

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025 - 2026

N° 68

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Aline BEAUCHÊNE

**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES PARAMÈTRES D'HÉMATOLOGIE
CELLULAIRE AUTOMATISÉE UTILES À LA DÉTECTION DES
SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 SEPTEMBRE 2025

JURY

Président :

Pr Claire POUPLARD, PU-PH, Laboratoire d'hématologie-Hémostase – CHRU de Tours

Membres :

Pr Olivier HERAULT, PU-PH, Laboratoire d'hématologie biologique – CHRU de Tours

Dr Emmanuelle RAULT, PH, Laboratoire d'hématologie biologique – CHRU de Tours

Dr Sébastien LACHOT, PH, Laboratoire d'hématologie biologique – CHRU de Tours

ANNEE : 2024 – 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBault	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE

DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Lundi 22 septembre 2025

*L'étudiant
Aline BEAUCHENE*

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

A mon jury,

A Madame le Professeur Claire POUPLARD,

Professeur des Universités, pharmacien, PU-PH, Laboratoire d'hématologie-Hémostase – CHRU de Tours

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma plus sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Olivier HERAULT,

Professeur des Universités, médecin, PU-PH, Laboratoire d'hématologie biologique – CHRU de Tours

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant d'intégrer ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma plus sincère gratitude.

A Madame le Docteur Emmanuelle RAULT,

PH, pharmacien, Laboratoire d'hématologie biologique – CHRU de Tours

Je te remercie pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Merci infiniment pour ton encadrement et ton aide tout au long de ce travail. En tant qu'interne, c'est une chance d'avoir pu apprendre la cytologie à tes côtés. Merci pour toutes ces connaissances partagées.

A Monsieur le Docteur Sébastien LACHOT,

PH, médecin, Laboratoire d'hématologie biologique – CHRU de Tours

Je te remercie pour toutes les connaissances en cytologie et en biologie moléculaire que tu aies pu me transmettre en tant qu'externe et en tant qu'interne. C'était un réel plaisir d'être encadrée par un biologiste comme toi. Merci pour tout.

A mes proches,

A ceux qui ont fait que ces années étaient agréables,

Merci à toi Tarek et la team de chefs pour ces bons moments partagés. Merci à mes co-internes pour avoir passé d'agréables instants durant cet internat.

A Gwenola,

Je remercie pour les très bons instants que l'on a partagé en début d'internat. Que cela continue.

A Léonie,

Je remercie ce premier jour de TP de pharma qui nous a rapproché pour commencer une belle amitié. Merci pour ta bonne humeur partagée tout au long de ces années.

A mes copains du DIU d'hématologie,

Merci pour les moments agréables que l'on a passé ensemble dans les grandes villes de l'Ouest. Votre présence m'a fait beaucoup de bien durant cette année. J'espère que ce petit groupe perdurera.

A Corentin,

Ces années ont eu du mal à nous rapprocher, mais tu as été là quand il fallait. Merci pour ta joie, ta folie et ta philosophie de vie.

A Chloé,

Je te remercie de ton grand soutien durant ces années. Même à l'autre bout du monde, tu resteras mon pilier.

A ma sœur,

Je sais que le changement de vie auquel tu as dû t'adapter était compliqué. Merci pour ta patience et ton courage à supporter ces années durant lesquelles nous étions éloignées. Je souhaite que les années qui viennent nous permettent de profiter ensemble, entre sœurs.

A mon oncle,

Merci pour ton soutien et ta disponibilité sur ces longues années.

A mes parents,

Je vous remercie de votre présence tout au long de ces années. A toi maman, je te remercie de ton soutien et de ta patience. A toi papa, parti trop tôt sans voir mon avenir, comme si ma réussite en 1^{ère} année marquait le tournant d'une nouvelle vie sans que tu puisses m'accompagner. Au-delà de ce malheur, je te remercie de m'avoir fait découvrir ce monde qui m'a beaucoup apporté et pour lequel mes souvenirs sont grands. Merci.

A Valentin,

Je te remercie pour ta bienveillance, ton aide, ta patience, ton amour et tant de choses qui m'ont permis d'avancer sereinement. Continuons ensemble vers de belles aventures.

Table des matières

I. Introduction.....	15
1. Syndromes myélodysplasiques	15
1.1. Épidémiologie.....	15
1.2. Physiopathologie	15
1.3. Diagnostic.....	16
1.3.1. Clinique	16
1.3.2. Diagnostic biologique.....	17
1.3.3. Classification.....	21
1.3.4. Traitement.....	22
2. Technologie XN et paramètres disponibles	23
2.1. Mesure de l'hémoglobine.....	23
2.2. Canal RBC/PLT	23
2.3. Canal WNR	24
2.4. Canal WDF.....	25
2.5. Canal RET	27
2.6. Canal PLT-F	29
II. Problématique et objectifs	30
III. Méthodes	31
IV. Analyse des données / Résultats.....	32
1. Historique des paramètres étudiés	32
2. Paramètres discriminants	32
2.1. Lignée granulocytaire	38
2.2. Lignée plaquettaire.....	41
2.3. Lignée érythrocytaire.....	41
3. Scores publiés	42
3.1. Score de Carattini et al.....	45
3.2. Score de monodysplasie	45
3.3. Score à treize paramètres	46
3.4. Score MDS-CBC.....	48
3.5. Score MDS-LS	49
3.6. Algorithme d'Oster et al.....	50
3.7. Amélioration du score MDS-CBC.....	52
3.8. Score à six paramètres de Park et al.....	58
V. Discussion	59

1. Corrélation entre les paramètres du XN et la cytologie des SMD	59
1.1. Paramètres des polynucléaires neutrophiles.....	59
1.2. Paramètres des globules rouges et des réticulocytes.....	60
1.3. Paramètres de plaquettes	61
1.4. Paramètres des autres cellules.....	61
2. Lien entre la cytologie et les sous-types de SMD.....	61
3. Perspectives d'amélioration.....	62
VI. Conclusion et perspectives.....	64

Liste des abréviations

AA/hypocellular marrow: Aplasie médullaire/moelle hypocellulaire

ADN : Acide DésoxyRibonucléique

AHAI : Anémies Hémolytiques Auto-Immunes

AL2 : Axial Light Loss

ANC : Absolute Neutrophil Count

ARN : Acide RiboNucléique

AUC : Area Under Curve

AS-LYMP : Antibody-Synthesizing lymphocytes

BASO : Polynucléaire basophile

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CKD-High WBC : Insuffisants rénaux avec leucocytose

CKD-Low WBC : Insuffisants rénaux avec leucopénie

CML : Leucémie Myéloïde Chronique

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

DPS : DePolarized side Scatter

EDTA : acide Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique

FSC : Forward SCatter

GFHC : Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire

GPX3 : Glutathione Peroxidase 3

GR : Globule Rouge

HDW : Hemoglobin Distribution Width

HFR : High Fluorescence Ratio

Hb : Hémoglobine

HLR : High Light scatter Reticulocytes

HTE : Hématocrite

HYPER-He : Percentage of Hyper-haemoglobinised red cells

HYPO-He : Percentage of Hypo-haemoglobinised red cells

IAS : Intermediate Angle Scatter

ICC : Classification Consensuelle Internationale des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aigües

IG : Immature Granulocytes

IPF : Immature Platelet Fraction
 IPSS-M : International Prognostic Scoring System-Molecular
 IRF : Immature Reticulocyte Fraction
 ISLH : International Society for Laboratory Hematology
 LA : Leucémie Aigüe
 LALS : Low Angle Light Scatter
 LAM : Leucémies Aigues Myéloblastiques
 LFR : Low Fluorescence Ratio
 LMALS : Lower Median Angle Light Scatter
 LMMC : Leucémie MyéloMonocytaire Chronique
 LUC : Large Unstained Cells
 LY-Z : Valeur moyenne du nuage des lymphocytes sur l'axe Z
 LYMPH : Lymphocyte
 MAC : Macrocytic RBCs
 MacroR : Macrocytic Red blood cell
 MALS : Median Angle Light Scatter
 MDS-CBC : MyeloDysplastic Syndrome – Complete Blood Count
 MDS-IB1 : MyeloDysplastic Syndrome with Increased Blast 1
 MDS-IB2 : MyeloDysplastic Syndrome with Increased Blast 2
 MDS-LB : MyeloDysplastic Syndrome with Low Blaste
 MDS-LS : MDS-Likelihood Score
 MDS/MPN : Syndrome MyéloDysplasique MyéloProlifératif
 MDS-RS : MyeloDysplastic Syndrome with Ring Sideroblasts
 MFR : Medium Fluorescence Ratio
 MGG : May-Grünwald Giemsa
 MicroR : Microcytic Red blood cell
 MN : Mean
 MONO : Monocyte
 MPN : Néoplasme MyéloProlifératif
 MSCV : Volume moyen des globules rouges sphérisés
 NEUT : Neutrophil
 NEUT-GI : Neutrophil Granularity Intensity

NEUT-RI : Neutrophil Reactivity Intensity
NFS : Numération de Formule Sanguine
NGS : New Generation Sequencing
NNRBC : Non-Nucleated Red Blood Cells
NRBC : Nucleated red blood cells
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P-LCR : Platelet Large Cell Ratio
PARP : Poly ADP-Ribose Polymérase
PCT : Plaquettochrome
PDW : Platelet Distribution Width
PLT : Plaquette
PLT-F : Mesure des plaquettes par fluorescence
PLT-I : Mesure des plaquettes par impédance
PLT-O : Mesure des plaquettes par technique optique
PNN : PolyNucléaire Neutrophile
PNB : PolyNucléaire Basophile
PSS : Polarized Side Scatter
RAEB : Refractory Anemia with Excess Blasts
RAEB-T : Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation
RBC : Red Blood Cell
RCMD : Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia
RCMD-RS : Refractory Cytopenia with Multilineage Dysplasia and Ring Sideroblasts
RCUD : Refractory Cytopenia with Unilineage Dysplasia
RDW : Red cell Distribution Width
RDW-CV : Red cell Distribution Width (coefficient of variation)
RDW-SD : Red cell Distribution Width (standard deviation)
RE-LYMP : Reactive lymphocyte
RET : Reticulocyte
RET-HE : RETiculocyte Haemoglobin Equivalent
RET-RBC-X : Intensité de la lumière fluorescente des RBC sur le scattergramme RET
RET-RBC-Y : Intensité de la lumière diffuse frontale des RBC sur le scattergramme RET
RET-RBC-Z : Intensité de la lumière diffuse latérale des RBC sur le scattergramme RET

RET-Y : Indice de fluorescence des réticulocytes

ROS : Reactive Oxygen Species

RS : Ring Sidéroblastes

SD : Standard Deviation

Sen. : Sensibilité

SFL : Side Fluorescence Light

SLS : Sodium Lauryl Sulfate

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

Spé. : Spécificité

SSC : Side SCatter

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

UMALS : Upper-Median-Angle Light Scatter

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VGM : Volume Globulaire Moyen

WBC : White Blood Cell

Figures

Figure 1 : Catégories cytogénétiques en fonction des anomalies issues du site "IPSS-M Risk Calculator"	20
Figure 2 : Classification et caractéristiques des néoplasmes myélodysplasiques (SMD) (OMS 2022).....	22
Figure 3 : Histogramme des plaquettes et hématies issus du canal RBC/PLT (Sysmex).....	24
Figure 4: Scattergramme du canal WNR (Extended IPU, CHU de Tours)	25
Figure 5 : Scattergramme du canal WNR (exemple d'un cas avec nombreux érythroblastes) (Extended IPU, CHU de Tours)	25
Figure 6 : Scattergramme du canal WDF (Extended IPU, CHU de Tours).....	26
Figure 7 : Localisation des populations leucocytaires sur le canal WDF (Sysmex)	26
Figure 8 : Paramètres en lien avec la distribution des données (Schillinger et al., 2018)	27
Figure 9 : Scattergramme des paramètres associés aux réticulocytes (Sysmex)	27
Figure 10 : Scattergramme de gauche d'un individu sain à côté d'un scattergramme d'un patient ayant des hématies hypochromes (Sysmex)	28
Figure 11 : Scattergramme du canal PLT-F (Sysmex).....	29
Figure 12 : Angles de diffusion obtenus sur les automates DxH (Zhu et al., 2022)	39
Figure 13 : Graphe VCS360 du DxH 800 (technologie Beckman Coulter) (Kato et al., 2024)	39
Figure 14 : Angles de diffusion de la lumière des automates d'Abbott (Zhu et al., 2022)	40
Figure 15 : Arbre décisionnel incluant le score de monodysplasie pour le diagnostic des LMMC au sein des automates de chez SYSMEX (Sysmex).....	46
Figure 16 : Performances diagnostiques des paramètres discriminants les SMD des cytopénies non malignes (Kim et al., 2018).....	47
Figure 17 : Diagramme en boîte représentant les scores des différents sujets (Kim et al., 2018)	47
Figure 18 : Répartition des scores des différents sujets (Kim et al., 2018)	48
Figure 19 : Performances du MDS-CBC score en fonction des cohortes (Boutault et al., 2017).....	48
Figure 20 : Répartition du score MDS-LS chez les sujets sains et les SMD (Ravalet et al., 2021).....	49
Figure 21 : Représentation de la fonction de distribution cumulative liée à la probabilité de SMD (Ravalet et al., 2021).....	50
Figure 22 : Score de probabilité en fonction des SMD (rouge) et des sujets sains (vert) (Oster et al., 2021)	51
Figure 23 : Comparaison des performances statistiques issues de deux modèles différents (Zhu et al., 2022)	52
Figure 24 : Présentation des paramètres les plus discriminants (Zhu et al., 2022)	52
Figure 25 : Performances statistiques des arbres décisionnels testés (Zhu et al., 2022)	53
Figure 26 : Histogramme montrant la répartition des MDS et des sujets sains selon le MDS-CBC score (Zhu et al., 2022)	54
Figure 27 : Arbre décisionnel du MDS-CBC score étendu (Zhu et al., 2022).....	55
Figure 28 : Score MDS-CBC et score de monodysplasie des trois différentes populations (Bouriche et al., 2024)	56
Figure 29 : Algorithme de détection des SMD et LMMC (Bouriche et al., 2024)	57
Figure 30 : Performances des différents scores comparant les sujets avec et sans SMD (Park et al., 2023)	58
Figure 31 : Comparaison des différents diagrammes en fonction de la granularité sur un XR-1000 (Sysmex) et DxH800 (Beckman Coulter) (Kato et al., 2024)	59

Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des paramètres associés aux polynucléaires neutrophiles.....	33
Tableau 2 : Caractéristiques des paramètres associés aux polynucléaires neutrophiles (suite)	34
Tableau 3 : Caractéristiques des paramètres associés aux monocytes	35
Tableau 4 : Caractéristiques des paramètres associés aux plaquettes et aux réticulocytes.....	36
Tableau 5 : Caractéristiques des paramètres associés aux hématies	37
Tableau 6 : Ensemble des scores développés pour la détection des SMD	43
Tableau 7 : Ensemble des scores développés pour la détection des SMD (suite).....	44
Tableau 8 : Performances statistiques de l'algorithme d'Oster et al. selon les prévalences (Oster et al., 2021).....	51

I. Introduction

Les syndromes myélodysplasiques sont des hémopathies malignes de diagnostic parfois difficile. L'absence de critère quantitatif ou qualitatif pour la réalisation d'un frottis sanguin au début de la maladie et la difficulté à identifier des signes de dysplasie significatifs peuvent aboutir un diagnostic tardif à un stade avancé de la maladie. Ces dernières années ont fait l'objet de nombreux travaux sur l'exploitation des données des automates d'hémogramme notamment pour améliorer le dépistage des SMD

1. Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies malignes causées par une atteinte de la cellule souche hématopoïétique responsable d'une hématopoïèse inefficace conduisant à des cytopénies périphériques. Ces pathologies font partie des états dits pré-leucémiques car elles peuvent évoluer spontanément en leucémie aigüe (LA) (1).

1.1. Épidémiologie

Les SMD sont des pathologies du sujet âgés affectant plutôt les hommes avec un sex ratio variant entre 1.5 et 2 (2). L'âge médian est de 70 ans et l'incidence pour tous âges confondus est estimé à 4 à 5 cas pour 100 000 habitants par an avec une augmentation importante après la soixante-dixième année (3). Les principaux facteurs de risques identifiés pouvant conduire au développement d'un SMD regroupent l'exposition aux toxiques professionnels (le benzène en particulier (substance cancérigène directe par son action génotoxique et également cancérigène indirecte par l'induction d'un stress oxydant), le tabagisme (l'une des sources les plus fréquente d'exposition au benzène), les radiations ionisantes, les hydrocarbures, les pesticides et les solvants. Certains SMD peuvent être secondaires à la radiothérapie ou à des cancers lorsque leur apparition survient après une exposition aux chimiothérapies leucémogènes notamment avec l'usage des agents alkylants ou des inhibiteurs de topoisomérase II (4). Plus récemment, les inhibiteurs de PARP (poly ADP-ribose polymérase) utilisés notamment dans le traitement du cancer de l'ovaire présenteraient probablement un risque de développer un SMD ou une LA. Ces molécules sont retenues dans la classification OMS 2022 dans les traitements à l'origine d'hémopathies myéloïdes secondaires (5). Les SMD sont dits primitifs ou de novo lorsqu'aucune exposition à des toxiques et aucune prédisposition génétique n'a été identifiée (6).

1.2. Physiopathologie

L'origine de ces syndromes résulte du développement d'une hématopoïèse clonale. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), localisées dans la moelle osseuse, sont à l'origine des différentes lignées cellulaires observables dans le sang et peuvent, au cours du vieillissement, et à cause de certains facteurs de risques, être altérées par des mutations génétiques (hématopoïèse clonale). Cette hématopoïèse clonale est constatée pour 10 % des sujets sains de plus de 65 ans et pour 20 % des sujets de plus de 90 ans et favorise l'apparition d'hémopathie maligne ou de cancer (1).

Le métabolisme d'oxydo-réduction a également un rôle dans l'apparition des mutations. Une étude a montré que de nombreux gènes étaient impliqués tel que GPX3 (Glutathione

Peroxidase 3) qui est localisé sur le bras long du chromosome 5 fréquemment impacté dans les SMD (7).

De plus, les principaux gènes mutés lors du vieillissement sont *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53*, *JAK2* et *SF3B1* (8,9). Les conséquences de ces mutations impactent les fonctionnalités des CSH (cellules souches hématopoïétiques) en perdant notamment certaines capacités de régénération, de dormance et de survie. L'ensemble des cellules mutées sont des cellules pré-leucémiques (10).

Selon les mutations acquises, des mécanismes spécifiques se mettent en place et ils contribuent à former différents sous-types de SMD. Par exemple, une mutation du gène d'épissage *SF3B1* entraîne une surcharge mitochondriale en fer dans les érythroblastes où les grains de fer se positionnent autour du noyau. Ceci qualifie ces cellules de sidéroblastes en couronne ou ring sidéroblastes (RS) (1).

Pour le syndrome 5q- caractérisant un SMD avec une thrombocytose, le gène *RPS14* code de façon insuffisante une protéine du ribosome. La traduction est alors limitée et certains transcrits comme GATA-1 ne sont pas traduits en protéine. Par conséquent, un déséquilibre entre la synthèse de l'hème et la production des chaînes globulines se produit et cela conduit à l'installation d'un stress oxydatif (11).

1.3. Diagnostic

1.3.1. Clinique

Les SMD sont majoritairement asymptomatiques et découverts fortuitement lors de la réalisation d'un hémogramme (12).

Les manifestations cliniques si elles sont présentes, vont dépendre de la lignée cellulaire impactée. S'il s'agit de la lignée érythrocytaire, plus fréquemment atteinte, l'anémie peut ne pas avoir de retentissement clinique pendant une longue période s'expliquant par son installation lente mais elle se révélera par une dyspnée, une pâleur ou une asthénie quand la tolérance du patient sera épuisée ou la profondeur de l'anémie trop importante. Lorsque la lignée plaquettaire est atteinte, une thrombopénie apparaît et les caractéristiques cliniques se regroupent sous la forme de saignements. Concernant la lignée granuleuse, la neutropénie contribuera à la survenue d'infections. Selon le stade de la pathologie et des sous-types, les SMD peuvent être découverts lors de la présence d'une altération de l'état général plus marquée ou même au stade de leucémie aigüe (13).

De plus, il a été observé que des manifestations dysimmunitaires et auto-inflammatoires étaient retrouvées chez les sujets atteints de SMD ou de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Cette dernière est une hémopathie frontière entre les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques avec des anomalies sur les lignées monocyttaire et granuleuse. Il existe des mutations somatiques présentes dans ces hémopathies qui seraient à l'origine du développement des manifestations citées précédemment. L'utilisation de l'azacitidine dans ces hémopathies agit également sur ces manifestations puisqu'elle cible des gènes communs à ces deux entités en s'incorporant dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) et en induisant son hypométhylation (14).

1.3.2. Diagnostic biologique

a. Hémogramme et frottis sanguin

La première étape du diagnostic repose sur l'interprétation de l'hémogramme ou de la numération formule sanguine (NFS).

