinémie, Vitamine B12, Sérologies, le bilan rénal, Hépatique
- Abacus : Automate de numération sanguine moderne qui est capable de distinguer les GR des GB ainsi que les 5 sous populations de leucocytes (PNN, PEOS, PNB, Lym , Monocytes) ; les cellules pathologiques telles que les blastes sont en général reconnues et signalées avec un message d'avertissement (alarme) ou le frottis sanguin doit être réalisé et contrôlé au microscope.
- Pour la cytologie :(Frottis sanguin et médullaire) :
 - Pour la désinfection cutanée :
 - Bétadine dermique 10%
 - Compresses stériles.
 - Pour l'anesthésie locale :
 - Pommade EMLA posée 1h30 avant la ponction.
 - Une seringue stérile de 2 cc et une aiguille sous-cutanée (marron)

- Pour la ponction et l'étalement :
 - Gants stériles
 - Comparaisse stériles
 - Plateaux inox
 - Trocart de Mallarmé
 - Seringue
 - 4 lames de verre lavées et dégraissées
 - Lamelle rodée pour étalement.
 - Microscope optique.
 - Colorations chimiques MGG

II.1.2 Méthodes appliquées :

II.1.2.1 Hémogramme : Il est indiqué dans de nombreuses situations, notamment pour évaluer l'état de santé général d'un patient. Cet examen est destiné à évaluer la qualité de l'hématopoïèse, il permet aussi de rechercher divers troubles tels que l'anémie, troubles de l'hémostase primaire. L'hémogramme s'effectue par un prélèvement de 2 à 4 ml de sang veineux, réalisé généralement au niveau du pli du coude, qui sera mis dans un tube contenant un anticoagulant EDTA. Lors du prélèvement le tube doit être agité pour éviter la formation de micro caillots ou de bulle d'air. L'examen doit être réalisé rapidement (<2h) après le prélèvement à l'aide d'un automate d'hématologie SYSMEX. Cette procédure représente une méthode automatique qui nous permet d'avoir un résultat rapide et reproductible notamment en cas de dysplasie, et nous permet de rechercher les cytopénies isolées ou associées.

II.1.2.2 Frottis sanguin : Le frottis représente un cliché instantané des cellules qui sont présentes dans le sang au moment où l'échantillon est obtenu. Il est réalisé avec du sang veineux et doit être effectué de préférence dans les 3 heures suivant son prélèvement. Le sang a été homogénéisé puis étalé sur les lames ensuite immédiatement identifiées au crayon à papier avec le nom du patient, un numéro d'identification et la date. Le frottis doit sécher pendant 30 min puis, colorés via la coloration panoptique de May Grünwald Giemsa (MGG) qui repose sur l'action complémentaire de deux colorants neutres May Grünwald (éosine et bleu de méthylène) et Giemsa (éosine et azurs de méthylène) : Tous d'abord on commence par la 1ère coloration ;

on ajoute le MG jusqu'à couvrir, ce qui va permettre de fixer le frottis par son méthanol, et on laisse reposer pendant 3 à 5 min avant le rinçage par l'eau physiologique. Puis on procède à la 2ème coloration ; par le Giemsa diluer d'1/10ème par l'eau distillé, et qui va permettre aussi la coloration des noyaux et des granulations azurophiles, puis on laisse reposer pendant 20min avant le rinçage.

Enfin on passe à l'étape de l'analyse microscopique : la lame préparée précédemment (coloré et fixé) a été déposée sur la platine du microscope. Le frottis est d'abord examiné avec un objectif à faible grossissement (x 10) qui permet de mieux analyser la densité cellulaire et déterminer une zone où les éléments ne sont pas trop serrés (souvent dans la fin du 2ème tiers du frottis). De là on peut passer directement au fort grossissement avec un objectif à immersion d'huile, pour une analyse fine des leucocytes ainsi pour mieux observer la morphologie des hématies et la densité des plaquettes.

II.1.2.3. Le myélogramme: Consiste à prélever du suc médullaire par ponction-aspiration, pratiquer le plus souvent, au niveau la crête iliaque postérieure car cette localisation comporte théoriquement moins de risques, ou au niveau sternal, à deux techniques ont été utilisées ; l'aspiration (ponction médullaire) et biopsie (carottage), Ces deux méthodes sont différentes, et les renseignements que l'on attend en déterminent le choix : l'analyse cytologique sur un frottis de cellules étalées permet un examen des détails cytoplasmiques et nucléaires qu'une coupe histologique ne permet pas d'atteindre. En revanche la biopsie fournit une appréciation plus précise de la richesse du tissu hématopoïétique et surtout de sa structure. Lorsqu'un examen de la moelle osseuse est indiqué, il est particulièrement important que les techniques d'aspiration et les frottis soient techniquement parfaits :

Pour commencer l'absence de contre-indication est primordiale à la réalisation d'une ponction médullaire, notamment l'existence de troubles graves de la coagulation qui peuvent nécessiter un traitement substitutif.

- A. Le patient se positionne en décubitus ventral, le repérage de l'épine iliaque se fait en suivant l'aile iliaque d'avant en arrière et en s'aidant d'un repérage bilatéral,
- B. Se laver les mains et les frictionner avec une solution hydroalcoolique puis mettre des gants stériles. En cas de nécessité on applique l'anesthésie locale chez certains patients Par l'application de pommade EMLA qui doit être posée entre une demi-heure et une heure avant la ponction, ou bien procéder à l'anesthésie en sous-cutané (xylocaïne 1%).

C. Désinfecter largement la peau du patient avec une compresse imbibée par la Bétadine scrub et rincer avec le sérum physiologique.

D. Dans le cas de la ponction médullaire :

- L'aiguille du trocart a été introduite perpendiculairement à travers la peau, jusqu'à la corticale de l'os, par une pression brève mais franche.
- le mandrin a été retiré de l'aiguille creuse ainsi qu'une seringue de 5 ou 10 ml a été adapté à l'embout du trocart. On tire brièvement sur le piston et si l'examen est réussi, un peu de suc médullaire apparaît dans l'embout de la seringue. (La seringue doit être rempli de 0,5ml EDTA, pour un prélèvement de morphologie cytologique).
- Une fois tout le prélèvement est réalisé, l'aiguille a été retirée tout en appliquant un pansement compressif en regard du point de ponction, pour appuyer d'avantage et réduire encore le risque d'hématome.
- En fin viens l'étape de la réalisation du frottis médullaire : C'est une étape importante pour une bonne analyse morphologique. Un frottis de bonne qualité est un frottis mince dont les franges n'atteignent pas les bords, Un frottis trop épais sera donc difficile à lire. Cette technique permet souvent une meilleure préservation des caractéristiques cellulaires, pour cela le suc de la ponction obtenue a été rejeté sur la lame de verre maintenue légèrement inclinée, afin de récupérer juste les grumeaux de moelle sur notre lame. Puis on pose immédiatement une seconde lame sans exercer de pression ceci permis d'étaler les cellules qui sont contenue dans un grumeau en une couche unique.

D. Dans le cas de la biopsie ostéo-médullaire :

- Introduction du trocart de Yamshidi perpendiculairement par rapport au plan cutané
- Relargage du mandrin, le trocart a été enfoncé par des mouvements de rotation (en tournevis) d'une profondeur de 15 à 20mm. La carotte est ensuite détachée de sa base en exerçant des brefs mouvements circulaires du trocart qui est alors retiré.
- Introduction par extrémité distale du trocart une tige qui vas permettre de chasser la carotte doucement sans risque de l'écraser dans le flacon qui contient un conservateur.
- Retire l'aiguille après avoir fait les prélèvements, puis nettoyer la région avec de l'alcool, et on pose un bandage sur la région et on applique une pression pendant quelques minutes pour faire cesser le saignement. Le patient reste allongé de 20 à 30 minutes après la biopsie.

Les frottis doivent être sécher à l'air pendant quelques minutes puis les identifier nom, prénom et la date du prélèvement par un crayon en papier, et les poser horizontalement, puis on leur applique la coloration standard avec la technique de May-Grunwald-Giemsa, à pH6.9

II.1.2.3. Les examens biochimiques : Des examens biochimiques sont nécessaires dans le cas d'SMD, afin d'exclure des diagnostics différentiels, parmi ces explorations nous citons

Tableau 2.1 : les méthodes adaptées pour les examens biochimique

| L'examen biochimique | Automate | Méthode |
|--|-----------------------|--|
| LDH HAPTOGLOBINE AC URIQUE UREE CREATINIMIE BILIRUBINE TOTALE BILIRUBINE DIRECT BILIRUBINE INDIRECT | Eos Bravo Windows | -Activé le log-in qui vas nous identifier, et nous orienter directement au 6 principaux menus. -Cliquer sur « wok liste » où on programme la liste de travail avec les patients et les méthodes. -Remplir le puits d'échantillon avec 500µl de Sérum hépariné -En fin du teste cliquer sur l'icône « résultats » qui nous permet d'accéder aux résultats obtenus. |
| TAUX DE RETICULOCYTS | Lecture au Microscope | -A partir du tube EDTA on prend 50 µl du sang total dans un tube à essai -Ajouter 100µl de réactif puis le mettre au bain marin pendant 20mins -Déposer une goutte sur une lame pour réaliser l'étalement et le frotti -Lecture au microscope optique |
| IONOGRAMME | ESYLATE | -Centrifugation du tube Héparine -Calibration de l'automate (automatiquement) -Affichage sur l'écran 'analyse du sang et appuyer sur oui ce qui vas permettre à l'aiguille de l'automate d'être au contact du plasma et l'aspirer -Affichage du résultat sur l'écran |

| | | |
|------------------------|---------------------|--|
| TESTE DE COMBS DIRECT | Manuelle | <p>-Lavage du sang total (en lui ajoutant l'eau physiologique puis le centrifuger) cela 3 fois de suites pour obtenir juste les globules rouges du sang.</p> <p>-Prendre une goutte du culot obtenue et lui ajouter de l'immunoglobuline</p> <p>-Si on a agglutination donc le teste est positive, dans le cas contraire donc négative.</p> |
| GROUPAGE SANGUIN | Manuelle | <p>-Sur un plateau blanc, on dépose 4 gouttes du sang prélever EDTA</p> <p>-Ajouter un type d'anticorps pour chaque goutte en 1er lieu l'anti A, l'anti B, puis l'anti AB et en fin l'anti D pour déterminer le groupage et le rhésus du patient.</p> |
| ELECTROPHORESE DE L'HB | TOZOH | <p>-Sélectionner le paramètre électrophorèse d'hémoglobine sur l'automate.</p> <p>-Introduire le tube dans le boitier de l'automate qui contiens jusqu'à 10 tubes puis cliquer sur start.</p> <p>- Affichage du résultat sous forme d'un histogramme sur l'écran.</p> <p>-Imprimer les résultats sur papier qui sera interpréter par le médecin.</p> |
| FERRITINEMIE | Vidas + Easy Reader | <p>-Identification du patient dans le boitier réactif.</p> <p>-Déposer une goutte (25µl) du sérum dans le puits d'échantillon de la cassette.</p> <p>-Ajouter 2gouttes de diluant (50µl).</p> <p>-Déposer la cassette dans l'automate.</p> <p>-Après 15 min on lit le résultat via le lecteur EasyReader.</p> |

II.2. Résultats et Discussion

Les examens de laboratoires vont mettre en évidence les cytopénies sanguines mais aussi des anomalies morphologiques touchant les cellules sanguines et médullaires, nous nous sommes focalisés sur les examens qui apportent un aspect quantitatif comme L’FNS et les examens biochimiques, ainsi frottis et de la biopsie dont la qualité de coloration par la méthode de May-Grünwald Giemsa doit être optimale.

II.2.1. Résultats de l’hémogramme (numération formule sanguine) : Les valeurs normales de l’hémogramme varient en fonction de l’âge et du sexe du patient, ainsi que de son origine ethnique comme indiquer dans le tableau II. Taux des éléments figurés du sang par unité de volume (mm³ ou Giga/l).

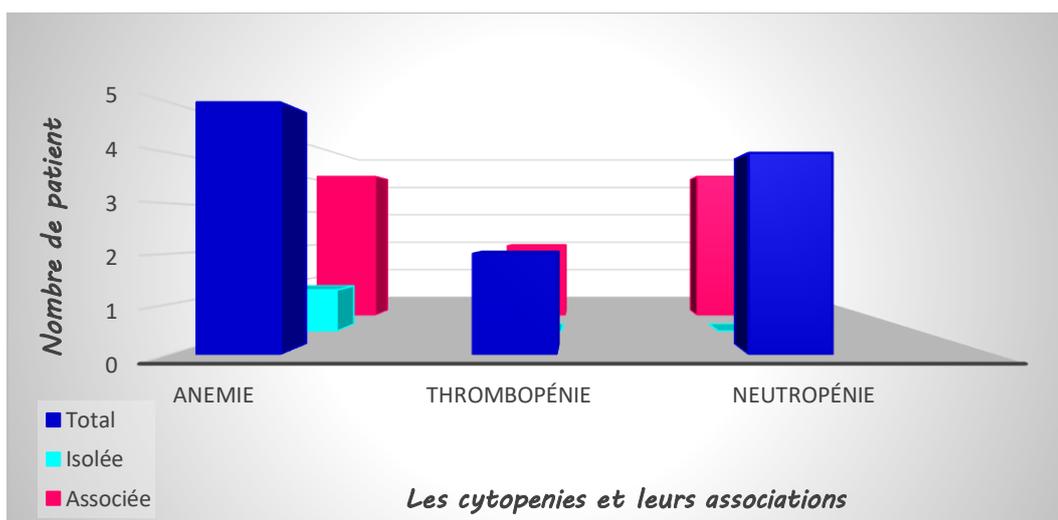
Tableau 2.2 : les valeurs normales de l’hémogramme en fonction de sexe.