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée pour les SMD est l'anémie (normocytaire, parfois macrocytaire) arégénérative qui est présente dans 80 % des cas (12). Devant cette découverte, un bilan périphérique étiologique doit s'orienter sur la recherche d'une carence en fer, vitamine B9 ou B12, un syndrome inflammatoire, une cause médicamenteuse, un alcoolisme chronique, une insuffisance thyroïdienne ou encore une insuffisance rénale. Plus rarement, des neutropénies ou des thrombopénies isolées sont observées (12). Une thrombopénie est observée pour 20 à 40 % des sujets malades et la neutropénie est présente dans 20% des cas de SMD (15). Parfois ce sont des bicytopénies ou des pancytopénies qui constituent la forme de révélation de cette pathologie. Le bilan étiologique de la thrombopénie comprend notamment des sérologies virales, un bilan d'hémostase, une électrophorèse des protéines sériques, un bilan hépatique et la recherche d'anticorps anti-nucléaires. Dans le cas des neutropénies, il faut rechercher une prise médicamenteuse, une infection en cours ou une carence vitaminique (16).

Le frottis sanguin est nécessaire pour détecter des anomalies évocatrices des diagnostics différentiels (schizocytes, agrégats plaquettaires, hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN)...) et pourra permettre d'évoquer d'emblée le diagnostic de SMD en cas d'anomalies morphologiques significatives des éléments myéloïdes et/ou en présence de blastes circulants (17).

De nombreuses recommandations ont émis des seuils à partir desquels un frottis sanguin devait être réalisé. L'ISLH, l'International Society for Laboratory Hematology préconise la réalisation d'un frottis sanguin lorsqu'un patient présente un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dL, un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 105 fL, une largeur de distribution des hématies (RDW) > 22%, une leucopénie inférieure à 4 G/L, une quantité de PNN inférieure à 1G/L ou une numération plaquettaire inférieure à $100 \times 10^9 /L$ (18). Les recommandations du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC) indiquent qu'une lecture du frottis sanguin est nécessaire notamment si l'hémoglobine est inférieure à 80 g/L, le VGM supérieur à 105 fL, les PNN inférieurs à 1,5 G/L, les plaquettes inférieures à 100 G/L et si le coefficient de variation du volume des globules rouges dépassent 22% (19). Les fournisseurs d'automates de numération proposent également des recommandations en fonction des performances de leurs technologies.

Concernant les anomalies qualitatives constatées à la lecture du frottis sanguin, la lignée granuleuse figure comme étant la lignée la plus souvent dysplasique. En effet, les PNN peuvent présenter les anomalies morphologiques suivantes : une hypossegmentation avec un nombre de lobes inférieur ou égal à 2 pouvant faire qualifier les PNN de « pseudo-Pelger » ou une dégranulation qui correspond à un déficit de granules rendant le cytoplasme des PNN parfois « transparent » (20). L'absence de granulations primaires, non visible sur le frottis sanguin coloré au MGG (May-Grünwald Giemsa), peut être détectée, par certains automates établissant la formule sanguine en partie en étudiant le contenu des cellules en myéloperoxydases, ou par des techniques de coloration non réalisées en routine dans ce contexte (21,22). De plus, l'hypossegmentation étant fréquente dans le SMD, elle peut aussi être observée dans les infections bactériennes sévères ou après administration de facteurs de croissance. Les anomalies

de type Pelger-Hüet peuvent être induites par certaines chimiothérapies ou traitements immunosuppresseurs (23).

Dans les SMD, l'aspect en « band cell » peut également être observé, qualifiant le noyau allongé, hyposégmenté, aux bords plus ou moins parallèles, ainsi qu'une condensation anormale de la chromatine, un diamètre cellulaire augmenté, des extensions nucléaires ou des amas de réticulum endoplasmique appelés « corps de Döhle » (20). L'ensemble de ces anomalies qualitatives, appelé « dysgranulopoïèse », s'accompagne de déficits fonctionnels comme une diminution de la phagocytose et de la bactéricide.

Ensuite, sur la lignée érythrocytaire, certains signes de dysérythropoïèse peuvent être observés. Ils comprennent l'anisocytose qui correspond à une population d'hématies hétérogène en taille, la poïkilocytose s'observant lorsque les hématies ont des formes variables et l'anisochromie qui traduit la présence d'hématies plus ou moins colorées (20).

Enfin, pour la lignée plaquettaire, la principale anomalie est la présence de macroplaquettes ou de plaquettes géantes dont le diamètre excède respectivement la moitié de celui d'une hématie ou celui d'une hématie complète. Il est également possible d'observer des plaquettes sans granulation. Toutes ces anomalies morphologiques sont généralement associées à des anomalies de leur fonction (20).

L'ensemble de ces anomalies ne sont ni constantes ni spécifiques du syndrome myélodysplasique mais elles sont d'une grande valeur diagnostique. Grâce à l'observation de ces particularités, le diagnostic de SMD peut fortement être suspecté à la lecture du frottis sanguin mais l'examen microscopique de la moelle osseuse, les études cytogénétiques et moléculaires permettront de le confirmer et de le classer (20).

La découverte d'une dysplasie cellulaire doit conduire à la réalisation d'un myélogramme après avoir exclu les diagnostics différentiels. Cependant la présence d'une cytopénie modérée sans cause évidente nécessite des bilans de contrôle afin de vérifier la persistance de la cytopénie. En l'absence de régression ou en présence de dysplasie cellulaire, la réalisation d'un myélogramme peut être envisagée afin de ne pas méconnaître un SMD débutant (17).

b. Myélogramme

Cet examen nécessite un prélèvement de moelle osseuse qui sera analysé au microscope pour une évaluation qualitative et quantitative de l'hématopoïèse. L'interprétation implique une connaissance du contexte clinique, un hémogramme complet récent (idéalement datant du même jour que le prélèvement médullaire) ainsi que l'analyse du frottis sanguin.

Après une coloration des frottis de moelle osseuse, une recherche attentive de signes de dysplasie sur les trois lignées myéloïdes est effectuée, ainsi qu'un décompte précis du pourcentage de blastes. Il est recommandé par l'OMS de compter 500 cellules au myélogramme pour évaluer le nombre de blastes. Pour l'évaluation qualitative des cellules, il est souhaitable d'observer au minimum 30 mégacaryocytes, 200 cellules issues de la lignée granuleuse et sur 200 érythroblastes (24).

A la lecture du frottis, la richesse médullaire normale voire augmentée contraste souvent avec les cytopénies périphériques. Cependant, certaines formes de SMD sont dites hypoplasiques et leur frottis médullaire sera peu cellulaire (25). Ce type de SMD et celui accompagné de myélofibrose seront diagnostiqués au moyen d'une biopsie ostéo-médullaire en complément du myélogramme (17).

Il est important de mentionner que les lignées cytopéniques et dysplasiques dans le sang ne sont pas systématiquement celles impactées dans la moelle osseuse. Concernant la dysérythropoïèse, les anomalies des érythroblastes peuvent comprendre : une mégaloblastose avec un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique, une perte du noyau rond avec des irrégularités nucléaires ou des bourgeonnements nucléaires, la présence de deux noyaux ou plus, de rares vacuoles cytoplasmiques ou un cytoplasme feuilleté ou lacunaire c'est-à-dire avec un défaut d'hémoglobiniisation notamment pour les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles. Sur le frottis, il est possible d'observer des ponts interchromatiniens entre les noyaux de deux érythroblastes ainsi que des îlots d'érythroblastes au même stade de maturation (26). Des ponctuations basophiles, des corps de Pappenheimer, ou des corps de Howell-Jolly sont aussi observables (20).

A propos de la dysgranulopoïèse, les anomalies retrouvées à la lecture du frottis sanguin sont également aperçues au frottis médullaire et elles peuvent être complétées par la présence de granulations azurophiles de plus grande taille dans les promyélocytes (20).

La valeur diagnostique la plus importante reposerait sur les signes de dysmégacaryopoïèse. Ces cellules sont physiologiquement retrouvées uniquement dans la moelle et jamais dans la circulation sanguine. En cas de dysplasie, une bi ou multi-nucléarité peut s'apercevoir qualifiant le mégacaryocyte « en sac de billes ». Cet aspect se différencie des mégacaryocytes normalement uninucléés et polylobés. Le noyau peut perdre sa lobulation, anomalie morphologique notamment observée dans le syndrome 5q-. La dernière anomalie rapportée concerne la présence de micromégacaryocytes caractérisés par une taille diminuée, un noyau rond et une chromatine particulière, souvent de densité intermédiaire. Dans le cytoplasme des mégacaryocytes, des vacuoles peuvent être observées (27).

L'analyse du myélogramme s'accompagne de la réalisation d'une coloration de Perl afin de rechercher la présence de sidéroblastes (érythroblastes comportant des granules de fer intracytoplasmiques). Cette coloration permet également d'évaluer le fer extra-hémique, lié à l'hémosidérine, aux granules de Pappenheimer ou plus souvent aux mitochondries, sous la forme de grains de couleur bleu-vert. Il existe différents types de sidéroblastes : le type 1 correspond à la présence de moins de 5 grains, le type 2 comprend les sidéroblastes ayant au moins 5 grains dans le cytoplasme et le type 3 correspond aux sidéroblastes en couronne dont les grains de fer sont au nombre minimum de 5 disposés en périphérie du noyau sur au minimum un tiers du noyau (28). Cependant il convient de noter que la présence de sidéroblastes n'est encore une fois ni constante ni spécifique des syndromes myélodysplasiques. Ils peuvent être retrouvés dans d'autres hémopathies comme les leucémies aigües ou les myélofibroses primitives. Leur présence est également citée dans les carences en vitamine B6, B9, B12, les carences en cuivre, le saturnisme, la surcharge en zinc, la prise de certains médicaments comme les antibiotiques ou dans les expositions aux toxines comme l'alcool ou le benzène (29). L'origine constitutionnelle existe en étant liée à l'X ou à des anomalies des mitochondries, du métabolisme de la thiamine ou à une carence en pyridoxine dans de plus rares cas (30).

c. Caryotype

L'analyse cytogénétique a pour objectif d'étudier le caryotype des cellules pathologiques, permettant parfois de confirmer le diagnostic et surtout d'évaluer le pronostic du patient. Après la réalisation de la ponction médullaire, un tube hépariné contenant de la moelle osseuse est analysé au sein des laboratoires de cytogénétique. La première étape est de mettre en culture les cellules à 37°C puis d'arrêter ces cultures au stade de métaphase. Des colorations sont ensuite réalisées pour mettre en évidence des bandes chromosomiques et la

lecture se réalise au microscope. Il est estimé que les anomalies cytogénétiques sont présentes pour 40 à 70 % des sujets atteints de SMD. Elles sont plus fréquentes dans les formes secondaires (31).

Selon les anomalies cytogénétiques observées, leur classification pronostique sera la suivante (Figure 1) :

*Cytogenetics Category	
☐ Very Good	-Y, del(11q).
☐ Good	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double including del(5q).
☐ Intermediate	del(7q), +8, +19, i(17q), any other single or double independent clones.
☐ Poor	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double including -7/del(7q), Complex: 3 abnormalities.
☐ Very Poor	Complex; > 3 abnormalities

Figure 1 : Catégories cytogénétiques en fonction des anomalies issues du site "IPSS-M Risk Calculator"

d. NGS

Grâce au développement de la biologie moléculaire et notamment du NGS (New Generation Sequencing), il est désormais possible de séquencer un grand nombre de gènes d'intérêt dans les cellules hématopoïétiques. Les résultats des NGS sont pris en compte pour l'élaboration des classifications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques (17). Après le recueil de la moelle ou du sang dans un tube EDTA (acide Ethylène-Diamine-Tétra-Acétique), l'ADN est extrait, amplifié, séquencé et l'analyse des résultats se fait informatiquement. Le NGS permet aussi de mettre en évidence une hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé lorsque des mutations sont retrouvées sans pathologie hématologique associée (31).

Le NGS permet de définir le type de SMD puisque la nouvelle classification de l'OMS 2022 distingue les SMD avec la mutation *SF3B1* et ceux avec une inactivation biallélique de *TP53*. Cet examen permet aussi de poser le diagnostic lorsque le myélogramme s'avère peu évocateur de SMD.

Les gènes inclus dans les panels vont dépendre de la classification de l'OMS 2022. En général, entre 30 et 80 gènes sont analysés selon les panels. Pour établir la classification pronostique du SMD grâce au score de l'IPSS-M (international prognostic scoring system-molecular), il est indispensable que les panels prennent en compte 31 gènes dont 16 gènes principaux (*TP53*, *MLL*, *FLT3*, *SF3B1*, *NPM1*, *RUNX1*, *NRAS*, *ETV6*, *IDH2*, *CBL*, *EZH2*, *U2AF1*, *SRSF2*, *DNMT3A*, *ASXL1* et *KRAS*) et 15 autres secondaires (*BCOR*, *BCORL1*, *CEBPA*, *ETNK1*, *GATA2*, *GNB1*, *IDH1*, *NF1*, *PHF6*, *PPMD1*, *PRPF8*, *PTPN11*, *SETBP1*, *STAG2* et *WT1*). Afin de classer le SMD comme étant à faible ou à haut risque d'évolution vers

la leucémie aigüe, cette classification se base sur d'autres facteurs pronostiques tels que le pourcentage de blastes retrouvés dans la moelle, le nombre et l'importance des cytopénies (anémie, thrombopénie), les anomalies de cytogénétique et la présence de mutations sur les 31 gènes (31). Sur le plan thérapeutique, la découverte de mutations comme celle de *TP53* permet d'expliquer la mauvaise réponse au lénalidomide chez certains patients ayant un syndrome 5q-. A l'inverse, des mutations sont intéressantes comme les mutations des gènes *IDH1/2* ou *FLT3* qui deviennent des cibles thérapeutiques (32).

1.3.3. Classification

La classification de l'OMS 2016 détaillait 6 types de SMD : SMD avec dysplasie unilignée, SMD avec dysplasie multilignée, SMD avec des sidéroblastes en couronne (MDS-RS) dont 2 sous-types (dysplasie uni- ou multilignée), SMD avec excès de blastes (de type 1 ou de type 2), SMD avec délétion isolée 5q- et les SMD inclassables (34).

Depuis la nouvelle classification de 2022, les SMD sont renommés « néoplasies myélodysplasiques » et ils se distinguent en 2 groupes dont l'un porte sur les anomalies cytogénétiques et moléculaires détectées (délétion 5q- isolée, mutation *SF3B1*, inactivation biallélique de *TP53*) et le second se caractérise par des aspects morphologiques. Les notions retrouvées dans l'ancienne classification telles que « dysplasie uni ou multilignée » ne sont plus utilisées. Concernant la proportion de blastes retrouvés dans la moelle, les SMD avec un pourcentage de blaste inférieur à 5 % sont appelés « MDS-LB » (LB : Low blaste), ceux avec un pourcentage compris entre 5% et 9% sont désignés par les termes « MDS-IB1 » et le terme de « MDS-IB2 » correspond au SMD avec un pourcentage de blaste compris entre 10% et 19% ou à l'observation de corps d'Auer. Une dernière catégorie correspond au SMD avec fibrose (Figure 2).

	Blasts	Cytogenetics	Mutations
MDS with defining genetic abnormalities			
MDS with low blasts and isolated 5q deletion (MDS-5q)	< 5% BM and < 2% PB	5q deletion alone, or with 1 other abnormality other than monosomy 7 or 7q deletion	
MDS with low blasts and SF3B1 mutation (MDS-SF3B1)		Absence of 5q deletion, monosomy 7, or complex karyotype	SF3B1
MDS with biallelic TP53 inactivation (MDS-biTP53)	< 20% BM and PB	Usually complex	Two or more TP53 mutations, or 1 mutation with evidence of TP53 copy number loss or cnLOH
MDS morphologically defined			
MDS with low blasts (MDS-LB)	< 5% BM and < 2% PB		
MDS hypoplastic (MDS-h)			
MDS with increased blasts (MDS-IB)			
MDS-IB1	5-9% BM or 2-4% PB		
MDS-IB2	10-19% BM or 5-19% PB or Auer rods		
MDS with fibrosis (MDS-f)	5-19% BM; 2-19% PB		

Figure 2 : Classification et caractéristiques des néoplasmes myélodysplasiques (SMD) (OMS 2022)

La désignation « SMD sans excès de blasts et avec mutation de *SF3B1* » est utilisable lors de la présence d'au moins 15 % de sidéroblastes en couronne même si la mutation *SF3B1* n'est pas recherchée (35).

Après quelques années d'utilisation de la classification de l'OMS 2016 et avec les différents progrès en hématologie, une seconde classification a été proposée par un ensemble d'experts en plus de celle de l'OMS 2022. Il s'agit de la classification consensuelle internationale des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aigües (ICC) (24). Concernant les SMD, plusieurs différences sont constatées entre les classifications de OMS 2022 et l'ICC 2022. En effet, l'excès de blasts compris entre 10 et 19% classe la pathologie en forme frontière entre SMD et les leucémies aigües myéloïdes (LAM) alors qu'elle aurait été classée en MDS-IB2 selon l'OMS 2022. De plus, la classification de l'ICC 2022 conserve les catégories SMD avec dysplasie unilignée et SMD avec multilignée. Enfin, l'ICC 2022 reprend une catégorie déjà présente dans la classification de l'OMS 2017 mais absente de celle de l'OMS 2022. Il s'agit des SMD sans dysplasie qui correspondent à une entité sans dysmyélopoïèse significative avec des anomalies cytogénétiques comme une monosomie 7, une délétion 7q ou un caryotype complexe (17).

1.3.4. Traitement

Le traitement du SMD est variable en fonction de la classification pronostique obtenue. Pour les SMD à faible risque, l'objectif principal sera de corriger l'anémie via la transfusion ou l'administration d'érythropoïétine (EPO). L'inconvénient des transfusions sera le risque de surcharge en fer ce qui nécessitera une surveillance du bilan martial et éventuellement une administration de chélateur de fer. L'anémie des syndromes 5q- est généralement traitée par

lenalidomide. Pour les thrombopénies, les transfusions ne sont pas recommandées, l'utilisation du danazol est possible ainsi que les agonistes du TPO. En cas de neutropénie, pas de facteur de croissance mais des antibiotiques et une vigilance sont nécessaires lors d'une suspicion d'infection.

Lorsque les SMD sont à haut risque d'évolution vers la leucémie aigüe, l'azacitidine sera la molécule de choix (36). Cet antimétabolite agit par cytotoxicité directe en inhibant la synthèse d'ADN, d'acide ribonucléique (ARN), de protéines et il induit une hypométhylation de l'ADN permettant une réexpression des gènes suppresseurs de tumeurs (37). Plusieurs études ont montré que l'utilisation de l'azacitidine avec le vénétoclax, un inhibiteur de la protéine anti-apoptotique Bcl-2, contribue à l'obtention d'une meilleure réponse thérapeutique qui lui permet d'être très largement utilisée dans la prise en charge actuelle du SMD (38).

Certains patients peuvent être éligibles à l'allogreffe, traitement curatif pour les formes à haut risque où la décision se fonde sur l'absence de lourdes comorbidités chez le patient et sur le bénéfice/risque apporté (39).

2. Technologie XN et paramètres disponibles

Les services d'hématologie des hôpitaux du CHRU de Tours sont équipés de chaînes d'automates de type XN-3100 (Sysmex). Ces automates permettent de générer des hémogrammes en utilisant de multiples techniques de détection telles que l'impédance, la diffraction optique ou la fluorescence pour identifier les éléments figurés du sang au sein de différents canaux.

2.1. Mesure de l'hémoglobine

La mesure de l'hémoglobine est obtenue par photométrie via la cyanméthémoglobine au sein d'une cuve. Au préalable, les hématies et les leucocytes sont lysés par un réactif de lyse, le Sodium Lauryl Sulfate (SLS). Grâce à ses groupes hydrophiles, ce même réactif se lie à l'hème via l'atome de fer pour former un complexe stable. Lors du passage de ce complexe devant une lumière monochromatique de 555 nm de longueur d'onde, l'absorbance est mesurée. Celle-ci est proportionnelle à la concentration d'hémoglobine (HGB) (40).

2.2. Canal RBC/PLT

Dans le canal RBC/PLT dédié au comptage des globules rouges (RBC : Red Blood Cell) et des plaquettes (PLT), l'automate utilise le principe de la focalisation hydrodynamique afin d'obtenir un flux de cellules isolées, stabilisées et centrées. L'automate décompte ensuite les hématies (RBC) et les plaquettes en les faisant passer au travers d'un orifice possédant deux électrodes. Lorsqu'une cellule passe entre les électrodes, une impulsion électrique proportionnelle au volume de la cellule est générée (41). Les données recueillies sont ensuite reportées sur un histogramme permettant de visualiser la distribution du volume cellulaire qui s'étend de 2 à 40 fL pour les plaquettes et de 40 à 250 fL pour les hématies (Figure 3). En absence d'anomalie, la distribution du volume est assimilée à une représentation gaussienne. L'absence de retour à la ligne de base peut indiquer la présence d'éléments de volume anormal tels que des hématies fragmentées, des microcytes ou encore des plaquettes géantes dans l'échantillon. L'hématocrite est déterminé en réalisant le rapport du cumule du volume des hématies sur le volume total de l'échantillon prélevé (9,3 µl) (42). Grâce à l'obtention des valeurs des RBC, de l'hémoglobine et de l'hématocrite (HTE), le VGM, la TCMH (teneur corpusculaire moyenne

en hémoglobine) et la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) sont calculés. Dans ce canal, les autres paramètres obtenus sont le RDW-SD (indice de distribution érythrocytaire (écart-type)), le RDW-CV (indice de distribution érythrocytaire (coefficient de variation)), le MicroR (Taux de micros globules rouges), le MacroR (Taux de macros globules rouges), le PDW (indice de distribution des plaquettes), le MPV (volume plaquettaire moyen), le P-LCR (proportion des grandes plaquettes), le PCT (plaquettocrite) et le PLT-I (mesure des plaquettes par impédance) (43).