| | Homme | Femme |
|---|-----------------|-----------------|
| Nombre de globules rouges (10/l) | 4,5 à 6,2 | 4 à 5,4 |
| Hémoglobine (g/dl) | 13 à 18 | 11,5 à 17 |
| Hématocrite (p.100) | 40 à 54 | 35 à 48 |
| VGM (fl) | 83 à 98 | 83 à 98 |
| TCMM (pg) | 29 +/- 2 | 29 +/- 2 |
| CCMM (g/dl) | 32 à 36 | 32 à 36 |
| Nombre de leucocytes (10/l) | 4 à 10 | 4 à 10 |
| Neutrophiles | 1,7 à 7,5 10/l | 1,7 à 7 10/l |
| Eosinophiles | 0,05 à 0,5 10/l | 0,05 à 0,5 10/l |
| Basophiles | 0 à 0,05 10/l | 0 à 0,05 10/l |
| Lymphocytes | 1 à 4 10/l | 1 à 4 10/l |
| Monocytes | 0,1 à 1 10/l | 0,1 à 1,3 10/l |
| Nombre de plaquettes (10/l) | 150 à 500 | 150 à 500 |

En début d’évolution d’un syndrome myélodysplasique, une série de NFS faites aux 5 différent patients, montrerait des cytopénies fluctuantes d’un examen à l’autre, comme est illustré dans les données regroupées dans le tableau III .

Tableau 2.3 : Les valeurs d'hémogramme des 5 patients atteints des SMD.

| | Cas clinique 1 | Cas clinique 2 | Cas clinique 3 | Cas clinique 4 | Cas clinique 5 |
|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Femme 64ans | Homme 89ans | Femme 73ans | Homme 60 ans | Femme 62ans |
| Globules Blancs | 3,46 G/L | 4 G/L | 2,7 G/L | 1,7 G/L, | 2,6 G/L |
| Globules Rouges | 2,23 G/L | 3 G/L | 8,5 G/L, | 5,0 G/L, | 4,8 G/L, |
| Hémoglobine | 6,6 g/DL | 7,1 g/DL | 8,6 g/DL | 9 g/DL, | 9 g/DL |
| Hématocrite | 22% | 22% | 24% | 28% | 27% |
| VGM | 102 μ^3 | 75 μ^3 | 84 μ^3 | 88 μ^3 | 107 μ^3 |
| CCMH | 29,3 g/DL | 31,5 g/DL | g/DL | g/DL | g/DL |
| TGMH | 29,7 pg | 23,5 pg | 10,1 pg | 18 pg | 18,5 pg |
| Plaquettes | 67 G/L | 237 G/L | 24 G/L, | 68 G/L, | 229 G/L, |
| Neutrophiles | 65% | 82% | 7% | 53% | 42% |
| Eosinophiles | 0% | 2% | 0% | 0% | 0% |
| Basophiles | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Lymphocytes | 13% | 10% | 64% | 41% | 53% |
| Monocytes | 22% | 6% | 29% | 6% | 5% |

**Figure 2.1 :** histogramme présente les cytopénies et leur association chez patients atteints des SMD.

- On se basant sur les résultats obtenue chez nos 5 cas nous avons trouvé 100% des cas présentant un taux d'HBG inférieure à 12g/dl avec une moyenne de 8.06g/dl ce qui signifie qui sont tous anémiques, et associée à d'autres cytopénies dans 80% des cas (n=4); sévère ≤ 8 g/dl dans 40% (n=2), modéré $8 < \text{HBG} < 10$ g/dl dans 60% (n= 3).
- Dans des cas il existe une neutropénie associée parallèlement à une baisse de monocytes. Le chiffre de leucocytes peut être augmenter avec un nombre de monocyte supérieur à 1000/mm, associée à une anémie dans 80% des cas (n=4).
- La thrombopénie était associée à une anémie dans 40% des cas. Exceptionnellement il existe une hypereplaquétose qui correspond, le plus souvent à des caryotypes particuliers ou à des anémies sidéroplastiques associées à une thrombocytose, dont cette dernière est confirmée systématiquement par un frottis sanguin.
- Pancytopénie qui touche les trois lignées et associe une anémie + une neutropénie + une thrombopénie, elle est présente dans 60% des cas (n=3).

Ces résultats montrent que l'anémie est majoritairement associée à une leucopénie et/ou une thrombopénie.

II.2.2. Résultats du frottis sanguin : En se basant sur les résultats obtenus par les deux paramètres (VGM, CCMH) nous avons complété l'hémogramme par l'étude du frottis du sang chez l'ensemble des patients. Ces résultats nous ont permis lors de l'observation par l'œil expert d'évoquer le diagnostic, de distinguer les formes anormales et confirmer ces données quantitatives et qualitatives par la recherche des signes de dysplasie touchant les trois lignées :

II.2.2.1. Dysérythropoïèse : On trouve :

- Anisocytose, qui est définie par la présence d'hématies de taille diverses, comme le cas de la macrocytose, qui est représentée par une l'augmentation du diamètre apparent de l'hématie, (l'augmentation du VGM) ».
- Poïkilocytose, caractérisée par la présence d'hématies de formes diverses qui est le cas d'une anisochromie, définie par la présence d'hématies de coloration variable, pouvant aller jusqu'à la présence d'une double population, c'est-à-dire la coexistence d'hématies normochromes et hypochromes, évoquant le plus souvent une anémie sidéroplastique.
- Ponctuations basophiles
- Erythroblastes circulants

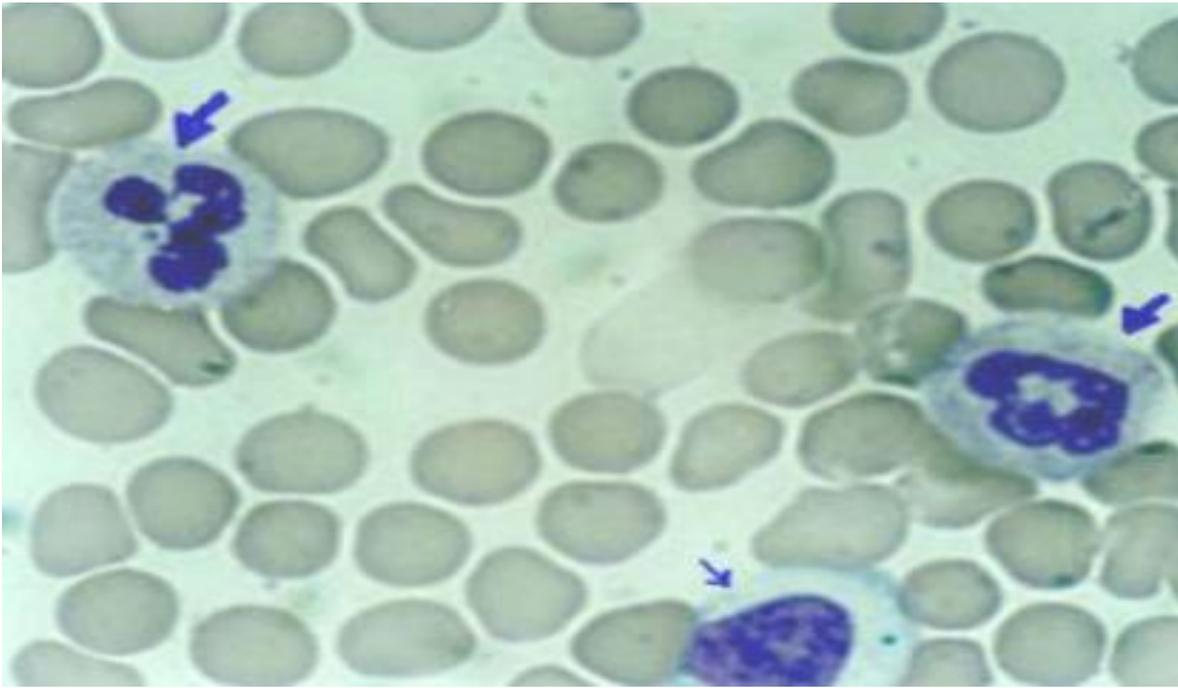


Figure 2.2: Dysérythropoïèse chez 2 cas : Frottis sanguin d'une anémie macrocytaire
coloration : May-Grünwald-Giemsa Grx40

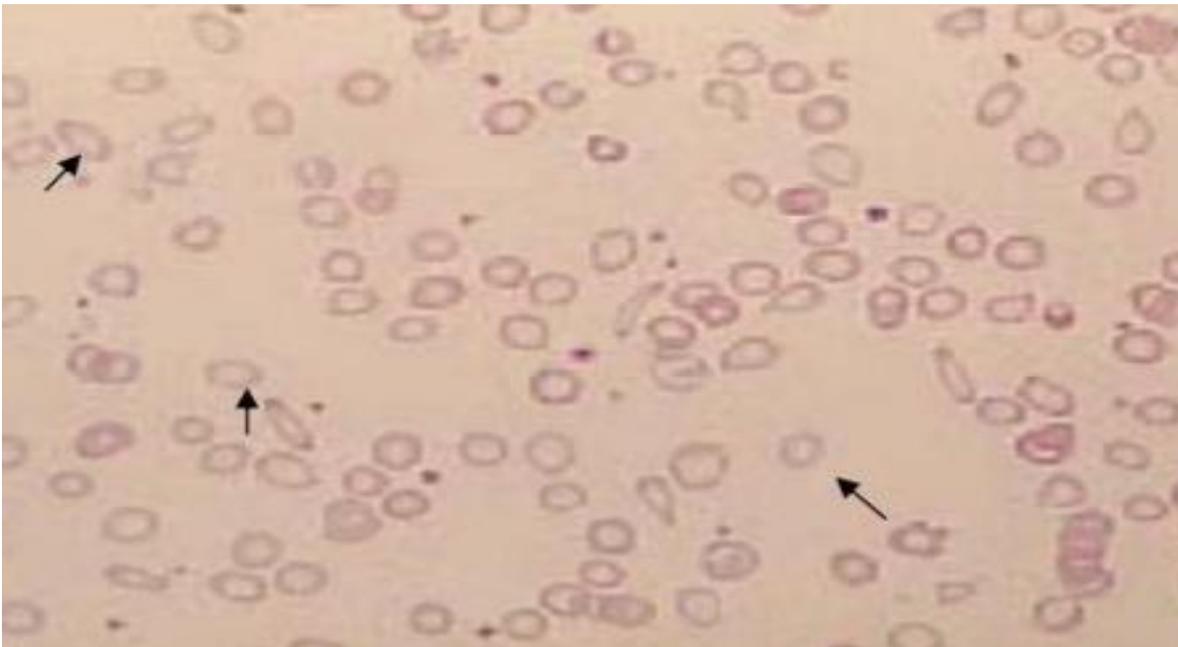


Figure 2.3: Dysérythropoïèse chez 2 cas des patients : Frottis sanguin d'une anémie
normocytaire normochrome coloration : May-Grünwald-Giemsa Grx40 .

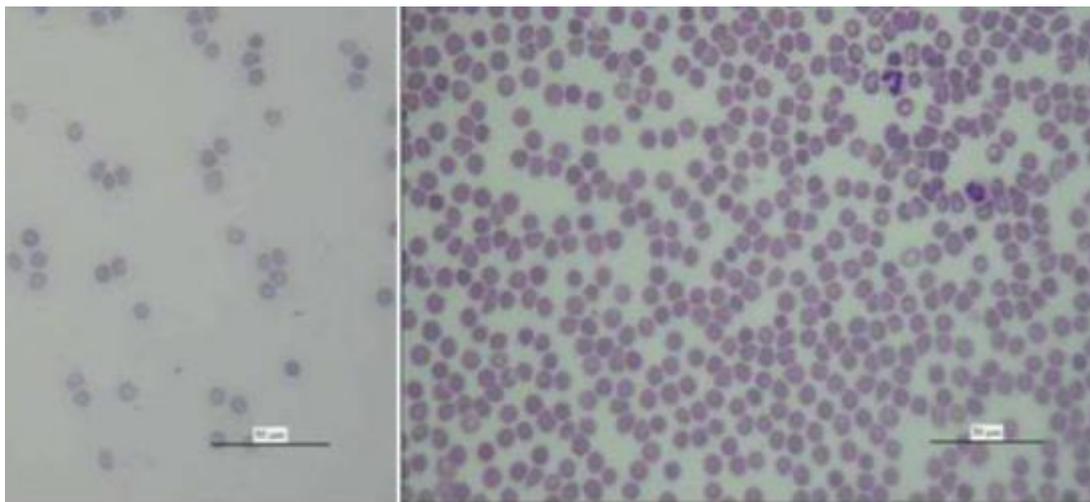


Figure 2.4 : Dysérythropoïèse dans 1 des cas : Frottis sanguin d'une anémie microcytaire hypochrome Coloration : May-Grünwald-Giemsa Grx40.