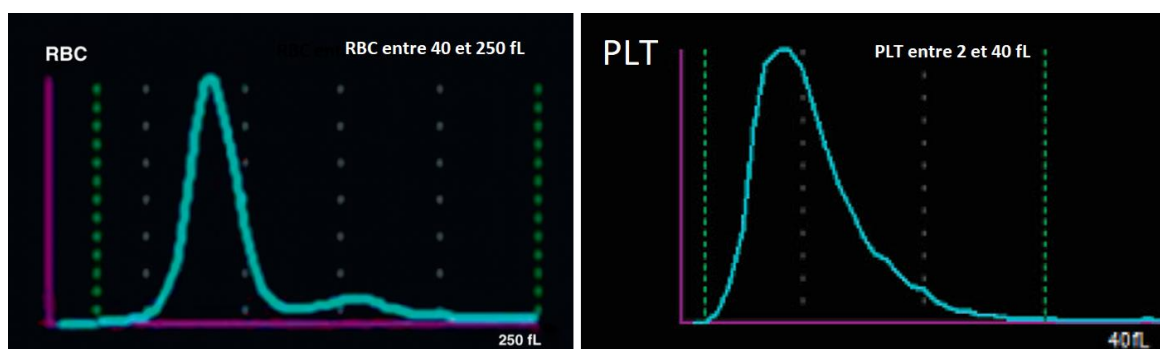


Figure 3 : Histogramme des plaquettes et hématies issus du canal RBC/PLT (Sysmex)

2.3. Canal WNR

Ce canal permet d'obtenir la numération des leucocytes, des polynucléaires basophiles et des érythroblastes en utilisant la cytométrie en flux. Les cellules sont mises en contact avec un agent de lyse agissant sur les hématies, les plaquettes, et les leucocytes à l'exception des polynucléaires basophiles. Ensuite, un fluorochrome se lie aux acides nucléiques permettant le marquage des différentes populations. Les graphiques obtenus permettent de distinguer les basophiles, les érythroblastes et les leucocytes sans faire de distinction entre les autres sous-populations leucocytaires (Figure 4 et Figure 5). Ce canal génère les paramètres WBC (White Blood Cell), BASO (polynucléaires basophiles) en % et valeur absolue (#) et NRBC (érythroblastes en % et #) (44).

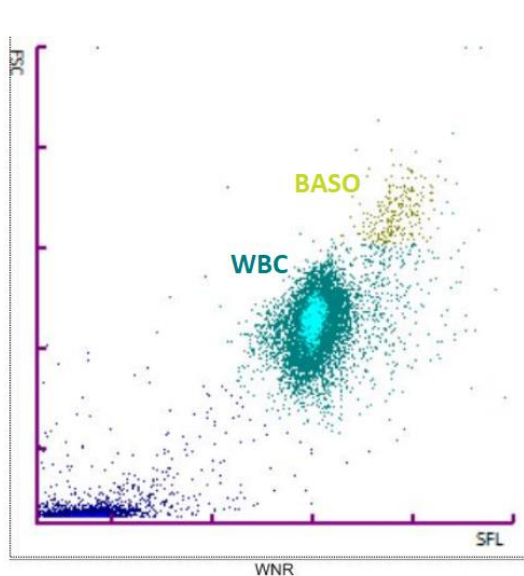


Figure 4: Scattergramme du canal WNR
(Extended IPU, CHU de Tours)

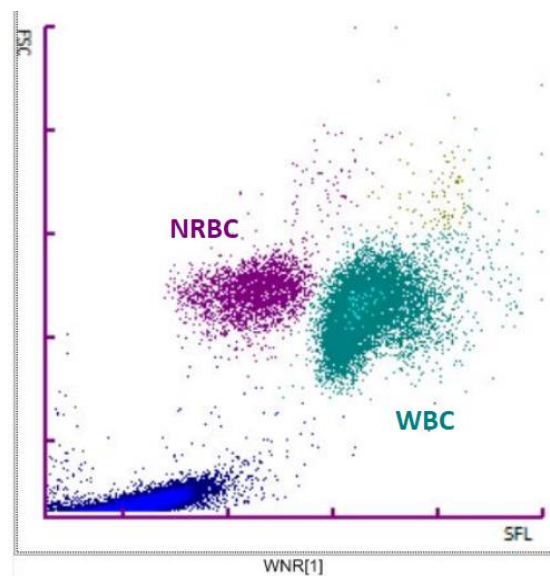


Figure 5 : Scattergramme du canal WNR (exemple
d'un cas avec nombreux érythroblastes) (Extended
IPU, CHU de Tours)

2.4. Canal WDF

Le canal WDF sert à réaliser une formule leucocytaire. Pour cela, les hématies sont lysées et les membranes des leucocytes sont perméabilisées afin que le fluorochrome puisse marquer l'ADN et l'ARN des éléments nucléés. Les cellules sont ensuite illuminées par un laser pour analyse de leurs caractéristiques de diffraction et de fluorescence. La diffusion frontale dénommée FSC pour « forward scatter » permet d'évaluer le volume cellulaire. Son axe correspondant est l'axe Z. La diffusion latérale appelée SSC pour « side scatter » est dépendante du contenu de la cellule donc de la taille du noyau et des granulations. Les valeurs sont reportées sur l'axe X. La fluorescence latérale, SFL pour « side fluorescence light » est dépendante de la quantité d'ADN et d'ARN dans la cellule, de la perméabilité des membranes et de la condensation du noyau. Les données sont transposées sur l'axe Y. Les données obtenues et leur répartition sur les trois axes permettent l'obtention du diagramme de dispersion à deux axes ou trois axes aussi appelé scattergramme, sur lequel sont visualisées les sous-populations leucocytaires. Les paramètres obtenus sur ce canal regroupent donc une deuxième numération des leucocytes (WBC-D), la numération et le pourcentage des PNN (NEUT), des lymphocytes (LYMPH), des monocytes (MONO), des PNE (EO), des PNB (BASO) et de la myélémie (IG). Sur ce canal sont également obtenus les « paramètre étendus d'inflammation » que sont le nombre et le pourcentage de lymphocytes synthétisant principalement des anticorps avec une intensité de fluorescence élevée (AS-LYMP), le nombre et le pourcentage de lymphocytes réagissant à une infection avec une intensité de fluorescence élevée (RE-LYMP), l'indice de réactivité des neutrophiles (NEUT-RI) et l'indice de granularité des neutrophiles (NEUT-GI) (44).

Le graphique obtenu permet de visualiser les lymphocytes, les monocytes, les neutrophiles associés aux basophiles, les éosinophiles et les débris (Figure 6 et Figure 7). Selon les contextes cliniques, la myélémie sera visible au-dessus du nuage des neutrophiles, les lymphocytes activés et les blastes seront situés au-dessus du nuage des lymphocytes ou des monocytes.

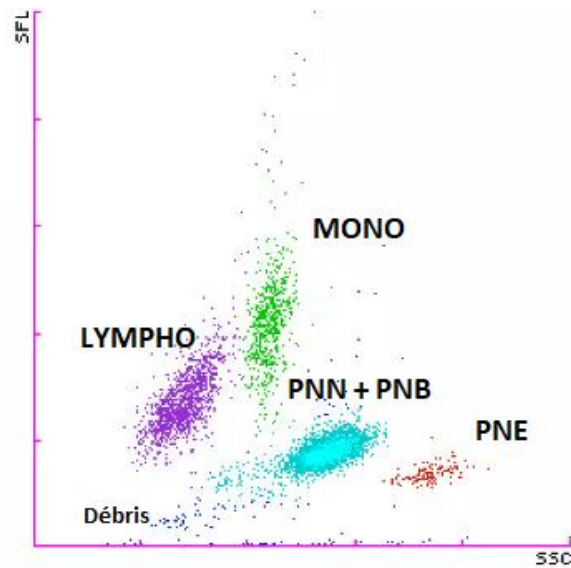


Figure 6 : Scattergramme du canal WDF (Extended IPU, CHU de Tours)

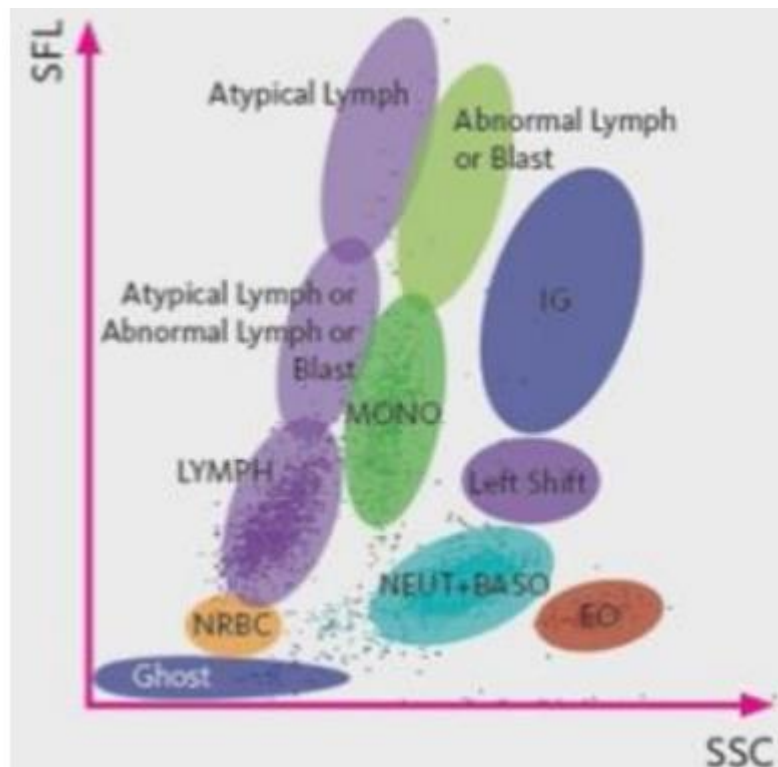


Figure 7 : Localisation des populations leucocytaires sur le canal WDF (Sysmex)

Certains paramètres des leucocytes portent les mentions WX, WY et WZ. En prenant l'exemple du NE-WX, il est calculé à partir de la formule suivante (45) :

$$NE-WX = \frac{Ne-Width}{Ne-SSC} \times 100$$

Cette formule correspond à la largeur de distribution des données divisée par la moyenne ce qui peut s'apparenter au coefficient de variation. Les paramètres issus de cette formule représentent la dispersion des valeurs autour de la moyenne traduisant l'hétérogénéité de la population étudiée (Figure 8).

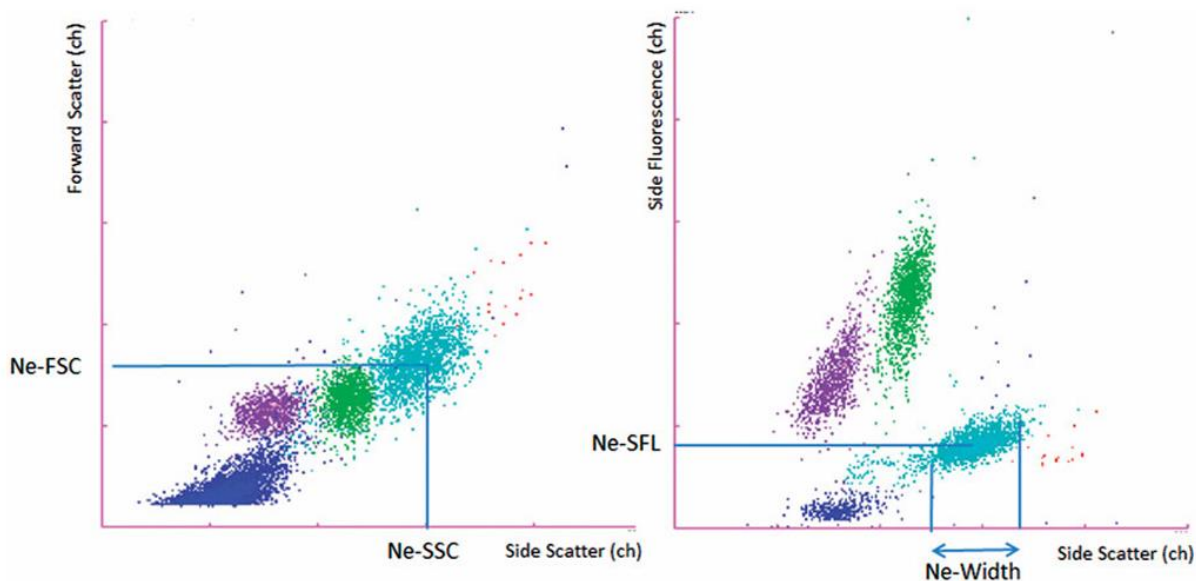


Figure 8 : Paramètres en lien avec la distribution des données (Schillinger et al., 2018)

2.5. Canal RET

Il permet d'obtenir une numération et un pourcentage des réticulocytes (RET) grâce à une perméabilisation préalable des hématies et un marquage de l'ARN des réticulocytes. En utilisant la fluorescence latérale et la diffusion frontale, le graphique met en évidence la population de globules rouges et les trois différents niveaux de maturation des réticulocytes définis par les termes low / medium / high fluorescence ratio (LFR, MFR et HFR) (Figure 9).

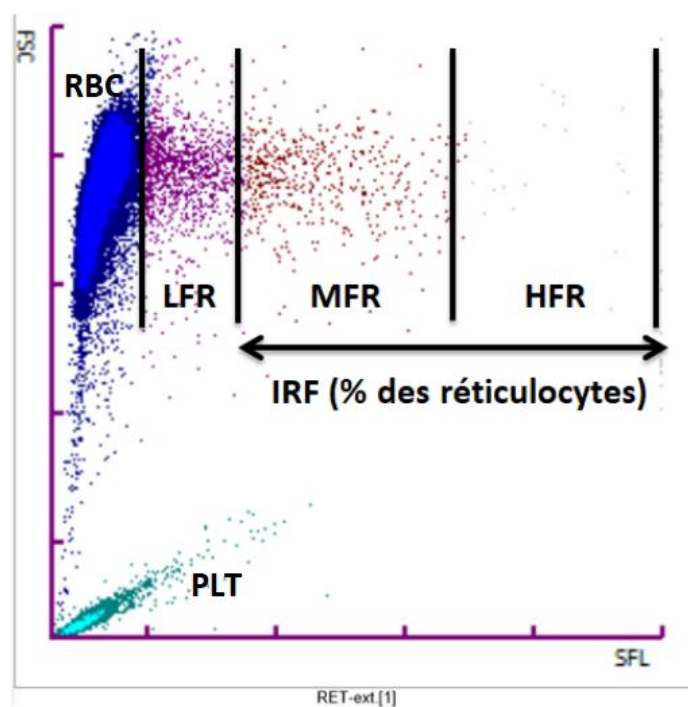


Figure 9 : Scattergramme des paramètres associés aux réticulocytes (Sysmex)

Plus la fluorescence est faible, plus les réticulocytes se rapprochent des hématies par la diminution de leur quantité d'ARN. Les MFR et HFR constituent la fraction immature des réticulocytes appelée IRF, qui est un indice intéressant pour évaluer l'activité de l'érythropoïèse dans les cas d'anémie (46).

Ce canal permet aussi de déterminer le RET-He, un paramètre intéressant pour quantifier la teneur en hémoglobine des réticulocytes. Il s'agit d'un marqueur précoce de carence martiale et son utilisation permet d'évaluer l'efficacité de la supplémentation en fer ou en EPO. Dans ce canal, les plaquettes sont également quantifiées par une technique optique (PLT-O). Cette numération optique a un intérêt notamment lorsqu'il existe une interférence rendant la numération par impédance non fiable (46).

Le canal RET, chauffé à 41°C est aussi utilisé en cas de suspicion d'agglutinines froides car il permet dans la majorité des cas de neutraliser l'interférence et de retrouver une numération fiable des hématies (RBC-O) (47).

Lorsque la mesure de l'hémoglobine par la méthode colorimétrique ne peut être rendue, l'hémoglobine est mesurée par une méthode optique (Hb-O) grâce à la cytométrie en flux. Le principe repose sur la coloration du contenu de l'hématie et sur la mesure du RBC-He (équivalence en hémoglobine des RBC matures) obtenu par le signal FSC. Le RBC-He est un paramètre comparable à la TCMH (48).

Trois autres paramètres sont disponibles grâce à ce canal : le DELTA-He, un paramètre calculé par l'équation $(RET-He) - (RBC-He)$, l'HYPO-He (percentage of hypo-haemoglobinised red cells) et l'HYPER-He (percentage of hyper-haemoglobinised red cells). Ces deux derniers paramètres sont issus du RBC-He et sont obtenus grâce à la lumière diffusée vers l'avant (FSC) pour rendre une valeur en picogrammes. L'HYPO-He correspond au pourcentage de GR (globules rouges) ayant une quantité d'hémoglobine inférieure à 17 pg et L'HYPER-He correspond aux hématies avec un contenu en hémoglobine supérieur à 49 pg (48) (Figure 10).

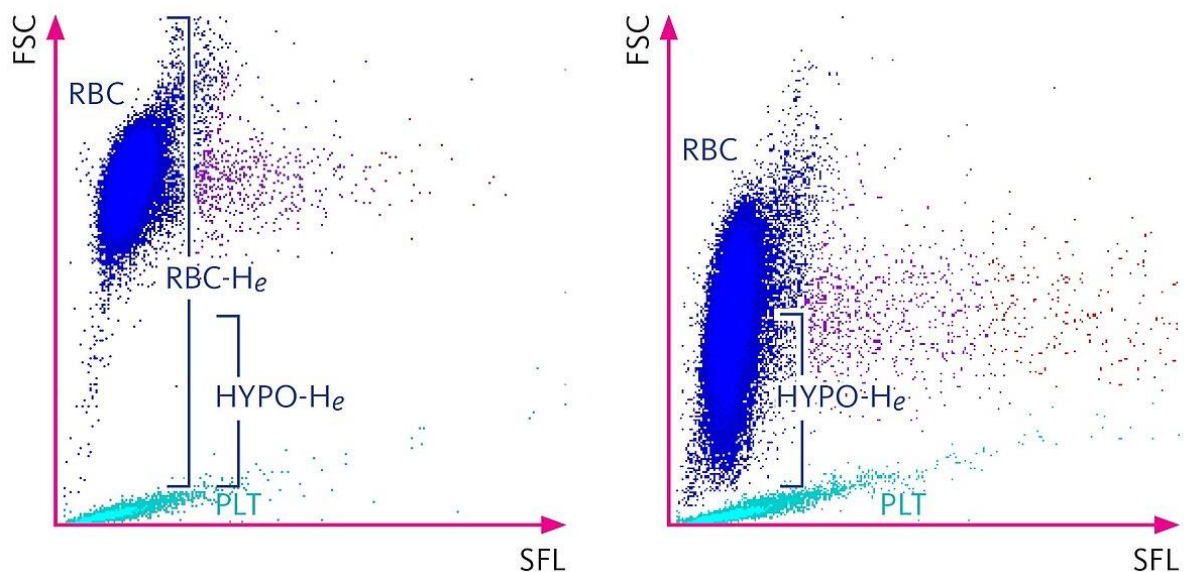


Figure 10 : Scattergramme de gauche d'un individu sain à côté d'un scattergramme d'un patient ayant des hématies hypochromes (Sysmex)

2.6. Canal PLT-F

Ce canal permet d'obtenir une mesure fiable des plaquettes grâce à la fluorescence dans les cas de thrombopénies sévères ou d'interférences sur la numération en impédance. Le principe repose sur le marquage spécifique des acides nucléiques des mitochondries et du réticulum endoplasmique des plaquettes par un fluorochrome. La taille est obtenue par la lumière diffusée vers l'avant et le contenu est dépendant de la fluorescence, ceci permet une séparation des plaquettes avec les globules rouges et les leucocytes. Les plaquettes immatures sont plus fluorescentes puisqu'elles contiennent plus d'ARN que les plaquettes matures. Leur taille est également plus importante expliquant la plus forte diffusion de la lumière vers l'avant. La proportion de cette population de fluorescence plus importante est donnée par la fraction plaquettaire immature (IPF) (Figure 11). Ce paramètre peut être utile pour identifier l'origine centrale ou périphérique d'une thrombopénie (49).