II.2.2.2. Dysgranulopoïèse : qui sont des anomalies qualitatives où on observe Des anomalies cytoplasmiques avec la présence des :

- Des anomalies de segmentation du noyau où les polynucléaires neutrophiles qui sont hypo-segmentés et appelés par « pseudo-Pelger » par analogie avec l'anomalie constitutionnelle de Pelger-Huët, elles sont caractérisées par un noyau possédant deux lobes chez un seule patient, et un seul lobe dans les 4 autres patients
- Dégranulations dans 3cas, caractérisés par la diminution ou l'absence des granulations normalement présentes (figure 2.5), conférant parfois un aspect transparent au cytoplasme. Cette dégranulation visible par les colorations usuelles correspond à l'échelon ultra structural à un défaut des granulations secondaires neutrophiles,
- Polys vacuolés
- Inclusions basophiles de taille variable, localisées à la périphérie du cytoplasme, définissant le corps de Döhle
- Anomalies fonctionnelles

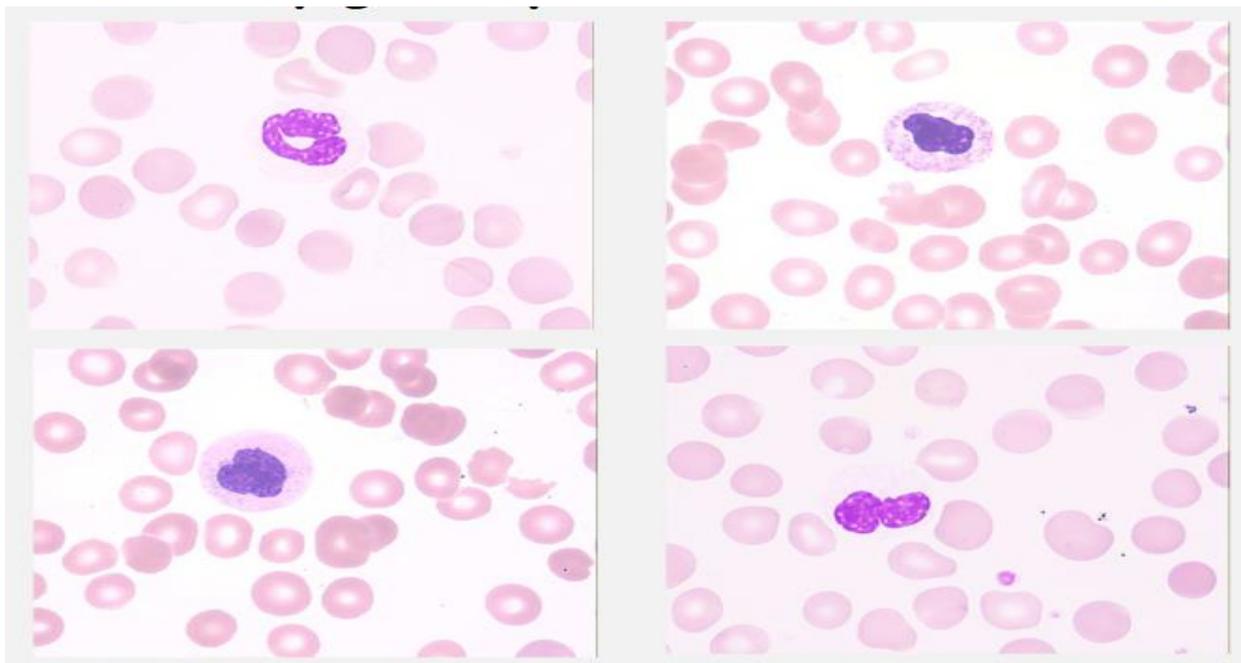


Figure 2.5: Dysgranulopoïèse sur un Frottis de sang coloration : May-Grünewald-GiemsaGrx100[.].

Ces anomalies qualitatives peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel, car 'hypo-segmentation extrême des polynucléaires neutrophiles ne doit pas être confondues avec les myélocytes neutrophiles dont la chromatine est moins dense.

II.2.2.3. Dymégacaryopoïèse : où on observe la présence de plaquettes de grande taille voire de plaquettes géantes (figure 2.6), c'est-a-dire d'une taille supérieure à celle d'un globule rouge, et des plaquettes vides (granulations anormale).

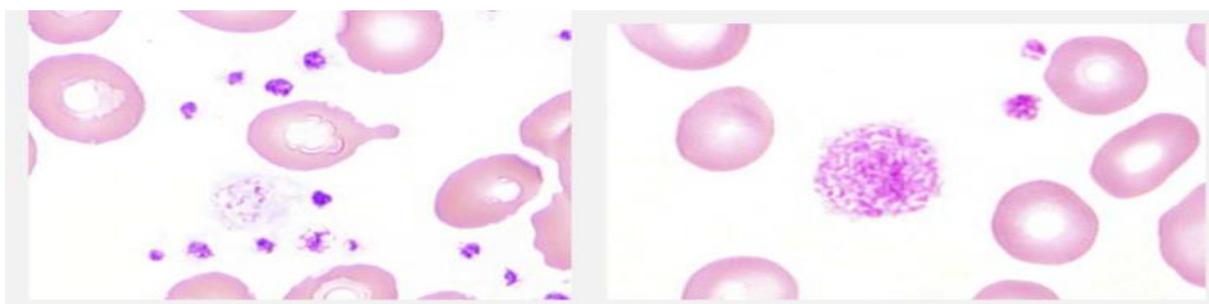


Figure2.6. : Dymégacaryopoïèse : plaquettes anormales sur un Frottis de sang coloration : May-Grünewald-GiemsaGrx100[.].

II.2.3. Résultats du myélogramme : Les précurseurs des éléments cellulaires sanguins se forment dans la moelle osseuse. Pour cela le myélogramme est réalisé en principe à la suite d'un hémogramme ayant mis en évidence des perturbations par exemple en cas de

déficit ou de prolifération de certaines cellules dans le sang. Les deux paramètres importants dans ce contexte sont le nombre de blastes et l'existence éventuelle d'anomalies morphologiques signant la dysplasie, Il permet d'apprécier les précurseurs des différentes lignées (érythroblastes : précurseurs des globules rouges, précurseurs des globules blancs polynucléaires lymphocytes et monocytes, mégacaryocytes : précurseurs des plaquettes sanguines). Toutes les hémopathies d'origine centrale ont été ainsi appréhendées.

II.2.3.1. Résultats du frottis médullaire :

La moelle des syndromes myélodysplasiques est riche, mais constituée de cellules morphologiquement et fonctionnellement anormales, qui vont pour la plupart mourir avant différenciation totale, expliquant la pancytopenie fréquente. Les anomalies morphologiques ont été dans 100% des cas multi-lignées, touchent La ligné érythrocytaire. Les deux paramètres importants dans ce contexte sont le nombre de blastes et l'existence éventuelle d'anomalies morphologiques signant la dysplasie.

Signes de Dysérythropoïèse : Ces anomalies qualitatives comprennent des anomalies du noyau et du cytoplasme :

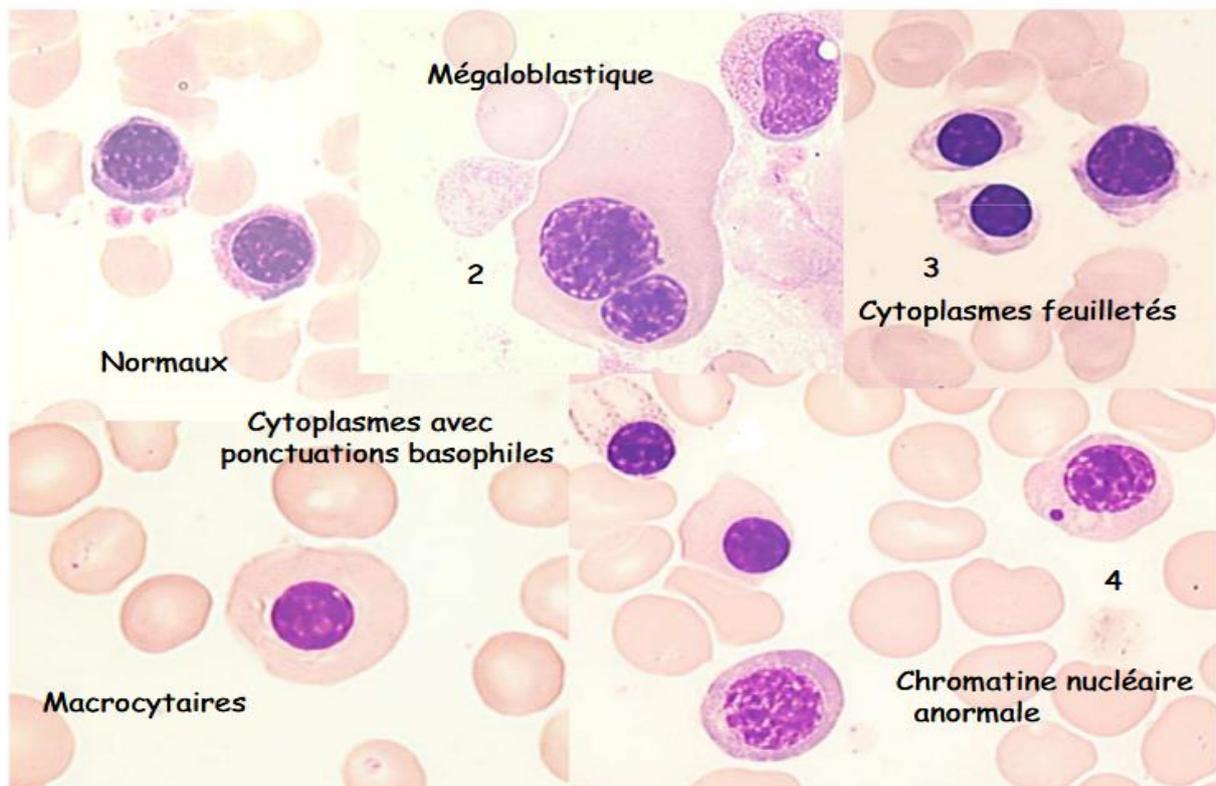


Figure 2.7: Dysérythropoïèse coloration : May-Grünewald-Giemsa sur un Frottis de moelle osseuse Grx100

- Anomalies nucléaires : Les érythroblastes présentent d'une grande taille voire un gigantisme ainsi qu'un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. Cette anomalie est caractérisée par une dissociation entre la maturation normale du cytoplasme de l'érythroblaste qui prend les différentes colorations classiquement décrites et la persistance d'un noyau d'aspect plus ou moins immature. La présence d'un noyau dystrophique, aux contours irréguliers, et d'une bi-nucléarité est observée (figure 2.7), une multi-nucléarité étant plus rare.
- Anomalies cytoplasmiques : présence des défaut d'hémoglobination surtout acidophiles et polychromatophiles. On observe aussi d'érythroblastes au cytoplasme feuillète (figure), Cette hétérogénéité de coloration du cytoplasme est mieux visible au stade d'érythroblaste polychromatophiles et surtout acidophile. On cite également des ponctuations basophiles, décrites précédemment.

Signes de dysgranulopoïèse : La dysgranulopoïèse se manifeste, quant à elle, à la fois par des atteintes cytoplasmiques et nucléaires ainsi que la mise en évidence d'un éventuel excès de blastes (figure 2.8) :