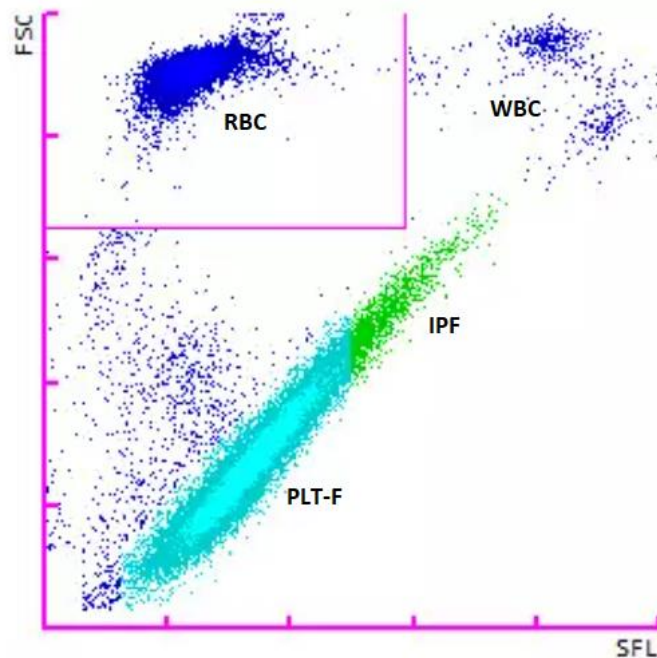


Figure 11 : Scattergramme du canal PLT-F (Sysmex)

II. Problématique et objectifs

Les SMD sont souvent diagnostiqués à un stade déjà avancé puisque les cytopénies sont souvent considérées comme liées à l'âge ou à d'autres comorbidités (50).

Lors de la recherche des SMD au microscope, leur présentation se décline sous différents aspects. Ceux ayant un excès de blastes ou une dysplasie très marquée seront plus facilement identifiables à la lecture du frottis sanguin et les alarmes en lien avec ces anomalies seront déclenchées, ce qui facilitera leur détection. Cependant, pour les SMD peu dysplasiques, leur détection s'avère plus complexe et ils peuvent parfois passer inaperçus. Ceci s'explique également par la non spécificité des anomalies observées et le manque de sensibilité du professionnel de laboratoire à identifier la dysplasie cellulaire.

En 2022, les classifications de l'OMS et de l'ICC définissent les cytopénies selon les critères suivants : hémoglobine < 13 g/dL chez les hommes et < 12 g/dL chez les femmes, une PNN $< 1,8 \times 10^9$ /L et une numération plaquettaire $< 150 \times 10^9$ /L. Cependant ces seuils ne sont pas utilisés pour le déclenchement de la réalisation d'un frottis sanguin puisque les recommandations du GFHC vu précédemment imposent des seuils différents et notamment plus faible pour l'hémoglobine. Les valeurs issues des directives de l'ISLH se basent sur une approche médico-économique qui reste insuffisante pour assurer un dépistage complet des SMD (51).

Afin d'améliorer la détection des SMD au sein des laboratoires, de nombreuses études se sont intéressées aux paramètres disponibles sur les automates d'hématologie cellulaire. Ces paramètres ont permis de développer des scores ainsi que des algorithmes de détection de la dysplasie.

L'objectif de ce travail est d'établir une revue de la littérature sur les paramètres permettant d'améliorer le dépistage des SMD et d'étudier les différents scores et algorithmes proposés.

III. Méthodes

La recherche des paramètres pertinents pour le diagnostic du SMD a été réalisée à partir d'études ayant comparé des sujets atteints de syndrome myélodysplasique à différentes catégories de patients. Certains patients avaient des cytopénies non clonales liées à des carences en vitamine B12 ou B9. D'autres études se sont intéressées aux variations des paramètres dans les différents sous-types de SMD ainsi que chez les sujets étant classés en SMD de haut grade ou de bas grade. Certaines cohortes de sujets ayant un SMD étaient comparées à des patients présentant des leucémies lymphoïdes chroniques, des syndromes myéloprolifératifs et des anémies sans pathologie hématologique où l'origine était liée à une insuffisance rénale ou de l'inflammation chronique. La majorité des études ont inclus des sujets sains pour réussir à établir la différence entre le sujet sain et le sujet avec un probable SMD sur la base de paramètres discriminants (Annexe 1).

Parmi les automates utilisés pour mener ces études, les principaux étaient ceux de chez Sysmex, Beckman Coulter, Abbott, et Siemens. Au vu des différences technologiques entre ces appareils, l'obtention de paramètres équivalents n'étaient pas toujours possible notamment avec les technologies utilisant différents angles de détection de la lumière.

Selon la période de réalisation de l'étude, la classification OMS était différente mais elle n'a pas contribué au classement des sujets en fonction de leur sous-type de SMD. Même si une étude a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les différents types de SMD, les nombreuses études qui s'intéressent au dépistage ne classent pas les sujets en fonction des sous-types SMD mais ils les regroupent dans le groupe SMD.

Les paramètres étudiés comprenaient des données classiques de l'hémogramme mais également d'autres paramètres dits « de recherche » issus des différents canaux de mesures ne faisant pas partie de l'hémogramme rendu au clinicien.

De nombreux articles avaient le même déroulé puisque l'objectif était d'obtenir des paramètres statistiques tels que la moyenne, l'écart-type, la valeur seuil ou le cut-off, la sensibilité (Sen.), la spécificité (Spé.), la valeur prédictive négative et positive (VPP et VPN), la précision et l'aire sous la courbe (AUC) pour chaque paramètre d'hématologie étudié. Via la réalisation de tests statistiques, des différences significatives ont pu être observées ce qui a permis de sélectionner les paramètres les plus pertinents. L'obtention des valeurs seuils, permettant de différencier une population saine de celle pathologique, n'étaient pas toujours disponibles pour les différents paramètres ni pour un même paramètre au sein des différentes études.

IV. Analyse des données / Résultats

1. Historique des paramètres étudiés

Grâce au progrès technologique, l'ingénieur Wallace Coulter a mis au point une technologie de comptage cellulaire en utilisant les techniques d'impédance de conductivité et de diffraction de la lumière en 1953. A partir de ce principe, d'autres automates et d'autres technologies sont apparues afin de pouvoir rendre un hémogramme de façon automatisée (52).

Les premières tentatives de détection des SMD remontent à la fin des 1980. Les différentes approches de détection des anomalies reposaient sur l'aspect subjectif des graphes et surtout sur la microscopie.

Dans les années 1990, l'analyseur Technicon H6000 rend les paramètres de numération de formule sanguine standards ainsi que le décompte des différents leucocytes grâce à la détermination du volume cellulaire et de la teneur en peroxydase. En plus de ces paramètres il fournit le nombre de LUC (large unstained cells) correspondant aux grandes cellules non teintées qui se caractérisent par des cellules plus grandes que les lymphocytes normaux en étant négatifs à la peroxydase et qui sembleraient s'apparenter aux PNN avec une myéloperoxydase négative, aux blastes ainsi qu'aux monocytes. L'équipe de Orazy A. et al s'est intéressée aux graphes des sujets myélodysplasiques et de ceux ayant des cytopénies. Ils ont constaté que la proportion de LUC était plus importante chez les patients atteints de SMD. Cela pourrait être en lien avec un SMD avec excès de blastes (22).

2. Paramètres discriminants

Les automates d'hématologie cellulaire possèdent de nombreux paramètres dont certains varient lorsque le sujet est atteint d'un SMD. Plusieurs études se rejoignent en montrant que certains paramètres sont plus discriminants que d'autres avec de bonnes performances statistiques et leur association à minima par paire (53) ou par trio contribue à détecter les anomalies cellulaires en aidant au dépistage de cette pathologie (54). L'ensemble des données relatives aux paramètres discriminants sont rassemblés dans les tableaux 1 à 5, qui comprennent uniquement des paramètres jugés pertinents par les études. La référence des performances statistiques de chaque paramètre est la même que celle citée dans la colonne « seuil utilisé ».

Type cellulaire	Fournisseur d'automate	Paramètres	Signification	Valeur moyenne des sujets sains	Valeur moyenne des SMD	Seuil utilisé	Sen.	Spé.	AUC	Variation dans les SMD	Intégration dans les scores
Polynucléaires neutrophiles	Tous	NEUT NE ANC	Valeur absolue des PNN en G/L	4,04 (75)	1,03 (57), 2,33 (75), 2,41 (61), 2,6 (71)					↘ (75,57)	Algorithme d'Oster (80), MDS-CBC (74), Score de Carattini (75), Score de Boutault à 6 paramètres (57)
	Sysmex	NE-X NEUT-X NE-SSC	Valeur moyenne sur l'axe X (Granularité) (90)	1346 (90) 151,1 (84)	XE : 1241 (59), 1258,5 (54), 1286 (90) XN : 153,2 (54), 151,6 (84), 135 (60)	< 1298 (90) < 1280 (59)	60	94	0,775	↘ (59)	
		NE-WX	Coefficient de variation du NE-X (Hétérogénéité de la population en termes de granularité) (61)	327 (61)	XN : 387 (57), 384 (61), 367 (84)	> 352 (61) > 350 (55)	71	86	0,81	↗ (57)	MDS-CBC (74), Score de Boutault à 6 paramètres (57)
		NE-Y NEUT-Y NE-SFL	Valeur moyenne sur l'axe Y (Fluorescence liée aux acides nucléiques)	420 (90)	XE : 398 (90), 375,9 (54), 385 (90) XN : 46,6 (84), 47,5 (54), 46 (60)	< 398 (90)	56	91	0,739	↘ (60)	
		NE-WY	Coefficient de variation du NE-Y	579 (84)	663 (84)	> 634 (84)	73,68	75,44	0,74	↗ (84)	
		NE-Z NEUT-Z NE-FSC	Valeur moyenne du nuage sur l'axe Z (Volume cellulaire)	88,3 (84)	86 (84)	≤ 82 (84)	47,37	96,49	0,706	↘ (84)	
		NE-WZ	Coefficient de variation du NE-Z	583 (84)	709 (84)	> 699 (84)	52,63	92,98	0,732	↗ (84)	

Italique : valeurs issues d'une comparaison SMD vs anémies par déficit vitaminique

Tableau 1 : Caractéristiques des paramètres associés aux polynucléaires neutrophiles

Type cellulaire	Fournisseur d'automate	Paramètres	Signification	Valeur moyenne des sujets sains	Valeur moyenne des SMD	Seuil utilisé	Sen.	Spé.	AUC	Variation dans les SMD	Intégration dans les scores
Polynucléaires neutrophiles	Beckman Coulter	MN-C-NE	Moyenne de la conductivité (Condensation de la chromatine et composition du cytoplasme) (71)	149 (68)	143,6 (57), 138 (71), 144 (68)	< 150,9 (56)	70,4	76,3	0,752	↘ (56)	
		SD-C-NE	Écart-type de la conductivité	5,6 (68)	7,9 (57), 6 (71), 7 (68)		73,7 (91)	93 (91)	0,951 (91)	↗ (68)	
		MN-V-NE	Volume moyen cellulaire en impédance (58)	145 (68)	163,6 (57), 154(68)	> 145 (68)	88,1	40,4	0,752	↗ (68)	Score de Park à 6 paramètres (68)
		SD-V-NE	Écart-type du volume (Anisocytose)	17,1 (68)	29,7 (57), 22,1 (71), 22,7 (68)	> 19,44 (65)	74	62	0,73	↗ (71)	Score à 13 paramètres (67), MDS-LS (79)
		MNES	Diffusion cellulaire moyenne (Granularité)			< 139,3 (56)	71,8	86,4	0,817	↘ (56)	
		MN-UMALS-NE	Valeur moyenne aux différents angles de diffusion de la lumière (Granularité et complexité cellulaire) (58)	141 (68)	134 (68)					↘ (67)	Score à 13 paramètres (67)
		MN-LMALS-NE		134 (68)	125 (68)					↘ (67)	
		MN-MALS-NE		139 (68)	127,2 (67), 129,73 (67)	≤ 133 (65)	63	67	0,7	↘ (67)	
		MN-LALS-NE	Valeur moyenne pour l'angle faible de diffusion de la lumière (Taille et structure cellulaire) (62)	165 (68)	146,2 (67)					↘ (67)	
		SD-UMALS-NE	Ecart-type des différents angles de diffusion (58)	11 (68)	17,15 (HG*) (65), 13,87 (BG**) (65)	> 11,16 (65)	77	82	0,9	↗ (67)	Score à 13 paramètres (67), MDS-LS (79)
		SD-LMALS-NE		13 (68)	16,3 (HG) (65), 15,81 (BG) (65)	≥ 13,06 (65)	81	71	0,73	↗ (65)	
		SD-MALS-NE		10,3 (68)	14,62 (HG) (65), 13,11 (BG) (54)	≥ 11,80 (65) > 11,91 (68)	71 66	86 56,6	0,85 0,587	↗ (67)	Score à 13 paramètres (67), MDS-LS (79)
		SD-AL2-NE		10,4 (68)	14,68 (BG) (65)					↗ (67)	

HG* : Haut grade, BG** : Bas grade

Tableau 2 : Caractéristiques des paramètres associés aux polynucléaires neutrophiles (suite)

Type cellulaire	Fournisseur d'automate	Paramètres	Signification	Valeur moyenne des sujets sains	Valeur moyenne des SMD	Seuil utilisé	Sen.	Spé.	AUC	Variation dans les SMD	Intégration dans les scores
Monocytes	Tous	Mono	Valeur absolue des monocytes en G/L	1,16 (45) Monocytose réactionnelle	3,46 (45) LMMC					↗ (45) LMMC	Algorithme d'Oster (80), Score de monodysplasie (45)
	Sysmex	MO-X	Valeur moyenne sur l'axe X (Granularité) (84)	116,7 (84)	120,7 (84)	< 122,7 (84)	89,47	45,61	0,682	↗ (84)	
		MO-Y	Valeur moyenne sur l'axe X (Fluorescence liée aux acides nucléiques) (84)	110,9 (84)	115,8 (84)	< 110,3 (84)	31,58	85,96	0,538	↗ (84)	
	Beckman Coulter	SD-V-MO	Écart-type du volume (Anisocytose)	18,1 (71)	18,2 (71)					↗ (79)	MDS-LS (79)
		MN-LALS-MO	Valeur moyenne pour l'angle faible de diffusion de la lumière (Taille et structure cellulaire) (62)	98.38 (65)	85.25 (65)					↘ (HG*) (65)	
		MN-UMALS-MO	Valeur moyenne de l'angle médian inférieur de diffusion de la lumière (Granularité et complexité cellulaire)	102.48 (65)	92.33 (65)					↘ (HG) (65)	
		SD-MALS-MO	Ecart-type des différents angles de diffusion (58)	11,6 (68)	12,2 (68)	≥ 10,79 (65)	69	71	0,71	↗ (65)	
		SD-UMALS-MO		12,7 (68)	13,3 (68)	≥ 11,82 (65)	67	71	0,71	↗ (65)	
		SD-LMALS-MO		14,5 (68)	14,7 (68)					↗ (BG**) (65)	
		SD-AL2-MO	Ecart-type pour l'absorption lumineuse (58)	11,4 (68)	14,4 (68)					↗ (HG) (65)	MDS-LS (79)

HG* : Haut garde, BG** : Bas grade, *Italique* : valeurs issues d'une comparaison SMD vs anémies par déficit vitaminique

Tableau 3 : Caractéristiques des paramètres associés aux monocytes

Type cellulaire	Fournisseur d'automate	Paramètres	Signification	Valeur moyenne des sujets sains	Valeur moyenne des SMD	Seuil utilisé	Sen.	Spé.	AUC	Variation dans les SMD	Intégration dans les scores
Plaquettes	Tous	PLT / PLQ	Valeur absolue des plaquettes en G/L	231,9 (75)	126,4 (75), 154 (61),					↘ (sauf 5Q-) (69)	Algorithme d'Oster (80), Score de Carattini (75)
		PDW	Largueur de la courbe de distribution des plaquettes	16,50 (68)	18 (71), 17,94 (68)					↗ (65)	
	Sysmex	IPF	Fraction de plaquettes immatures en %	2,07 (73)	8,8 (73)	≥ 3 (74)				↗ (74)	MDS-CBC étendu (74), Score de Carattini (75), Score de Boutault à 6 paramètres (57)
Réticulocytes	Abbott	MCV des RET	Volume des réticulocytes en fL							↗ (66)	
	Sysmex	RET-Y	Moyenne de fluorescence des réticulocytes								
		IRF	Fraction immature des réticulocytes en %	0,41 (68)	0,47 (68)	> 0,33 (68)	82,3	60,6		↗ (68)	Score de Park à 6 paramètres (68), Score de Carattini (75), Score de Boutault à 6 paramètres (57)
	Beckman Coulter	HLR	Réticulocytes à forte diffusion de lumière en % (Faible teneur en hémoglobine)	0,50 (68)	0,73 (68)	> 0,15 (68)	93,6	51,5		↗ (68)	Score de Park à 6 paramètres (68)

Tableau 4 : Caractéristiques des paramètres associés aux plaquettes et aux réticulocytes

Type cellulaire	Fournisseur d'automate	Paramètres	Signification	Valeur moyenne des sujets sains	Valeur moyenne des SMD	Seuil utilisé	Sen.	Spé.	AUC	Variation dans les SMD	Intégration dans les scores
Hématies	Tous	GR	Valeur absolue des hématies en T/L	4,65 (69)	3,47 (69)					↘ (69)	Score de Carattini (75)
		Hb	Hémoglobine en g/dL	12,99 (75)	9,53 (75), 9,8 (61), 8,9 (84), 10,3 (71)	< 11,5 (55)				↘ (69)	Algorithme d'Oster (80), Score de Carattini (75), Score de Boutault à 6 paramètres (57)
		Hte	Hématocrite en %	40,77 (75)	29,58 (75), 30,4 (71)					↘ (71)	Score de Carattini (75)
		VGM / MCV	Volume globulaire moyen en fL	94,49 (75)	97,02 (75), 100,3 (61), 97,6 (84), 97 (71)	> 96 (76) > 95,49 (68)	61,7	76		↗ (69)	Algorithme d'Oster (80), MDS-CBC (74), Score de Carattini (75), Score de Boutault à 6 paramètres (57)
		RDW	Expressions de la largeur de distribution de la courbe d'impédance des globules rouges (% et fL) (Anisocytose)	14,39 (75)	18,6 (68), 17,99 (75), 18,9 (71)	> 17,89 (68)	54,3	88		↗ (64)	Score de Carattini (75), Score à 13 paramètres (67)
		RDW-SD		43,31 (68)	64,75 (68), 63,4 (71)	> 56 (68)	67	83		↗ (68)	Score à 6 paramètres (68), Score de Carattini (75)
	Abbott	MAC	Globules rouges macrocytaires en %						0,766 (66)	↗ (66)	
		HDW	Largeur de la courbe de distribution de l'hb						0,786 (66)	↗ (66)	
	Beckman Coulter	MN-UMALS-NNRBC	Valeur moyenne aux différents angles de diffusion de la lumière (Granularité et complexité cellulaire) (58)	196,2 (67)	163,7 (67)					↘ (67)	MDS-LS (79)
		MN-LMALS-NNRBC								↘ (79)	
		MN-MALS-NNRBC		200,1 (67)	172,2 (67)					↘ (67)	
		MN-LALS-NNRBC	Valeur moyenne pour l'angle faible de diffusion de la lumière (Taille et structure cellulaire) (62)	86,4 (67)	65,5 (67)	≤ 64 (67)	58,3	74,2	0,71	↘ (67)	Score à 13 paramètres (67), MDS-LS (79)
		MN-AL2-NNRBC	Valeur moyenne pour l'absorption lumineuse (58)	188,6 (67)	158,5 (67)					↘ (67)	Score à 13 paramètres (67)

Tableau 5 : Caractéristiques des paramètres associés aux hématies

L'ensemble de ces études tendent à la création de nouvelles alarmes ainsi qu'à l'amélioration de certains scores déjà existants. Les valeurs seuils proposées ont un intérêt dans la différenciation des SMD avec les sujets sains ou avec des sujets ayant des cytopénies non clonales.

L'utilisation de ces scores en routine au sein des automates contribue au déclenchement d'un frottis sanguin lorsqu'une valeur seuil est dépassée. Par exemple, l'équipe de Boutault et al. conseille de réaliser un frottis sanguin notamment chez les sujets âgés et non connus par le laboratoire lorsque le NEUT-WX dépasse un certain seuil (55). Au CHU de Tours, lorsque que le NE-SSC est inférieur à 140 accompagné d'une ou plusieurs cytopénie(s), un frottis sanguin est réalisé pour rechercher une potentielle dysplasie cellulaire.

2.1. Lignée granulocytaire

Figurant parmi les éléments les plus fréquemment cités, les PNN des sujets avec un SMD ont montré qu'un certain nombre de leurs paramètres varient par rapport aux sujets sains. Par exemple, la conductivité moyenne diminue (56), ainsi que le nombre absolu de PNN (57) dont l'explication tient compte de l'insuffisance médullaire même si tous les SMD ne présentent pas systématiquement de neutropénie au diagnostic.