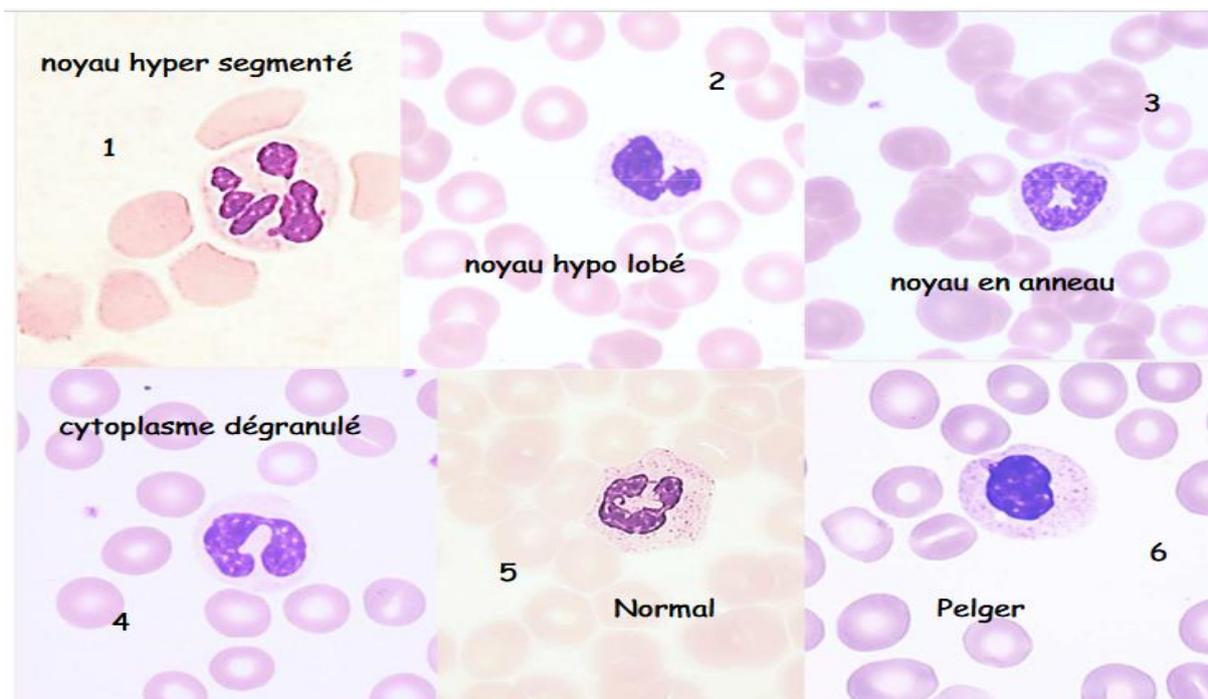


Figure 2.8 : Dysgranulopoïès coloration de May-Grünwald-Giemsa sur un Frottis de moelle osseuse Grx40

- Anomalies cytoplasmiques : Une dégranulation et une hypo-granulation ont été marquées (figure 2.7) ça concerne les polynucléaires neutrophiles mais également les

précurseurs myéloïdes tels les métamyélocytes et les myélocytes neutrophiles. On note également présence des promyélocytes renfermant de nombreuses granulations azurophiles. Ces éléments immatures sont à distinguer des myéloblastes en s'appuyant sur la présence d'un archoplasme (zone blanche juxta-nucléaire correspondant à l'appareil de Golgi) bien visible à ce stade et sur le nombre de granulations azurophiles.

- Anomalies nucléaires : Une hypo-segmentation des polynucléaires neutrophiles s'accompagnant d'une condensation anormale de la chromatine, est également observée dans la moelle osseuse. Ainsi une hyper-segmentation des polynucléaires neutrophiles, caractérisée par un noyau comprenant plus de 6 lobes. Des polynucléaires neutrophiles au noyau dystrophique ont été retrouvés.

Signes de dysmégacaryopoïèse : Les dystrophies observables affectent ici essentiellement le noyau. Ils comprennent des anomalies de lobulation ou de fragmentation du noyau ainsi que la mise en évidence de micromégacaryocytes.

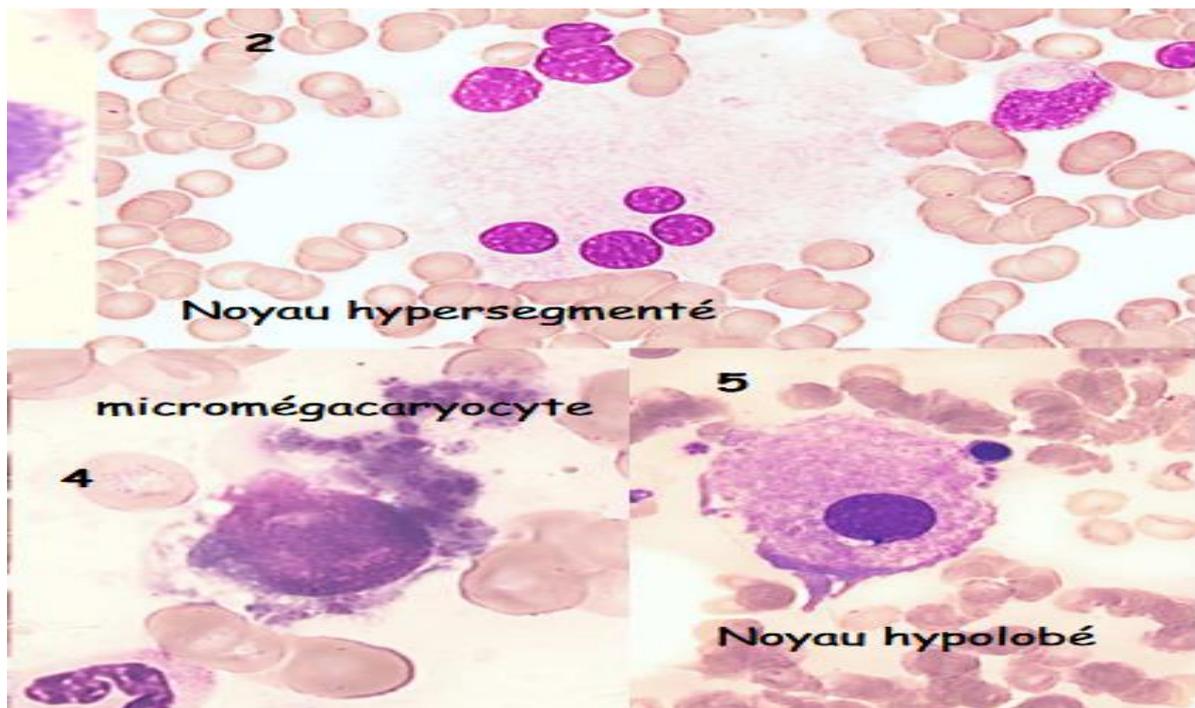


Figure 2.9 : Dysmégacaryopoïèse coloration de May-Grünwald-Giemsa sur un Frottis de moelle osseuse Grx100

- Hypo-lobulation du noyau : Les mégacaryocytes au noyau hypobole sont caractérisés par un noyau ayant perdu sa poly-lobulation habituelle. Une multi-nucléarité conférant au mégacaryocyte un noyau l'aspect fragmente et également être observée (figure 2.9).

- Micromégacaryocytes : Il s'agit de mégacaryocytes de petite taille, environ celle d'un lymphocyte, au noyau régulier, arrondi, à la chromatine très dense, au cytoplasme peu visible, présentant parfois des expansions, parfois entouré de plaquettes à proximité (figure 2.9).

II.2.3.2. Résultats de la biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

La Biopsie ostéo-médullaire, nous a présentée quelques avantages par rapport au myélogramme. Elle nous a permis la répartition de la quantité et la qualité de la fibrose médullaire qui est de type réticulinique. Elle a mis en évidence la présence des îlots de précurseurs immatures qui sont non spécifique est suggestive des SMD. Par ailleurs elle nous a permis d'étudier avec plus de précision la dysmégacaryocytopoïèse

II.2.4. Résultats des examens biochimiques :

À côté de ces anomalies caractéristiques du sang et de la moelle, on a obtenu d'autres anomalies biologiques :

- Des stigmates d'hémolyse ou la bilirubine libre est augmentée, qui est généralement dû à une hémolyse intramédullaire ou exceptionnellement périphérique, soit corpusculaire, sans doute dû à des anomalies acquises de la membrane ou des enzymes érythrocytaires, soit extra corpusculaire avec un test de Coombs direct positif.
- Des anomalies de l'électrophorèse de l'hémoglobine avec une augmentation de l'hémoglobine F.
- Une perte d'antigène de groupe sanguin, expliquant parfois la difficulté du groupage.
- Une surcharge matérielle résultant d'une hyper-absorption digestive du fer .
- Augmentation de l'acide urique témoignant de l'hypercatabolisme cellulaire.
- Des valeurs de pronostic péjoratif de LDH sérique qui est un reflet indirect du turnover cellulaire intramédullaire (à la fois la prolifération et l'apoptose).