A propos du volume moyen des PNN (MN-V-NE), celui-ci peut être mesuré par un courant d'impédance traversant la cellule au moment de son passage dans le canal grâce à la technologie Beckman Coulter. Plus la cellule est de taille importante et plus le courant enregistré sera important. Ce principe s'apparente à la technique de comptage des GR et des PLT utilisée par Sysmex. Des études ont montré une élévation de ce paramètre comparé à une population de sujets sains traduisant une augmentation du volume des neutrophiles (58).

Avant d'évoquer les paramètres des neutrophiles relatifs aux valeurs moyennes obtenues à partir de l'axe X et Y, il convient de préciser que parmi les automates de chez Sysmex, les valeurs du NEUT-X et NEUT-Y obtenues sur les Sysmex XN sont plus petites d'un facteur 10 contrairement à celles issues des Sysmex XE-2100 (Annexe 2). La majorité des résultats sont issus d'études dont les automates étaient des Sysmex XE-2100.

Le NE-X aussi appelé NEUT-X ou NE-SSC, est un paramètre correspondant à la valeur moyenne du nuage des neutrophiles sur l'axe X, reflet de la granularité. Les sujets atteints présentent une valeur d'environ 1346 sur un Sysmex type XE-2100 et plutôt 153.2 sur les Sysmex XN. Pour comparaison, une population saine aurait plutôt une valeur de référence de 1330 ou d'environ 152 sur ces appareils respectifs. Certaines études ont converti ce paramètre en score de granularité permettant de décider de la réalisation d'un frottis sanguin (59). En combinaison avec d'autres marqueurs comme le NE-FSC, le nombre de globules rouges et les plaquettes, il participe à l'amélioration de la détection des SMD. Dans une étude, une sensibilité de 100% est observée et s'explique par le fait que 100% des sujets avec un SMD ont atteint au moins une des valeurs seuils des quatre paramètres suivants ayant des AUC (aire sous la courbe) supérieures à 0.8 : NE-SSC, NE-FSC, numération de hématies et les plaquettes. Cette sensibilité s'accompagne d'une VPP de 50.8% ce qui lui permet d'être un bon marqueur pour le dépistage au prix d'un manque de spécificité avec la réalisation de nombreux frottis sanguins inutiles (60).

Pour le NE-WX, le choix d'une valeur seuil supérieure à 352 est justifié par l'absence de dysgranulopoïèse en dessous de cette valeur (61). Uniquement grâce à ce paramètre et sans valeur seuil révélée, le dépistage du SMD est possible avec des performances diagnostiques atteignant une sensibilité de 73.1% et une spécificité de 96.9% (57).

D'autres paramètres pertinents émanent d'une technologie différente de Sysmex et ils sont issus des automates DxH de chez Beckman Coulter et plus particulièrement de la diffusion de la lumière à angle multiple. En effet, la lumière est diffusée selon cinq angles permettant d'obtenir cinq paramètres supplémentaires. Parmi eux se trouvent l'angle médian de diffusion de la lumière (MALS), l'angle médian supérieur (UMALS) et l'angle médian inférieur (LMALS). La somme des UMALS et LMALS correspond au MALS et ces trois paramètres transmettent des renseignements sur la granularité et la complexité cellulaire. Deux autres angles figurent aussi comme l'angle faible de diffusion de la lumière (LALS) renseignant sur la taille et la structure cellulaire et l'angle de diffusion de la lumière à perte axiale correspondant à la lumière diffusée dans l'axe de la cellule qui permet d'obtenir des informations sur la lumière absorbée par la cellule (AL2) (Figure 12) (62).

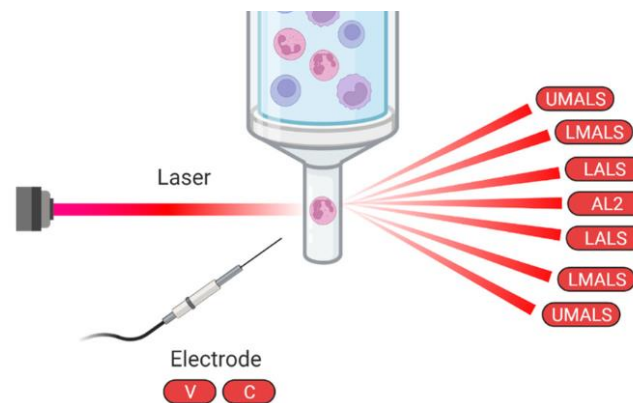


Figure 12 : Angles de diffusion obtenus sur les automates DxH (Zhu et al., 2022)

En plus de ces cinq angles et de leur représentation, la mesure de trois autres paramètres physique tels que la diffusion cellulaire de la lumière (axe X), le volume cellulaire (axe Y) et la conductivité (axe Z) permettent de générer un graphe supplémentaire représentant la population de PNN en rose, les monocytes en vert, les lymphocytes en bleu et les éosinophiles en orange (Figure 13) (63,64).

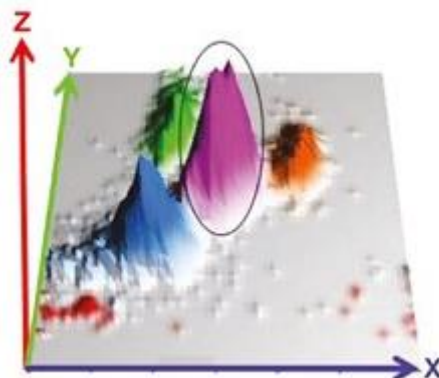


Figure 13 : Graphe VCS360 du DxH 800 (technologie Beckman Coulter) (Kato et al., 2024)

La variation des paramètres issus de la diffusion de la lumière semble similaire à ceux du Sysmex. En effet, les moyennes de ces paramètres diminuent chez les SMD, tandis que leur écart-types augmentent et ils sont parfois reconnus comme excellent prédicteur des SMD. Il s'agit notamment du SD-UMALS-NE qui peut s'apparenter au NE-WX sur les Sysmex (65).

Une troisième technologie présente sur les Alinity de chez Abbott utilise quatre angles de diffusion de la lumière dont l'angle 0° (ALL) pour obtenir des informations sur la taille, l'angle intermédiaire de diffusion (IAS) informant sur la complexité cellulaire et l'angle à 90° correspondant à la lumière latérale polarisée (PSS) qui renseigne sur la segmentation nucléaire. Un angle supplémentaire est dédié à la détection des PNE et il repose sur une diffusion latérale et dépolarisée de la lumière (DPS) (Figure 14) (62).

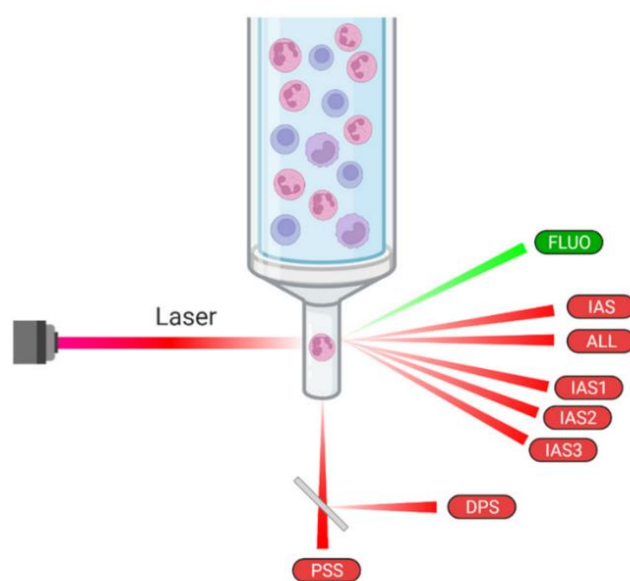


Figure 14 : Angles de diffusion de la lumière des automates d'Abbott (Zhu et al., 2022)

Très peu d'études ont été réalisées à partir de ces automates (66).

Pour une interprétation correcte des paramètres liés à la myélémie, il est important de s'assurer que la myélémie soit bien réelle et non liée à la présence de polynucléaires hyposegmentés qui sont très souvent détectés par l'automate et faussement classés dans les cellules précurseurs granulocytaires. Une étude avait constaté que le nombre absolu de précurseurs des neutrophiles était plus élevé chez les SMD que chez ceux ayant des cytopénies non clonales mais ce constat peut être en lien avec la présence de PNN hyposegmentés classés par erreur en granuleux immatures (67).

Les PNN étant la finalité de la maturation de la myélémie, il est peu surprenant que les variations de certains paramètres persistent jusqu'au stade final de la maturation de la lignée granuleuse (variation du volume moyen de la myélémie (68), de la conductivité moyenne et des angles de diffusion de la lumière (67)).

Contrairement aux autres cellules, les éosinophiles ne font pas parties des paramètres les plus impliqués dans le diagnostic du SMD. Cependant, certains changements ont été remarqués comme la baisse de la moyenne de l'angle LALS et les écart-types de tous les angles sauf LALS, qui sont plus importants chez les sujets de haut grade (65). Via les informations de

l'angle LALS, cela pourrait correspondre à une diminution de la taille et la variation des écart-types renseigne sur une hétérogénéité de granulation dans cette population cellulaire.

Il en est de même pour les cellules lymphocytaires où l'intérêt diagnostique est peu convaincant. En effet, il n'est pas anodin que les blastes se localisent au même niveau que les lymphocytes sur les graphes. La présence d'une faible quantité de blastes peut être masquée au sein du nuage des lymphocytes et par leur taille plus importante, il est possible que l'augmentation de certains paramètres comme le LY-Z, soit liée à la taille des blastes plutôt qu'à celle des lymphocytes. Il faudrait s'assurer de l'absence de cellules blastiques et regarder rétrospectivement si l'augmentation des paramètres relatifs aux lymphocytes persiste.

2.2. Lignée plaquettaire

Au sujet des plaquettes, leur numération est diminuée dans les SMD exceptée dans les syndromes 5q- (69), et la valeur absolue fait partie des paramètres les plus discriminants au sein de certains modèles de détection des SMD (70,71).

De plus, l'IPF, un paramètre révélant le pourcentage de plaquettes immatures, aurait aussi bien un intérêt pronostique que diagnostique sans qu'une différence significative entre les résultats de cytogénétiques défavorables et favorables ait été montré même si de nombreux patients semblent avoir un IPF haut lorsque le pronostic est défavorable (72,73). Cependant il détient un rôle important dans l'amélioration du MDS-CBC score (myelodysplastic syndrome – complete blood count) (74).

2.3. Lignée érythrocytaire

De nombreux paramètres portant sur les hématies ont été identifiés. En effet, certaines études évoquent les NNRBC, non-nucleated red blood cells, qui correspondent aux globules rouges matures et pour lesquels, la moyenne des angles obtenue sur la technologie Beckman Coulter est plus basse chez les SMD que chez les sujets sains (67). De plus, une quantité plus faible d'hématies ainsi qu'une baisse de l'hémoglobine ont été observées mais ceci ne semble pas étonnant avec l'anémie qui accompagne très souvent cette hémopathie (69,75). L'association de l'hématocrite et du nombre d'hématies en tant que marqueurs de dépistage impacterait le risque de survenue d'un SMD pour certains modèles de prédiction (70).

Une étude a montré qu'en s'intéressant à la valeur du NE-WX et de l'hémoglobine par rapport au seuil fixé à 350 et 11.5 g/dL respectivement, il était possible de réaliser une première approche de dépistage du SMD (55).

Quant au VGM, il est plus important chez les SMD contrairement aux sujets ayant des cytopénies non clonales liées à des déficits en fer, à des hémorragies, à l'inflammation, aux anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI), aux insuffisances rénales ou liée à la prise médicamenteuse (61). Cependant il reste supérieur à celui des SMD dans les situations d'anémies carencielles en folates ou en vitamine B12.

Il existe un paramètre apparenté au VGM, le pourcentage de globules rouges macrocytaires (MAC), dont l'augmentation est présente dans cette hémopathie ainsi que dans les anémies liées aux carences vitaminiques sans qu'une différence significative ne soit constatée (9.8% vs 10.9%) (69).

Une équipe a utilisé le VGM avec d'autres paramètres afin d'estimer la probabilité d'être atteint de la maladie. Ils ont observé que la probabilité atteint 69.9% lorsque les sujets

présentaient un âge supérieur à 65 ans, un VGM supérieur à 96 fL, des LDH supérieurs à 250 et un RDW supérieur à 14.5% (76).

La largeur de distribution des GR, le RDW, a été très souvent mentionné puisqu'il s'agit d'un des facteurs les plus discriminants entre les sujets sains et les SMD d'après un classificateur (71). Une étude a montré que des sujets sains obtenaient un RDW moyen de 13.27 %, ceux ayant des cytopénies sans SMD avaient une moyenne de 14.64% et les sujets avec un SMD différaient significativement de ces deux derniers groupes avec une moyenne de 18.60 % (68). Lors du diagnostic de SMD, le RDW aurait aussi un intérêt pronostic en étant défavorable s'il dépasse le seuil de 14.5% ou 15% selon certaines études (77,78).

Concernant les autres paramètres érythrocytaires, l'augmentation de la TCMH (75) et les variations non homogènes à propos de la CCMH ne semblent pas pertinentes pour le dépistage (65,67).

La largeur de distribution de l'hémoglobine (HDW) qui découle de la technologie Abbott, est un paramètre pouvant se rapprocher de la dispersion de la TCMH et il s'avère plus élevé que dans les cytopénies non clonales (66).

A propos des réticulocytes, l'augmentation de leur volume cellulaire est à mettre en lien avec la hausse du VGM des globules rouges (66). De plus, la valeur du RET-Y qui correspond à l'indice de fluorescence des réticulocytes, serait une valeur ajoutée pour le diagnostic en prenant en compte la valeur du NEUT-X dans le dépistage lorsque ce dernier dépasse le seuil de 1280 (59).

3. Scores publiés

Parmi la multitude de paramètres disponibles sur les automates d'hématologie cellulaire, certains se sont avérés plus discriminants que d'autres et ils ont pu être intégrés dans des scores ou des algorithmes utiles pour la détection des SMD. L'ensemble des scores retrouvés a été regroupé dans les tableaux ci-dessous (Tableau 6 et Tableau 7).

Date de publication	Scores	Paramètres inclus	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité	AUC	VPP	VPN	Populations étudiées	Usage en routine	Source
déc.-16	Score de Carattini et al. - Sysmex XN-3000	Hb, HTE, WBC, PLQ, MCV, MCH, RDW, GR, ANC et les lymphocytes							SMD vs non-SMD	Non	(75)
déc.-17	Scores de Boutault et al - Sysmex XN-10	NE, NE-WX, Hb et MCV		92%	81%				113 SMD vs 1083 sujets sains	Non	(57)
		NE, NE-WX, Hb, MCV, IRF et H-IPF		94%	94%					Non	
janv.-18	Score de monodysplasie - Sysmex XN	Ratio Ne/Mo, Ne-WX, MO	0,16	96,7%* 92,3 %**	97,8%* 93,6%**				61 LMMC vs 635 monocytoses réactionnelles (1809 sujets dont 26 LMMC vs 39 hémopathies malignes).	Oui	(45)
mai-18	Score à 13 paramètres - DxH800	RDW, SD-V-NE, MN-MALS-NE, SD-MALS-NE, MN-UMALS-NE, SD-UMALS-NE, MN-LMALS-NE, SD-AL2-NE, MN-V-EO, SD-V-EO, MN-UMALS-EGC, MN-LALS-NNRBC, et MN-AL2-NNRBC	9	92,40%	85,40%	0,94			37 SMD, 45 SMP, 11 LMC, cytopénies non clonales, 546 sains	Non	(67)
déc.-18	MDS-CBC score - Sysmex XN 10	VGM, ANC et NE-WX	0,2	86%* 82%**	88%* 89%**		67%* 90%**	96%* 81%**	109 SMD vs 399 cytopénies non clonales	Oui	(61)
janv.-21	MDS-LS - DxH800	MN-LALS-NNRBC, MN-LMALS-NNRBC, MN-UMALS-NNRBC, SD-AL2-MO, SD-AL2-NE, SD-MALS-NE, SD-UMALS-NE, SD-V-MO, et SD-V-NE	0	100%	80,70%		93,50%	100%	101 SMD vs 88 sains	Non	(79)

* cohorte d'évaluation, ** cohorte de validation

Tableau 6 : Ensemble des scores développés pour la détection des SMD

Date de publication	Scores	Paramètres inclus	Valeur seuil	Sensibilité	Spécificité	AUC	VPP	VPN	Populations étudiées	Usage en routine	Source
août-21	Algorithme d'Oster et al.	Hb, ANC, monocytes, WBC, PLQ, MCV	$< 0,68$ $\geq 0,82$	88%	95%		88%	94%	502 SMD vs 502 cytopénies non clonales	Oui	(80)
sept.-22	MDS-CBC score étendu - Sysmex XN 10	VGM, ANC, NE-WX et IPF	0,23 IPF : 3%	89%	96%		90,8%	94,7%	168 SMD vs 357 cytopénies non clonales	Oui	(74)
juil.-23	Score à 6 paramètres de Park et al - DxH800	RDW-SD, IRF, MSCV, HLR, MN-V-NE, EGC	≥ 4	87,30%	79%	0,83			94 SMD, 100 cytopénies sans SMD, 100 sains	Non	(68)
A venir	Score de Carattini et al. - Sysmex XN-3000	Hb, HTE, WBC, PLQ, MCV, MCH, RDW, GR, ANC et les lymphocytes, RDW-SD, MPV, IPF, RET-HE, IG et IRF								Non	(75)
janv.-24	Algorithme d'Oster et al. testé par Schutz et al.	Hb, ANC, monocytes, WBC, PLQ, MCV	$< 0,68 - 0,82 >$	31%	90,90%		77,1%	56,8%	175 SMD vs 1378 cytopénies non clonales	NA	(81)

Tableau 7 : Ensemble des scores développés pour la détection des SMD (suite)

Ces scores ont été réalisés à partir d'automates tels que le DxH800 ou des Sysmex de type XN. Tous ces scores ne sont pas disponibles en routine, seuls le score de monodysplasie et le MDS-CBC score figurent sur les automates et l'algorithme d'Oster et al. est disponible en ligne afin d'exclure le SMD.

3.1. Score de Carattini et al.

L'équipe de Carattini et al. a pu identifier les SMD grâce au pouvoir discriminant de dix paramètres classiques de l'hémogramme et elle évoque également le développement d'un nouveau modèle de prédiction regroupant six paramètres supplémentaires (75). Ces études ont été réalisées sur les automates Sysmex XN.

3.2. Score de monodysplasie

Afin d'améliorer la détection des sujets avec une LMMC, ce score a été développé grâce au Sysmex en utilisant trois paramètres au sein de la formule suivante :

$$\frac{1}{1 + \exp\left(-(-11.623 + 0.026 * NeWX - 1.385 * Ne/Mo + 2.714 * Mo_{value})\right)}.$$

En pratique, dès que la valeur seuil de 0.160 est atteinte, une dysplasie monocyttaire est détectée et la vérification via la lecture du frottis sanguin est recommandée (Figure 15).

Pour une utilisation appropriée du score en routine, il est conseillé de réaliser un frottis sanguin lorsque le compte des monocytes atteint ou dépasse 1 G/L avec une proportion totale de monocytes $\geq 10\%$ et un score de monodysplasie supérieur au seuil. Dans la situation où le score est inférieur à 0.160, il s'agit plus probablement d'une monocytose réactionnelle. Conformément à la classification OMS 2016, le seuil de 1 G/L a été utilisé pour l'élaboration de ce score mais il n'est plus d'actualité dans la version de 2022 pour considérer la monocytose. Cela pourrait peut-être remettre en question les constantes obtenues dans la formule initiale ainsi que le seuil de 0.160 (45).