Conclusion :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des troubles des cellules souches hématopoïétiques caractérisés par une hématopoïèse dysplasique, inefficace, clonale et néoplasique, ils représentent un problème hématologique complexe, et se caractérisent par une anémie évolutive, une leucopénie et une thrombocytopénie, seules ou en association, entraînant une dépendance aux transfusions de globules rouges et de plaquettes et un risque accru d'infection.

Le diagnostic est basé sur la morphologie des cellules hématopoïétiques dans l'aspirât de moelle osseuse et le matériel de biopsie. L'incidence des SMD augmente avec l'âge, mais le syndrome est également de plus en plus reconnu chez les patients plus jeunes.

La mort survient généralement secondairement aux complications d'une insuffisance médullaire ou à une progression vers une leucémie aiguë, pour cela il serait intéressant de poursuivre ce travail en combinant cette représentation dynamique de la maladie avec d'autres essais cliniques pragmatiques dans la vie réelle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adam S. Sperling, C. J. (2017, July 01). The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal hematopoiesis to secondary leukemia. HHS Public Access , 1-38.
- Chang, Y. H. (2021). Myelodysplastic syndromes and overlap syndromes. BLOOD RESEARCH , 56 (1), 51-64.
- eclache verginia, l.-p. M. (2016). la place de la cytogénétique dans la prise en charge de syndrome myélodysplasique. ann biol clin , 74 (5), 525-533.
- FOURNIER, E. (27 Juin 2017). Etude du profil mutationnel des leucémies aiguës myéloïdes du sujet âgé par séquençage haut débit : résultats de l'essai ALFA-0701. Lille, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, France .
- Hassan Awada, B. T. (2020). The Genomics of Myelodysplastic Syndromes:Origins of Disease Evolution, Biological Pathways,and Prognostic Implications. cells (09), 1-26.
- ITZYKSON.R. (2013). anomalies génétiques et épigénétiques dans les syndromes myélodysplasique. Horizons hémato , 03 (03), 97-98.
- JEAN, C. A. (1994). précis des maladies hématologique (éd. 2 eme). paris: copyright.
- KMICHE, M. (2020). le syndrome myelodysplasique avancées actuelles. rabat, faculté de médecine , maroc : université mohamed 5 de rabat.
- laboratoire d'hematologie du CHU d'angers. (2016, octobre). hematocell.fr. (université angers)
- Liang Chen, J.-Y. C.-J. (2018). The Augmented R-Loop Is a Unifying Mechanism for Myelodysplastic Syndromes Induced by High-Risk Splicing Factor Mutations. Molecular Cell , 69, 412–425.
- Ming Liu, F. W. (2021, June 22). Gene mutation spectrum of patients with myelodysplastic syndrome and progression to acute myeloid leukemia. international journals of hematologic end oncology .
- RazaA et al (2012). The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. Nature Reviews Cancer 12, pages 849–859
- Raphaël Itzykson, P. M. (2016). Les syndromes myélodysplasiques. XI (06), 297-301.
- sébahoun, g. (2012). atlas en hématologie clinique et biologie (éd. 2 eme). lavis, italie: arnette.
- T. Cluzeau, O. K. (2017). What's up in myelodysplastic syndromes' physiopathology? dossier , XII (01), 16-55.

Résumé

Le syndrome myélodysplasique (SMD) comprend un groupe diversifié de troubles de la moelle osseuse clonaux et potentiellement malins caractérisés par une hématopoïèse inefficace et inadéquate. La source présumée de SMD est une cellule souche hématopoïétique pluripotente ou une cellule progénitrice précoce de la moelle génétiquement lésée, le plus souvent dans DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53 et SF3B1, ce qui suggère que les mutations de ces gènes clés sont importantes pour déclencher la maladie. En revanche, des mutations dans les facteurs de transcription hématopoïétiques et les voies de signalisation activées ont tendance à se produire au cours de la progression de la maladie vers un SMD et une LAMs.

Notre étude réalisée sur les patients atteints d'un syndrome Myélodysplasique a pour objectif d'examiner la compréhension actuelle de la pathogenèse moléculaire et d'identifier correctement la maladie (cytologie, cytochimie).

Les résultats obtenus par l'hémogramme complet avec la lecture des frottis de sang et de moelle complétée par des réactions cytochimique montrent que Le patient typique atteint du syndrome myélodysplasique (SMD) présente une anémie normocytaire ou légèrement macrocytaire qui est réfractaire. De nombreux patients ont également une numération leucocytaire et plaquettaire anormale, généralement une neutropénie et/ou une thrombocytopénie. Cependant, étant donné qu'un seul marqueur diagnostique, biologique ou génétique fiable n'a pas encore été découvert pour le SMD, les altérations morphologiques dysplasiques quantitatives et qualitatives des précurseurs de la moelle osseuse et des cellules du sang périphérique sont toujours fondamentales pour la classification diagnostique.

Mots clés : Myélodysplasique / clonalité / mutations / cytopénies / Blastes.

Abstract

Myelodysplastic syndrome (MDS) comprises a diverse group of clonal and potentially malignant bone marrow disorders characterized by ineffective and inadequate hematopoiesis. The presumed source of SMD is a pluripotent hematopoietic stem cell or early genetically injured marrow progenitor cell, most commonly in DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, and SF3B1, suggesting that mutations in these key genes are important for triggering disease. In contrast, mutations in hematopoietic transcription factors and activated signaling pathways tend to occur during disease progression to MDS and AML.

Our study in patients with Myelodysplastic Syndrome aims to examine the current understanding of molecular pathogenesis and to correctly identify the disease (cytology, cytochemistry).

The results obtained by the complete blood count with the reading of blood and marrow smears supplemented by cytochemical reactions show that the typical patient with myelodysplastic syndrome (MDS) has normocytic or mildly macrocytic anemia which is refractory. Many patients also have abnormal white blood cell and platelet counts, usually neutropenia and / or thrombocytopenia. However, since a single reliable diagnostic, biological or genetic marker has not yet been discovered for MDS, quantitative and qualitative dysplastic morphological alterations in bone marrow precursors and peripheral blood cells are still fundamental for the development. diagnostic classification.

Keywords : Myelodysplastic / clonality / mutations / cytopenia / Blasts