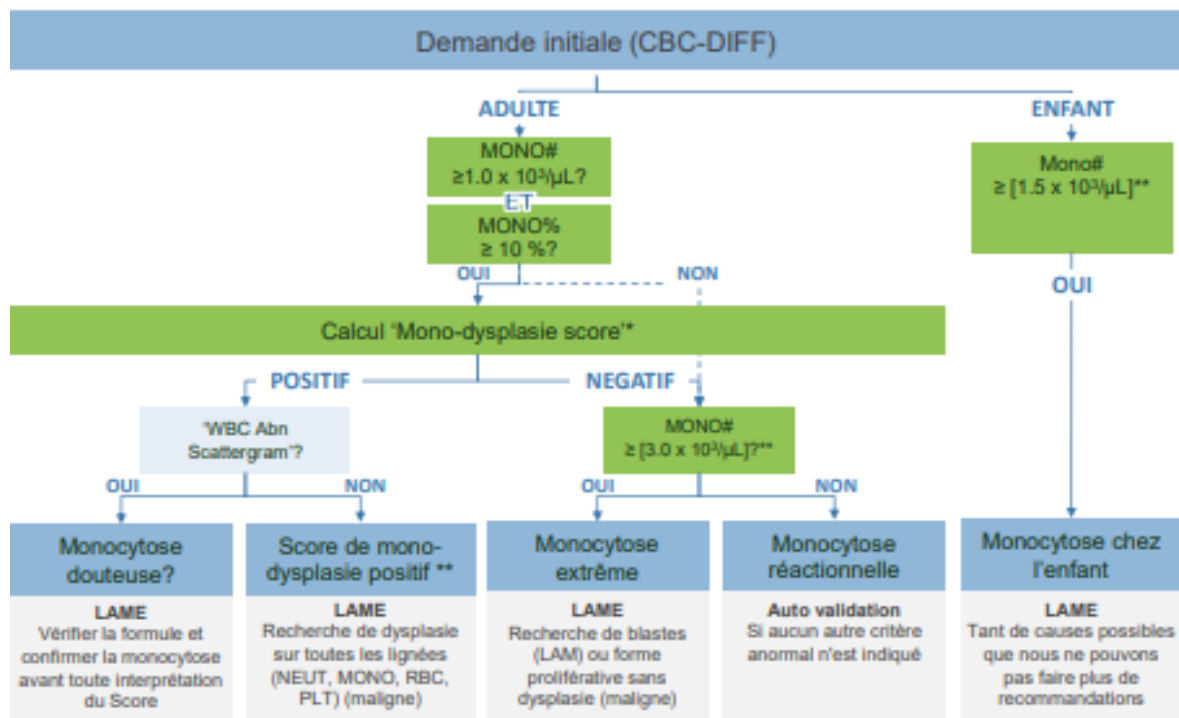


Figure 15 : Arbre décisionnel incluant le score de monodysplasie pour le diagnostic des LMMC au sein des automates de chez SYSMEX (Sysmex)

3.3. Score à treize paramètres

Concernant l'ensemble des paramètres générés par le DxH800 de chez Beckmann Coulter, treize paramètres ont été sélectionnés afin de générer un score. Des valeurs seuils étaient disponibles pour les treize paramètres dans un premier groupe qui comparait les SMD aux insuffisants rénaux et dans le deuxième groupe, avec les SMD opposés à des aplasies médullaires et les moelles hypocellulaires (Figure 16). Lorsque la valeur du paramètre d'un sujet dépassait (ou était inférieure selon les cas) aux deux valeurs seuils de ce même paramètre dans les deux groupes, deux points étaient accordés à ce paramètre. Lorsqu'une seule des valeurs seuils parmi les deux groupes était satisfaite, un point était attribué. L'obtention d'un zéro se justifiait si la valeur du paramètre ne satisfaisait pas les valeurs seuils des deux autres groupes.

Parameters	MDS vs. CKD-low WBC				MDS vs. AA/hypocellular BM			
	AUC (95% CI)	Cut-off	Sn (%)	Sp (%)	AUC (95% CI)	Cut-off	Sn (%)	Sp (%)
LHD	0.54 (0.46–0.62)	≤ 3.68	30.8	87.2	0.73 (0.68–0.78)	> 5.68	59.4	74.2
EGC	0.62 (0.53–0.73)	> 0.42	36.5	87.9	0.63 (0.54–0.72)	> 0.43	45.9	76.8
RDW^a	0.69 (0.62–0.76)	> 15.7	57.9	79.5	0.70 (0.64–0.75)	> 14.4	81.2	62.6
MPV	0.53 (0.45–0.61)	≤ 8.7	36.1	82.1	0.57 (0.51–0.63)	> 9.9	34.6	82.8
PDW	0.54 (0.46–0.61)	> 18.7	22.6	92.3	0.59 (0.53–0.65)	> 18.0	39.9	77.9
MN_V_NE	0.72 (0.64–0.78)	> 149	68.7	70.6	0.52 (0.46–0.58)	> 172	28.1	83.7
SD_V_NE^a	0.85 (0.79–0.90)	> 19.3	77.1	82.4	0.66 (0.60–0.71)	> 30.4	40.5	87.4
MN_MALS_NE^a	0.82 (0.76–0.88)	≤ 138	77.9	82.4	0.76 (0.70–0.81)	≤ 126	52.1	93.1
SD_MALS_NE^a	0.81 (0.75–0.87)	> 11.0	73.3	82.4	0.68 (0.62–0.74)	> 11.0	83.5	44.7
MN_UMALS_NE^a	0.77 (0.70–0.83)	≤ 136	62.6	85.3	0.73 (0.68–0.78)	≤ 127	44.6	93.7
SD_UMALS_NE^a	0.83 (0.76–0.88)	> 12.0	80.9	76.5	0.71 (0.65–0.76)	> 12.0	80.9	43.4
MN_LMALS_NE^a	0.83 (0.76–0.88)	≤ 131	74.1	91.2	0.74 (0.69–0.79)	≤ 123	62.0	79.9
SD_LMALS_NE^a	0.74 (0.67–0.81)	> 14.2	66.4	76.5	0.60 (0.54–0.65)	> 14.5	64.9	56.0
MN_LALS_NE^a	0.70 (0.62–0.77)	≤ 152	52.7	82.4	0.68 (0.63–0.74)	≤ 146	46.6	86.2
SD_LALS_NE^a	0.78 (0.71–0.84)	> 31.1	76.3	76.5	0.61 (0.55–0.66)	> 41.3	36.6	82.4
MS_AL2_NE^a	0.59 (0.51–0.66)	> 143	64.9	55.9	0.61 (0.55–0.67)	≤ 149	61.8	61.0
SD_AL2_NE^a	0.84 (0.77–0.89)	> 11.2	84.7	76.5	0.59 (0.53–0.64)	> 19.6	34.4	89.3
MN_V_EO^a	0.58 (0.50–0.66)	> 169	40.0	87.9	0.63 (0.57–0.69)	> 170	40.0	86.1
SD_V_EO^a	0.77 (0.70–0.83)	> 20.0	61.6	93.9	0.63 (0.57–0.69)	> 22.0	52.0	72.2
MN_MALS_EGC^a	0.83 (0.76–0.89)	≤ 140	72.8	92.3	0.71 (0.65–0.77)	≤ 139	71.1	62.7
MN_UMALS_EGC^a	0.84 (0.77–0.90)	≤ 151	83.3	76.9	0.71 (0.65–0.76)	≤ 140	52.6	80.5
MN_LALS_NNRBC^a	0.65 (0.57–0.72)	≤ 70	63.9	70.6	0.71 (0.65–0.76)	≤ 64	58.3	74.2
MN_AL2_NNRBC^a	0.69 (0.61–0.76)	≤ 164	55.4	76.5	0.67 (0.61–0.73)	≤ 167	72.5	61.0

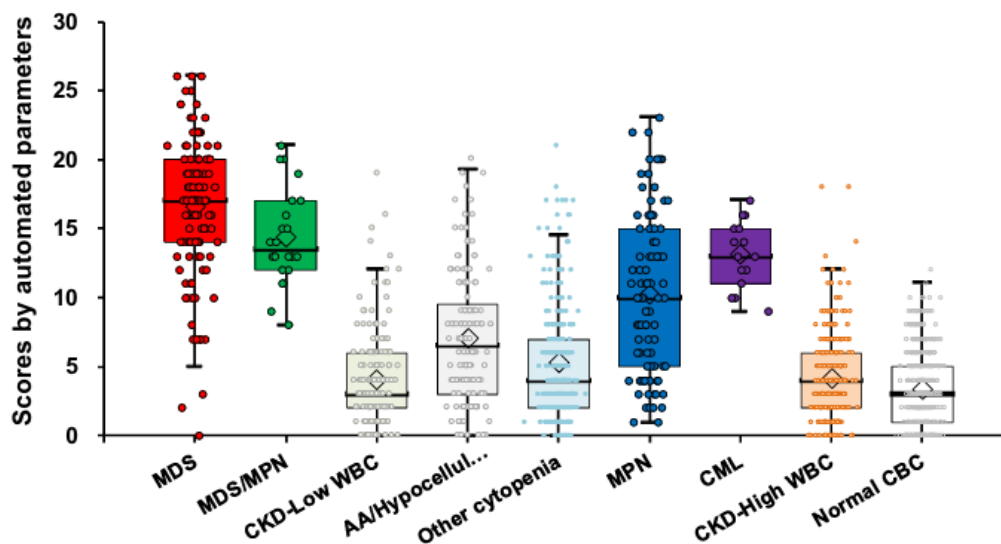
The cutoff values were determined as the values producing the best diagnostic accuracy.

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic (ROC) curve; CI, confidence interval; Sn, sensitivity; Sp, specificity.

^a Parameters included for the multiparametric analysis (indicated as bold texts).

Figure 16 : Performances diagnostiques des paramètres discriminants les SMD des cytopénies non malignes (Kim et al., 2018)

Le score a aussi été établi pour d'autres catégories de sujets de l'étude (Figure 17). Pour identifier des SMD parmi des sujets avec des cytopénies non clonales, la présence d'un score supérieur à 9 issu des treize paramètres permettait de les discriminer avec une sensibilité de 92.4% et une spécificité de 94.2%.



((MDS) syndrome myélodysplasique, (MDS/MPN) syndrome myélodysplasique myéloprolifératif, (MPN) néoplasme myéloprolifératif, (CML) leucémie myéloïde chronique, (CKD-Low WBC) insuffisants rénaux avec leucopénie, (CKD-High WBC) insuffisants rénaux avec leucocytose, (AA/hypocellular marrow) aplasie médullaire et moelle hypocellulaire, (other cytopenia) autres cytopénies et (Normal CBC) numération de formule sanguine normale)

Figure 17 : Diagramme en boîte représentant les scores des différents sujets (Kim et al., 2018)

Une augmentation du score est retrouvée dans les cytopénies clonales et même de façon transitoire chez certains sujets comme les insuffisants rénaux (Figure 18). Après cette observation, les auteurs ont recommandé de procéder à un contrôle du score pour suivre sa tendance d'évolution et d'identifier les cas où les scores élevés persistent (67).

Scores	MDS	MDS/MPN	CKD-Low WBC	AA/Hypocellular BM	Other cytopenia	MPN	CML	CKD-High WBC	Normal CBC
Median	17	14	3	6	4	10	13	4	3
Range	0-26	8-21	0-19	0-20	0-21	1-23	9-17	0-18	0-12
P-value	<0.0001	<0.0001	0.0472	<0.0001	0.0013	<0.0001	<0.0001	0.0105	NA

Figure 18 : Répartition des scores des différents sujets (Kim et al., 2018)

3.4. Score MDS-CBC

L'équipe nantaise de Boutault et al. avait créé un score à six paramètres avant de développer le MDS-CBC score (57).

Dès qu'une cytopénie était détectée, ce MDS-CBC score était calculé grâce à la formule suivante :

$$y = \frac{1}{1 + e^{(-(-21,02807 + 0,03294 \cdot NEWX - 0,38466 \cdot ANC + 0,10285 \cdot MCV))}}$$

Il varie entre 0 et 1 et un résultat proche de 1 indique une forte probabilité d'être atteint d'un SMD. Ses performances sont présentées dans la figure suivante (Figure 19).

Diagnosis	Positive	Negative	
Leading cohort			
MDS	94	15	86% Sensitivity
Controls	46	353	88% Specificity
	67% PPV	96% NPV	
Validation cohort			
MDS	28	6	82% Sensitivity
Controls	3	25	89% Specificity
	90% PPV	81% NPV	

Figure 19 : Performances du MDS-CBC score en fonction des cohortes (Boutault et al., 2017)

Ce score est capable de détecter les SMD avec une seule lignée dysplasique (Sen. 75%) mais cette détection est améliorée en présence de sidéroblastes en couronne (Sen. 88%). Pour les SMD avec un excès de blastes, la détection s'effectuait dès la réalisation de la NFS et 97% d'entre eux ont été détectés grâce au score. A propos des SMD 5q-, des études complémentaires doivent être menées pour pouvoir les détecter plus facilement (61).

3.5. Score MDS-LS

L'équipe de Ravalet et al. s'est intéressée aux paramètres disponibles sur le DxH800 afin de générer un score utile dans la détection précoce des SMD.

Ce score (MDS-likelihood score) a été construit grâce à la formule suivante avec C_i , la médiane du coefficient de pondération de chaque paramètre i et P_i , la valeur du paramètre i et intercept, la valeur de l'ordonnée à l'origine.

$$MDS - LS = \sum_{i=1}^{10} C_i P_i + intercept,$$

Chez les sujets atteints de SMD, le score était toujours plus bas et toujours négatif contrairement aux sujets sains permettant ainsi de retenir 0 comme valeur seuil (Figure 20).

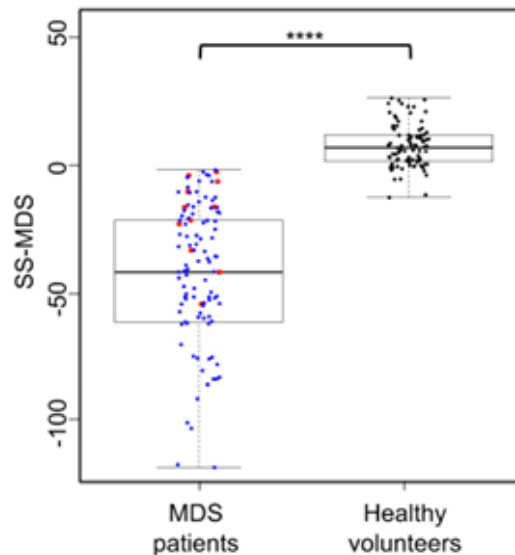


Figure 20 : Répartition du score MDS-LS chez les sujets sains et les SMD
(Ravalet et al., 2021)

Pour obtenir la probabilité d'un sujet à développer un SMD, une fonction de distribution cumulative a été calculée avec la formule suivante :

$$y = \frac{0.957}{\left(1 + e\left(\frac{-13.11 - [SS - MDSvalue]}{-15}\right)\right)}$$

Lorsque que la valeur du MDS-LS atteint -100, cela équivaut à une probabilité de 95.4 % d'avoir un SMD. Dans la pratique, l'obtention d'un score négatif conduit au déclenchement d'un frottis sanguin afin d'identifier les différentes anomalies cellulaires potentielles de cette hémopathie.

L'axe des abscisses représente la valeur de score MDS-LS et en ordonnée, se trouve la probabilité d'être atteint d'un SMD (Figure 21).

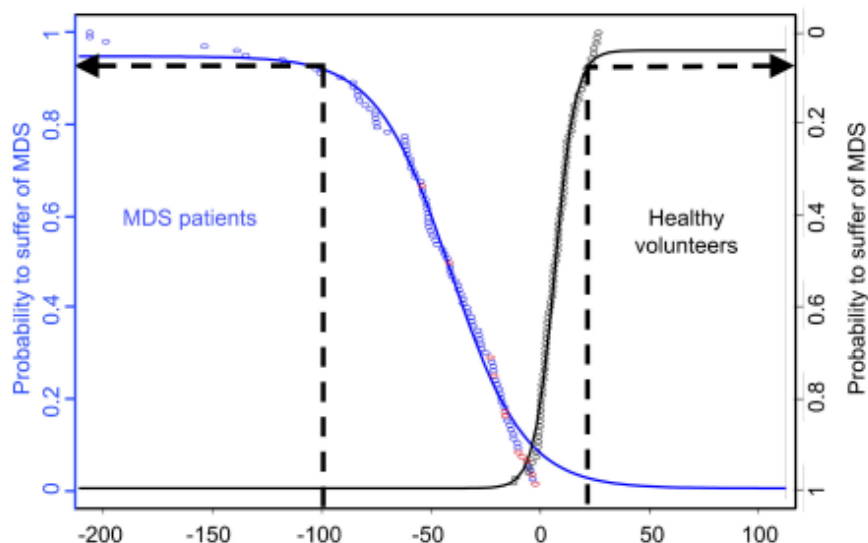


Figure 21 : Représentation de la fonction de distribution cumulative liée à la probabilité de SMD (Ravalet et al., 2021)

Ce score a permis à l'équipe d'identifier tous les sujets avec un SMD alors que les alarmes disponibles sur l'automate n'avaient détecté que 11 sujets atteints de SMD sur les 101 au total car les alarmes classiques n'atteignaient pas les seuils de déclenchement de frottis sanguin. Au vu de la très bonne discrimination entre les sujets sains et malades, l'utilisation du MDS-LS en routine aurait pu présenter un réel intérêt dans la détection de cette hémopathie (79).

3.6. Algorithme d'Oster et al.

L'intelligence artificielle a contribué à la sélection de certains paramètres d'hématologie afin de constituer différents algorithmes. Celui d'Oster et al. est un algorithme incluant six paramètres d'hématologie dont le VGM, au fort pouvoir discriminant, ainsi que 4 autres variables comme l'âge, le sexe, la glycémie et la créatininémie. Le score obtenu variait entre 0 et 1 (Figure 22).

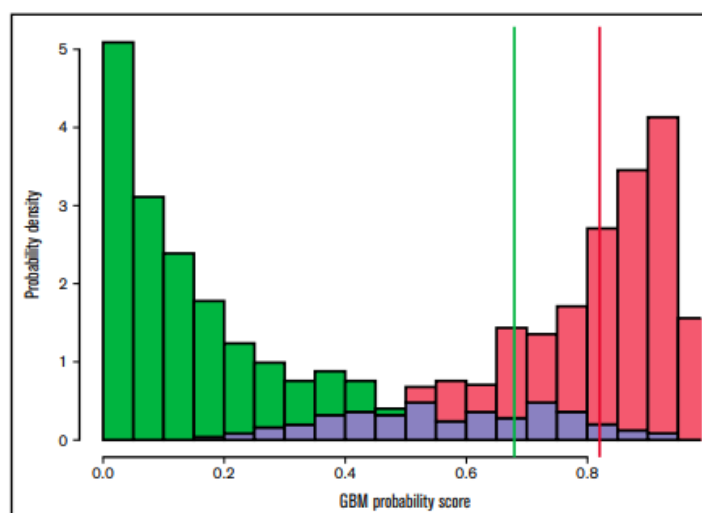


Figure 22 : Score de probabilité en fonction des SMD (rouge) et des sujets sains (vert) (Oster et al., 2021)

La zone violette représente la zone de chevauchement entre les cas de SMD et les témoins et elle montre ainsi que des sujets ayant un même score peuvent à la fois être des sujets sains comme des sujets malades. Les auteurs ont conclu que si un patient présentait un score < 0.68 (ligne verte), il était peu probable qu'il soit atteint d'un SMD. En revanche, si le score obtenu était > 0.82 (ligne rouge), le risque d'avoir un SMD était très important. Cependant, aucune supposition ne peut être faite si le score se situe entre ces deux valeurs. Dans cet intervalle se situent 5 % des sujets sains et 23 % des SMD, faisant ainsi 28% des sujets pour lesquels l'algorithme ne permet pas de conclure et pour lesquels le myélogramme serait envisageable afin d'exclure ou affirmer la pathologie (80).

Concernant l'obtention des performances diagnostiques de cet algorithme, il faut noter que la prévalence a été supposée égale à 20% pour les deux groupes bien qu'elle soit plus basse en réalité. Avec d'autres prévalences, les performances changent (Tableau 8).

Prévalence	VPP	VPN
10%	77.2%	97.4%
20%	88%	94%
30%	92.9%	90.8 %

Tableau 8 : Performances statistiques de l'algorithme d'Oster et al. selon les prévalences (Oster et al., 2021)

Les auteurs ont estimé que par la bonne VPN du test, l'exclusion des SMD semble possible avec un score < 0.68 (80).

L'équipe de Schulz et.al, a voulu valider ce précédent algorithme mais les performances obtenues sont bien différentes puisque le VPN n'a pas atteint pas les 94 % comme chez Oster et.al mais elle s'élevait à 56.8 % uniquement et la spécificité restait élevée avec une valeur de 90.9 %. La faible sensibilité de ce test (30.9%) ne lui permet pas d'être utilisé comme outil de dépistage mais plutôt comme un outil d'exclusion des SMD comme le suggéraient Oster et al. (81).

3.7. Amélioration du score MDS-CBC

Le MDS-CBC score initial a été amélioré puisque la fausse positivité restait importante du fait des situations qui mènent à une dysplasie cellulaire (carences en vitamine B12 ou B9, chimiothérapies, atteintes hépatiques...) qui sont fréquentes dans les hôpitaux (61).

Une équipe parisienne a travaillé sur l'amélioration de cet algorithme en commençant par vérifier que leur modèle, utilisant les trois paramètres d'intérêt, avait les mêmes performances statistiques que le MDS-CBC score testé sur leur cohorte, ce qui a été confirmé (Figure 23).

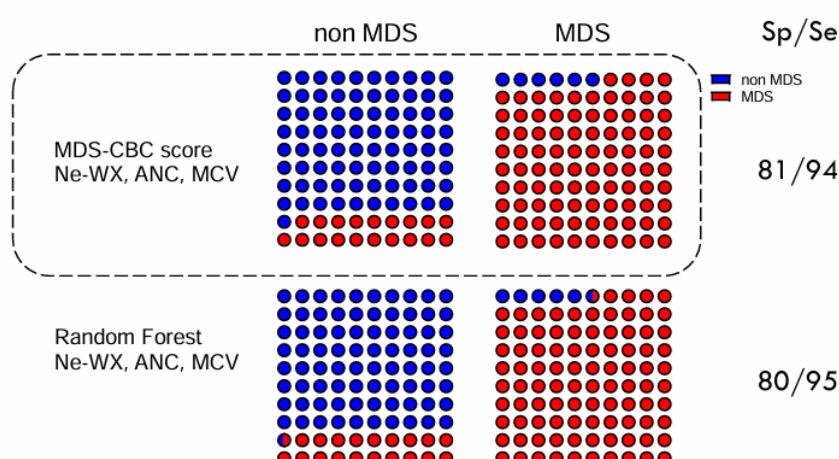


Figure 23 : Comparaison des performances statistiques issues de deux modèles différents (Zhu et al., 2022)

Ils ont pu montrer que les paramètres les plus discriminants pour évoquer un diagnostic de SMD était le NE-WX et l'IPF. L'ANC (le nombre absolu des PNN) et le VGM étaient utiles pour 18 et 6% des diagnostics de SMD alors que les deux paramètres les plus performants aidaient pour 37 et 33% des diagnostics (Figure 24).

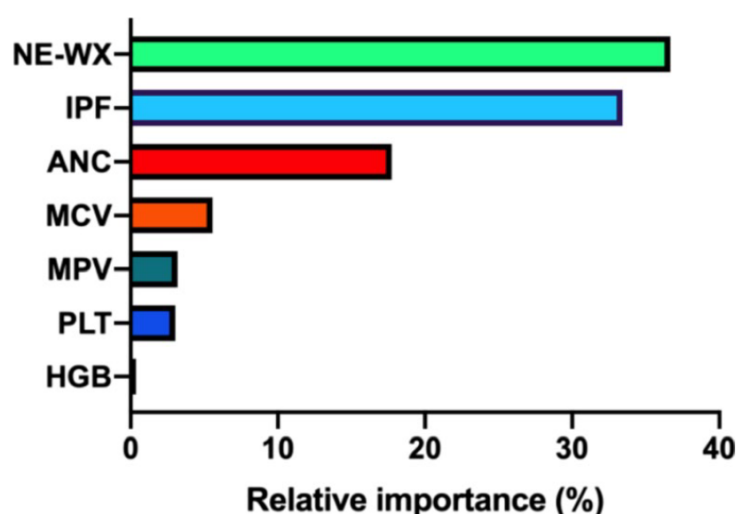


Figure 24 : Présentation des paramètres les plus discriminants (Zhu et al., 2022)

En incluant l'IPF à leur modèle, les performances ont augmenté avec une spécificité atteignant les 87% en conservant la sensibilité précédente. L'ajout de l'IPF et des plaquettes a montré les meilleures performances. Cependant, inclure la valeur de l'hémoglobine n'a pas permis d'améliorer les paramètres statistiques (Spécificité : 84%) (Figure 25).

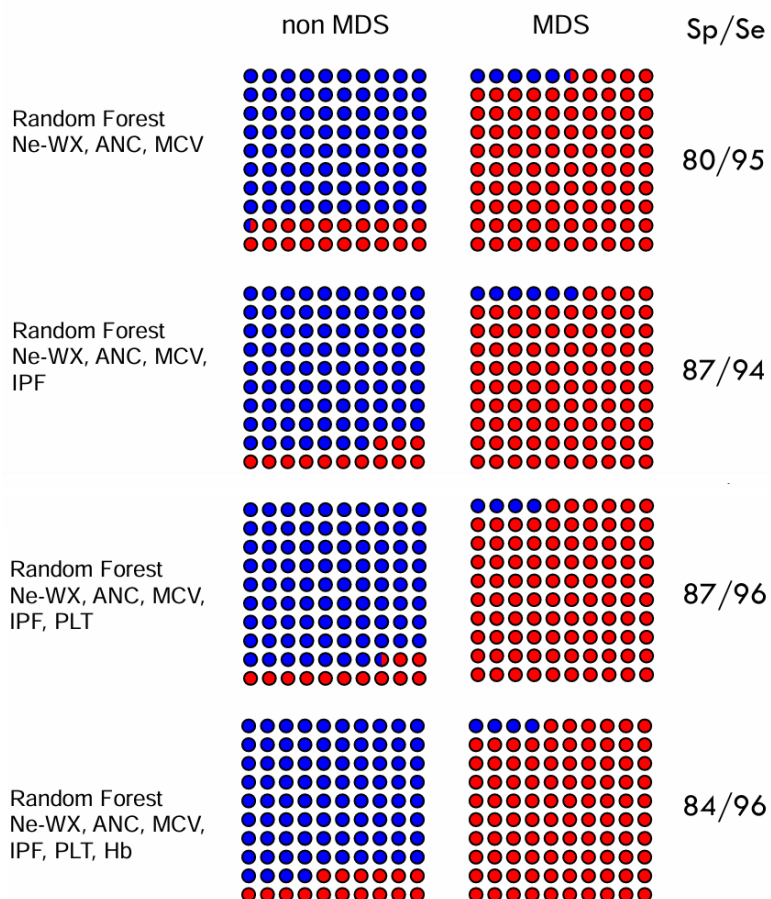


Figure 25 : Performances statistiques des arbres décisionnels testés (Zhu et al., 2022)

Par l'utilisation d'un logiciel complémentaire, un algorithme a été créé et a montré qu'une valeur supérieure ou égale à 0.6 correspondait au score de 91% des sujets avec un SMD. Cela suggère qu'au-delà de cette valeur, la forte suspicion de SMD existe (Figure 26) et que la lecture du frottis sanguin doit être réalisée.

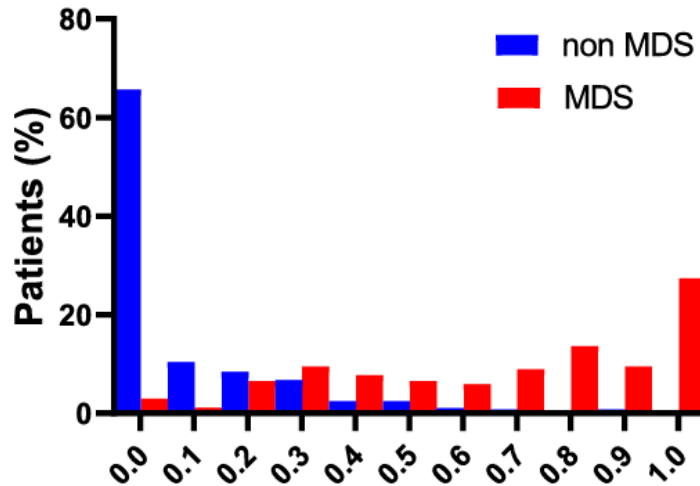


Figure 26 : Histogramme montrant la répartition des MDS et des sujets sains selon le MDS-CBC score (Zhu et al., 2022)

Ce logiciel a fixé un seuil à 0.23 et non 0.2 comme cela était le cas dans la publication initiale. Dès que le score est inférieur à 0.23, la suspicion de la maladie était très faible et ne nécessitait pas de déclenchement de lame. Lorsque le score se situait dans l'intervalle 0.23 – 0.6, le dosage de plaquettes dans le canal PLT-F était ajouté pour obtenir l'IPF. Si ce dernier était égal ou excédait la valeur de 3%, un frottis sanguin était nécessaire. En revanche, ceci n'était pas recommandé si l'IPF était en-dessous de 3% (Figure 27).

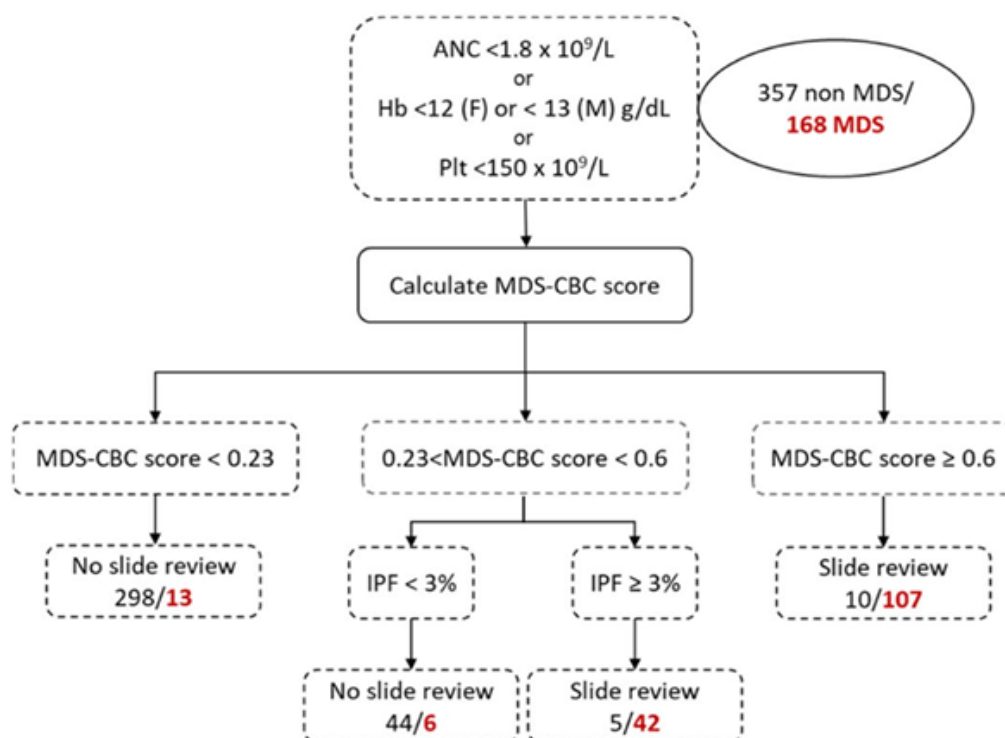


Figure 27 : Arbre décisionnel du MDS-CBC score étendu (Zhu et al., 2022)

Grâce à cet algorithme, 95.8% des témoins et 96.4% des SMD ont été correctement classés (82). L'intérêt de l'utilisation en routine de ce MDS-CBC score étendu, permet d'optimiser la revue microscopique des lames et notamment lorsque le score se situe dans la zone grise, entre 0.23 et 0.6 (74).

Le développement de ce score a permis à certains laboratoires de réaliser un retour d'expérience sur son utilisation au quotidien. Le laboratoire Synlab Provence, a proposé un moyen de détection des SMD et des LMMC en utilisant le mono score ainsi que le MDS-CBC score étendu à partir d'une cohorte comprenant des sujets de plus de 50 ans avec des LMMC, des SMD et des cytopénies. Tous les sujets ont eu une lecture de leur frottis sanguin ainsi que le calcul du mono score et du MDS-CBC score étendu (Figure 28).

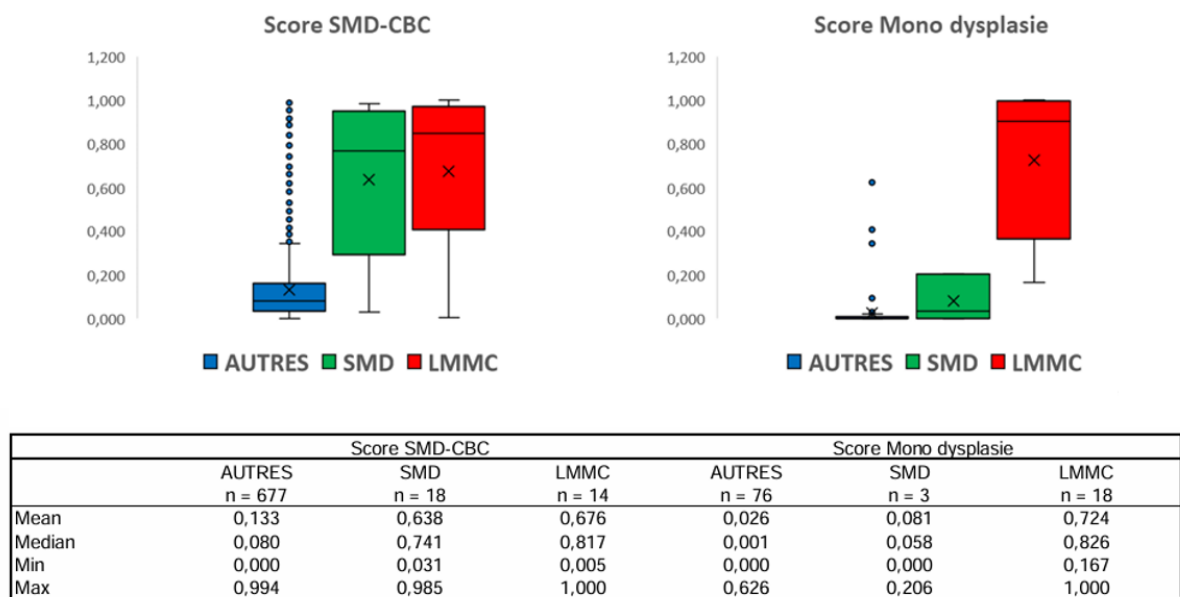


Figure 28 : Score MDS-CBC et score de monodysplasie des trois différentes populations (Bouriche et al., 2024)

Parmi les 96 monocytoses étudiées, les 18 LMMC avaient un mono-score positif et seulement 11 présentaient une dysplasie cellulaire ainsi qu'un MDS-CBC score étendu > 0.23. L'équipe confirme que l'utilisation du mono-score est préférable au MDS-CBC score étendu pour dépister les LMMC puisque la sensibilité a atteint 100% et la spécificité s'élevait à 96.2%.

Le MDS-CBC score étendu a été calculé sur 692 patients de la cohorte et 568 sujets avaient un score < 0.23, 38 présentaient un score > 0.6 et parmi les 86 sujets inclus dans la zone grise, 47 avaient un score positif. La fausse positivité du score était expliquée par des carences, la prise de certains médicaments et la présence de d'autres hémopathies mais certains n'avaient pas d'étiologie (probable SMD non diagnostiqué).

Afin d'améliorer la détection des SMD et des LMMC, l'équipe de Bouriche et al. a proposé un algorithme avec une sensibilité de 94.4% et une spécificité de 91.4% (Figure 29) (83). Sur 6 mois d'utilisation, 1.5% des PLT-F générés ont été réalisés pour établir le score et le pourcentage lames étalées pour un probable diagnostic de SMD a été évalué à 0.6% (83).

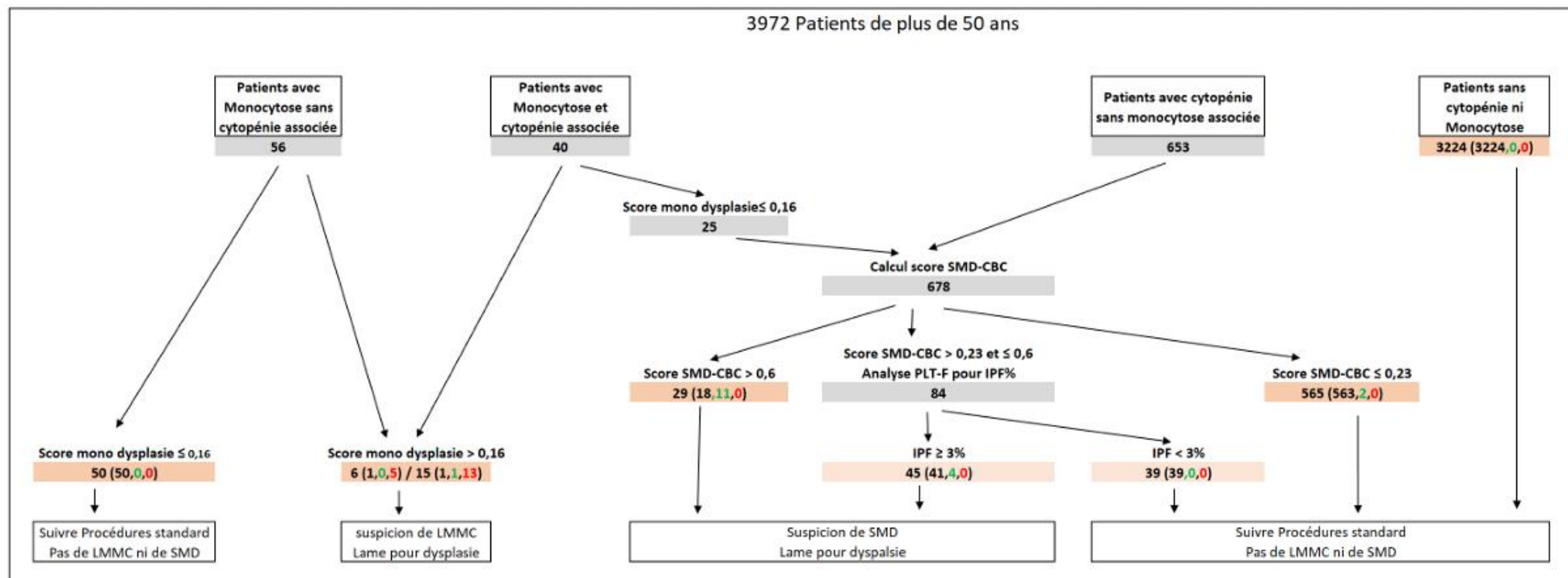


Figure 29 : Algorithme de détection des SMD et LMMC (Bouriche et al., 2024)

3.8. Score à six paramètres de Park et al.

Lorsqu'un des six paramètres dépassait la valeur seuil définie, 1 point lui était attribué. Le score obtenu variait de 1 à 6. Un score supérieur ou égal à 4 a révélé les meilleures performances statistiques pour déterminer le SMD (Figure 30) (68).

Decision criteria to determine MDS (+1 score when the item is above the previously determined best cutoffs, and integrate all six data)	Sensitivity (%) (95% CI)	Specificity (%) (95% CI)	Accuracy (%)
Scores ≥ 1	100.0 (96.1–100.0)	10.0 (4.9–17.6)	53.6 ^a
Scores ≥ 2	100.0 (96.1–100.0)	34.0 (24.8–44.2)	66.0%
Scores ≥ 3	97.8 (92.5–99.7)	59.0 (48.7–68.7)	77.8%
Scores $\geq 4^*$	87.3 (78.8–93.2)	79.0 (69.7–86.5)	83.0% (AUC of 0.891, 95% CI 0.839–0.932)
Scores ≥ 5	60.6 (50.0–70.6)	90.0 (82.4–95.1)	75.8%
Scores ≥ 6	33.0 (23.6–43.4)	97.0 (91.5–99.3)	66.0%

^a Scores ≥ 4 were determined to be the best decision criteria, with a sensitivity of 87.3%, specificity of 79.0%, and the highest diagnostic accuracy for discriminating between patients with MDS and those with cytopenia without MDS.

Abbreviations: *AUC*, area under the curve; *CI*, confidence interval

Figure 30 : Performances des différents scores comparant les sujets avec et sans SMD (Park et al., 2023)

V. Discussion

1. Corrélation entre les paramètres du XN et la cytologie des SMD

1.1. Paramètres des polynucléaires neutrophiles

La dysgranulopoïèse, bien que non systématiquement observée au microscope, semble être l'anomalie la plus exploitable en termes de paramètres automatisés pour la détection des SMD.

En effet l'hypogranularité, même modérée et partielle, ainsi que les anomalies de segmentation des PNN se traduisent par des variations des paramètres optiques sur le nuage de PNN ainsi que par des CV plus importants pour les patients atteints de SMD par rapport aux sujets sains. De façon étonnante, les paramètres NEUT-RI et NEUT-GI relatifs à ces anomalies ne semblent pas avoir été très étudiés.

Il est difficile d'établir un lien spécifique entre une anomalie cytologique et un paramètre. Bien que les axes X, Y et Z soient le reflet de la granularité, la maturité cellulaire ou de la taille, une population de PNN hypogranulaires conduit à la variation de plusieurs paramètres et pas seulement du NE-X. Cela s'explique par le fait qu'une cellule ne présente rarement qu'une seule anomalie isolée. En effet, dans l'étude de Kato et al., les PNN hypogranulaires étaient associés à une plus petite taille et ceux étant hypergranulaires étaient de taille plus importante (Figure 31).

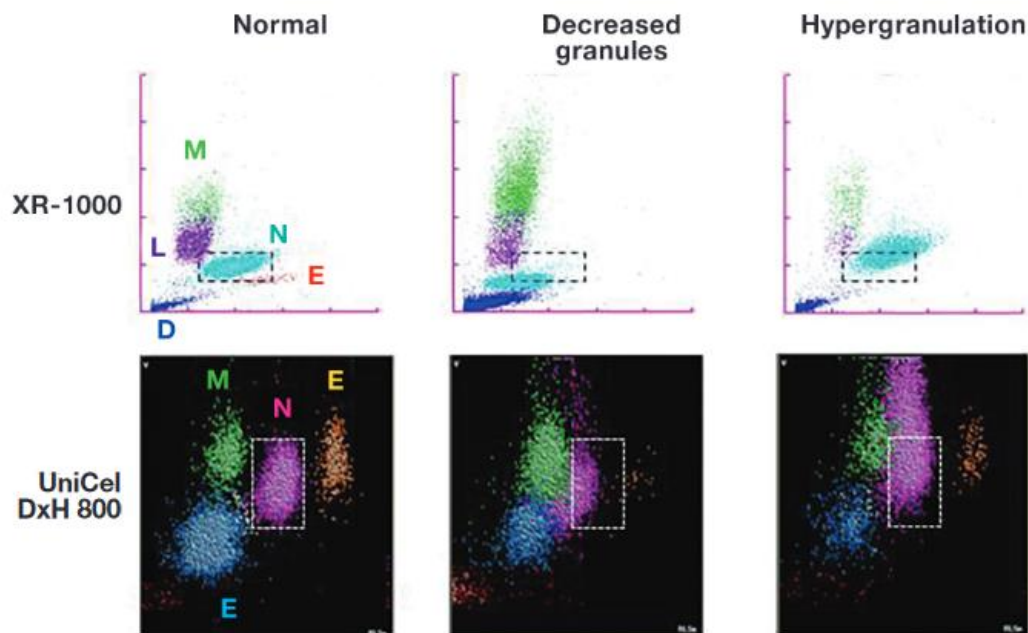


Figure 31 : Comparaison des différents diagrammes en fonction de la granularité sur un XR-1000 (Sysmex) et DxH800 (Beckman Coulter) (Kato et al., 2024)

Le NE-X, NE-Y et NE-Z étaient diminués chez les sujets ayant des PNN hypogranulaires contrairement à des sujets sains. L'écart-type de ces paramètres augmentait dans cette même condition. Leur étude a montré que les meilleurs paramètres pour détecter l'hypogranulation étaient le NE-SFL, NE-FSC ainsi que les SD-V-NE et SD-LMALS-NE (63).

Concernant la répartition des anomalies cellulaires au sein de la population de PNN chez un patient, plus la population cellulaire d'intérêt est hétérogène en termes de granulation (hypogranulation, hypergranulation, granules pseudo-Chediak-Higashi voire les corps d'Auer), de segmentation (noyau en "band cell", fragment nucléaire, hypercondensation de la chromatine) ou de taille et plus les paramètres de type NE-WX, NE-WY et NE-WZ vont être augmentés (84).

Ces variations sont observables dans les cas d'infection d'hypergranularité, de carence en vitamine B12 ou B9 avec des PNN très probablement hypersegmentés et en cas de prise d'immunosuppresseurs (hypossegmentation) (61).

1.2. Paramètres des globules rouges et des réticulocytes

Les SMD ont la particularité de présenter régulièrement de franches anomalies de la population érythrocytaire même en absence d'anémie franche. L'anisocytose sera détectée via les paramètres tels que la largeur de distribution de la population d'hématies (RDW), son écart-type (RDW-SD) ou son coefficient de variation (RDW-CV) (67).

A propos des constances érythrocytaires, la CCMH est un paramètre variable dans les SMD. Même si la TCMH semble être augmentée dans certaines études, les explications relatives à ces variations peuvent probablement être en lien avec l'anisopoïkilocytose érythrocytaire. La répartition de la population d'hématies dans le canal RET pourrait éventuellement permettre de détecter l'anisochromie, relativement fréquente dans les SMD grâce à des paramètres comme l'HYPO-He ou l'HYPER-He.

De même le Delta-He est un paramètre qui lorsqu'il est suivi dans le temps peut traduire une dégradation ou une amélioration de l'érythropoïèse.

Le paramètre HDW désignant la largeur de distribution de l'hémoglobine, est présent sur les automates Abbott et Siemens et il est évocateur de la variation de la concentration d'hémoglobine dans les hématies (85). N'existant pas d'équivalence chez Sysmex, il pourrait s'apparenter à la variation de la CCMH voire aux paramètres HYPO-He et HYPER-He.

Le volume des hématies, traduit par l'augmentation du VGM, caractérise très souvent l'anémie qui est retrouvée dans cette pathologie mais son augmentation peut être expliquée par les hépatopathies alcooliques, les carences en vitamine B12 ou B9, ainsi que la régénération cellulaire liée à un saignement, une chirurgie ou une hémolyse (61). Le pourcentage de globules rouges macrocytaires (MAC) disponible chez Abbott a son équivalence chez Sysmex puisqu'il correspond au paramètre MacroR relatif au ratio des macrocytes (86). Ce dernier paramètre et l'HYPER-He sont normalement également modifiés en cas de macrocytose. Cette anomalie contribue aussi à faire varier le HLR, un paramètre de chez Beckman correspondant au pourcentage ou au nombre de réticulocytes à forte diffusion de lumière c'est-à-dire à des réticulocytes jeunes, riches en ARN et de taille plus importante que des réticulocytes matures (68). Ce paramètre peut se rapprocher du HFR disponible chez Sysmex.

La détection d'éventuelles inclusions dans les hématies peut se faire via le canal RET sur lequel on observe une mauvaise séparation entre les hématies matures et les réticulocytes

sur laquelle l'automate pourra alarmer. Des valeurs d'IRF peu cohérentes avec un taux de réticulocytes faussement élevé sont également régulièrement observés en cas d'inclusions érythrocytaires tels que les corps de Jolly ou de Pappenheimer et doivent alerter. Outre la vérification du dosage des réticulocytes en technique manuelle par coloration au bleu de crésyl, une analyse minutieuse du frottis sanguin permettra alors de repérer ces anomalies des hématies.

1.3. Paramètres de plaquettes

La présence de plaquettes de tailles différentes contribue à faire augmenter la largeur de distribution des plaquettes (PDW), le volume moyen plaquettaire (VPM) ainsi que le P-LCR notamment par l'existence possible de macroplaquettes et plaquettes géantes. Ces dernières sont également plus riches en ARN ce qui contribue à augmenter l'IPF témoignant de la dysmégacaryopoïèse présente dans les SMD (72). L'IPF, pour la détection de plaquettes de grande taille aura l'avantage d'une plus grande précision par rapport aux données issues des mesures en impédance car il ne sera pas impacté par la population d'hématies possiblement très hétérogène.

Dans les LMMC, l'IPF pourra atteindre des valeurs aberrantes > 50% dans certains cas.

1.4. Paramètres des autres cellules

Les autres éléments de la formule sanguine ne montrent que rarement des anomalies et semblent peu pertinents à exploiter pour la détection des SMD, en dehors des monocytes pour les LMMC. Les automates Beckman Coulter ont montré néanmoins des variations sur les données positionnelles des nuages de monocytes entre les SMD et les sujets sains. Ces éléments semblent encore peu exploités sur Sysmex. Il ne faut pas oublier que les blastes circulants peuvent s'intégrer dans cette population et modifier les données.

Un examen attentif des graphes est néanmoins nécessaire, même en absence d'alarme de l'analyseur, et un étalement du frottis sanguin à la recherche de cellules anormales (blastes) est souhaitable devant toute mauvaise séparation des populations.

2. Lien entre la cytologie et les sous-types de SMD

Une étude de 2012 a essayé d'établir les anomalies morphologiques observées en fonction des sous-types de SMD selon la classification de l'OMS 2008.

Aucune différence concernant la dysérythropoïèse n'a été observée entre les différents sous-types sauf chez les sujets ayant une anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS) où les anomalies érythrocytaires étaient plus prononcées.

Pour les anomalies des polynucléaires neutrophiles, les formes pseudo-pelger, et l'hypogranularité étaient des anomalies plus marquées pour les anémies réfractaires avec excès de blastes (RAEB), les anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation (RAEB-T) et les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée (RCMD). Pour les cas de LMMC, l'anomalie la plus fréquente était le déplacement du nuage des polynucléaires vers la gauche du graphe.

Concernant l'anisocytose plaquettaire, cette anomalie était plus rencontrée dans les LMMC, RAEB et RCMD.

En dehors de ces anomalies périphériques, certaines sont retrouvées dans la moelle et sont similaires selon les sous-types de SMD. La richesse médullaire est souvent normale ou hypercellulaire dans la majorité des cas avec une tendance hypercellulaire pour les cas de LMMC mais cette tendance reste très rare pour les cas de SMD 5q-. A l'opposé, les moelles hypocellulaires sont présentes dans 4 à 16 % des cas de cytopénies réfractaires avec une seule lignée dysplasique (RCUD). Pour les hyperplasies érythroïdes, seuls les RARS et les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée et sidérobastes en couronne (RCMD-RS) présentaient de façon plus importante cette anomalie. Pour les LMMC, le nombre de plasmocytes augmentait par rapport aux autres groupes. Dans les cas de SMD 5q-, le nombre de lymphocytes était plus important probablement en lien avec le nombre plus faible d'érythroblastes dans ce contexte (87).

Toujours avec la cohorte de Düsseldorf sur les SMD, une autre étude est parue en s'intéressant au nombre de monocytes selon les sous-types de SMD. Il a été constaté que leur nombre était significativement plus faible dans le groupe SMD avec excès de blastes que ceux n'ayant pas d'excès de blastes. Au contraire, l'augmentation du nombre de monocytes s'observait chez les SMD avec une dysplasie uni ou multilignée avec des sidérobastes en couronne comparés à ceux avec une dysplasie uni ou multilignée sans sidérobaste. Aucune différence n'a été observée entre ceux avec et sans la délétion 5q- et ni entre les SMD primaires et secondaires (88).

Plusieurs anomalies de l'érythropoïèse ont été retrouvées pour les SMD avec une anémie réfractaire et ceux ayant une RAEB-T contrairement aux RAEB. Pour ces mêmes groupes, la dysgranulopoïèse et la dysmégacaryopoïèse ne semblaient pas différentes (89).

Avec les nouvelles classifications, tous les sous-types évoqués précédemment ne correspondent plus à ceux de la classification de l'OMS 2022 même si certains peuvent s'en rapprocher tels que les SMD avec excès de blastes (IB1 et IB2) avec les RAEB-T.

Parmi les SMD classés à partir d'anomalies génétiques, des anomalies cytologiques sont visualisables principalement via l'examen de la moelle osseuse. En effet, les SMD 5q- sont caractérisés par des mégacaryocytes hypolobés et un noyau excentré, la délétion 17p en lien avec la mutation TP53 peut révéler la présence de PNN pseudo-pelger vacuolisés aussi bien dans la moelle que dans le sang et pour les SMD avec la mutation SF3B1, des sidérobastes sont observables à partir d'une coloration de Perls sur un échantillon de moelle.

Connaître les anomalies afin de s'orienter sur un sous-type de SMD montre peu d'intérêt en pratique puisque la classification de cette hémopathie sera essentiellement déterminée grâce aux examens complémentaires tels que le myélogramme, le caryotype et la biologie moléculaire.

3. Perspectives d'amélioration

Améliorer le dépistage du SMD reste un enjeu important afin d'éviter les diagnostics tardifs dont l'évolution mène à la leucémie aigüe. Au vu des recherches menées sur les différents paramètres d'hématologie cellulaire, les paramètres issus des leucocytes et principalement ceux portant sur les PNN constituent la grande majorité des paramètres cités puisqu'ils découlent des cellules présentant les anomalies les plus marquées au sein de cette hémopathie. Le Ne-WX a été cité de nombreuses fois et sa présence dans les scores reste multiple. Cependant le Ne-X, repris par beaucoup d'études, était accompagné de plusieurs propositions de valeurs seuils qui pourraient avoir une utilité dans l'élaboration d'un score,

cependant aucun score ne l'a retenu et l'analyse multivariée de certaines études comme celle de Boutault et al. ne l'ont pas considéré comme étant discriminant.

A propos de la lignée érythrocytaire, le VGM s'est distingué comme paramètre pertinent à inclure dans les scores notamment comme dans le MDS-CBC score. Mais la mise en évidence des paramètres portant sur le reste de la lignée érythrocytaire reste discrète puisque beaucoup d'études se concentraient sur les données issues de la diffusion de la lumière relative aux leucocytes. Quelques études ont évoqué le RDW-SD et le RDW mais peu de scores les ont inclus bien qu'ils soient considérés comme des paramètres discriminants. Au contraire, l'IRF a été mentionné dans des études et il a été intégré dans certains scores, ce qui en fait un paramètre non négligeable (57,68,75).

Pour les paramètres plaquettaires, le nombre absolu de plaquettes a été cité plusieurs fois sans qu'un score ne le retienne (61). En revanche, l'IPF n'a pas manqué d'être cité par son pouvoir discriminant qui lui a permis de contribuer à l'amélioration du premier score à six paramètres réalisés par Boutault et al. ainsi qu'à celle du MDS-CBC score faisant passer la spécificité de 89% à 96% dans le MDS-CBC score étendu (74).

L'équipe de Ravalet et al. avait développé le score MDS-LS à partir du DxH dont les performances révélaient une sensibilité et une VPN de 100% accompagnées d'une spécificité à 80.7% et une VPP à 93.5%. La répartition des valeurs du score entre les sujets avec et sans SMD se chevauchaient très légèrement sans compromettre l'identification de tous les SMD et sans générer un excès de faux négatifs. Cependant, ce score n'a pas été intégré au système d'exploitation des DxH de Beckman Coulter et sa contribution dans les dépistages aurait probablement été intéressante.

Pour contribuer à l'amélioration de ces scores, la prise en compte des paramètres courant de la NFS et des paramètres de recherche orientés sur la lignée érythrocytaire doit être une voie d'exploration. Peu d'études se sont intéressées aux paramètres issus du canal RET que ce soit pour les réticulocytes ou pour les globules rouges. Des recherches sur les paramètres de type RET-RBC-X, RET-RBC-Y et RET-RBC-Z doivent être menées. L'anémie étant une anomalie biologique fréquemment retrouvée, l'apport de ces paramètres au sein d'un score déjà existant pourrait probablement améliorer ses performances statistiques (68,75).

VI. Conclusion et perspectives

En conclusion, l'analyse de multiples études a révélé que des paramètres pertinents étaient cités de nombreuses fois pour la plupart mais sans être inclus dans des scores. Il s'agissait notamment du NE-X, le NE-Z, le NE-Y, de la numération plaquettaire, du RDW et de son écart-type.

La mise en place d'une étude sera nécessaire afin d'évaluer les paramètres précédemment cités tout en ciblant également les paramètres de la lignée érythrocytaire ainsi que ceux des réticulocytes. Les cohortes nécessaires à cette étude devront inclure des sujets sains et des sujets avec un SMD afin d'identifier la pertinence des marqueurs. La présence de sujets ayant des atteintes de la lignée érythrocytaire comme des carences vitaminiques ou des insuffisances rénales sera nécessaire pour étudier la spécificité des marqueurs.

Les scores actuels seront à valider sur les nouvelles générations d'automates tels que les XR puisqu'ils disposent d'un canal supplémentaire de détection des cellules anormales qui pourra probablement être exploité.

A propos de la génération d'alarmes et de frottis sanguins en cas de suspicion de SMD, ils ont un intérêt majeur si le personnel de laboratoire réalisant la lecture microscopique est à même de détecter et interpréter la dysplasie pour proposer des explorations complémentaires.

Une autre limite concernera les patients pour lesquels seuls les paramètres automatisés seront perturbés et pour lesquels l'œil humain ne verra pas d'anomalie significative au microscope. Des travaux sont en cours au sein de différentes équipes afin de confier l'analyse cytologique à l'intelligence artificielle, en supposant que cette dernière puisse être plus performante.

L'objectif suivant serait de valider le MDS-CBC score au CHU de Tours et d'envisager l'étude des populations de patients pour lesquelles ce score ne serait pas concluant.

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des populations étudiées

Population étudiée	Etude
1428 SMD et 789 042 sans SMD	<i>Radhachandran et al., 2021 (70)</i>
61 LMMC vs 635 monocytoses réactionnelles	<i>Schillinger et al., 2018 (45)</i>
109 SMD vs 399 cytopénies sans SMD	<i>Boutault et al., 2018 (61)</i>
502 SMD vs 502 anémies sans SMD	<i>Oster et al., 2021 (80)</i>
113 SMD (et sous-types) vs 1083 sains	<i>Boutault et al., 2017 (57)</i>
51 SMD, 20 PTI et 170 sains	<i>Sugimori et al., 2009 (73)</i>
101 SMD (anémies réfractaires vs RAEB ou RAEB-T)	<i>Baba et al., 2018 (78)</i>
5 témoins sains vs 5 catégories (Lymphome non hodgkinien en rémission clinique après une chimiothérapie, Hodgkin, sous méthotrexate, SMD secondaire)	<i>Wiesent et al. 2005 (58)</i>
101 SMD vs 88 sains	<i>Ravalet et al., 2021 (79)</i>
43 SMD vs 21 témoins	<i>Shestakova et al., 2021 (64)</i>
54 SMD, 18 LMMC, 59 sains	<i>Miguel et al., 2007 (56)</i>
39 SMD vs 3294 sains	<i>Raess et al., 2014 (71)</i>
19 SMD, 51 sains, 57 anémies carencielles (14 B12 et 30 B9)	<i>Di Luise et al., 2022 (84)</i>
218 SMD vs 210 sains	<i>Sun et al., 2023 (53)</i>
64 SMD, 162 cytopénies et 119 sains	<i>Hwang et al., 2022 (66)</i>
66 SMD, 100 sains, 90 cytopénies non clonales et 50 anémies par carence B12/B9	<i>Urrechaga et al., 2024 (69)</i>
108 sujets (35 avec une granulation normale, 37 avec une hypogranulation et 36 avec une hypergranulation)	<i>Kato et al., 2024 (63)</i>
18 SMD, 18 LMMC et 713 sans SMD ni LMMC	<i>Bouriche et al., 2024 (82)</i>
37 SMD, 45 SMP, 11 LMC, 546 sains + 1668 échantillons d'anémies non clonales	<i>Kim et al., 2018 (67)</i>
76 SMD vs 80 sains	<i>Carattini et al., 2016 (75)</i>
322 sujets dont 73 SMD, 32 SMD suspectés et 217 cytopénies	<i>Buckstein et al., 2009 (76)</i>
3156 SMD	<i>Germing et al., 2012 (87)</i>
79 SMD (sous-types) vs 776 sains	<i>Boutault et al., 2016 (55)</i>
357 cytopénies non clonales vs 168 SMD	<i>Zhu et al., 2022 (74)</i>
66 sains, 30 MDS, 56 MPN et 16 anémies mégaloblastiques	<i>Goel et al., 2015 (54)</i>
279 SMD sans transfusion de GR	<i>Shi et al., 2019 (77)</i>
63 SMD vs 327 témoins	<i>Kim et al., 2021 (60)</i>
29 SMD vs 12 cytopénies non clonales	<i>Orazi et al., 1990 (22)</i>
184 SMD, 196 anémies autre cause, 3545 témoins (pas de SMD mais résultats pas toujours normaux)	<i>Cymbalista et al., 2010 (59)</i>
50 SMD/LMMC, 50 sains, 50 anémies, 50 leucopénies, 50 sujets post-partum, 50 sujets avec une hypergranulation	<i>Furundarena et al., 2010 (90)</i>
175 SMD vs 1378 anémies non SMD	<i>Schulz et al., 2024 (81)</i>

Annexe 2 : Comparaison des paramètres NEUT-X et NEUT-Y en fonction des Sysmex XE et XN

Moyenne	NEUT-X (SSC)	NEUT-Y (SFL)	Automate	Etude
Sujets contrôles	1347.1	373.4	XE-2100	(Goel et al.,2015) (54)
	1346	420	XE-2100	(Furundarena et al.,2010) (90)
	151.1	47.5	XN-9000	(Di Luise et al., 2022) (84)
	152	50	XN-1500	(Kim et al., 2021) (61)
MDS	1258.5	375.9	XE-2100	(Goel et al.,2015) (54)
	1386	385	XE-2100	(Furundarena et al.,2010) (90)
	1286	385	XE-2100	(Furundarena et al.,2010) (90)
	153.2	47.5	XN-Series	(Cymbalista et al., 2010) (60)
	151.6	46.6	XN-9000	(Di Luise et al., 2022) (84)
	135	46	XN-1500	(Kim et al., 2021) (61)
Anémie	1341	420	XE-2100	(Furundarena et al.,2010) (90)
Carence vitaminique	152.2	49.4	XN-9000	(Di Luise et al., 2022) (84)
SMP	1352	416.7	XE-2100	(Goel et al.,2015) (54)
LMMC	140.9	41.7	XN	(Schillinger et al., 2018) (45)
Hypergranulation	1394	556	XE-2100	(Furundarena et al.,2010) (90)
Neutropénie	1346	427	XE-2100	(Furundarena et al.,2010) (90)

Bibliographie

1. Fontenay M, Boussaid I, Chapuis N. Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1097-105.
2. Comont T, Delavigne K, Cougoul P, Bertoli S, Delabesse E, Fenaux P, et al. Prise en charge des syndromes myélodysplasiques en 2019 : mise au point. Rev Médecine Interne. sept 2019;40:581-9.
3. Fenaux P. Syndromes myélodysplasiques et leucémie myélomonocytaire chronique. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1089-91.
4. Garnier R. Facteurs de risques environnementaux et professionnels de syndrome myélodysplasique. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1116-28.
5. Tinker AV. PARP inhibitors—understanding the risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia. Lancet Haematol. 1 févr 2021;8(2):e97-9.
6. Lessard M, Gervais C, Struski S. Anomalies cytogénétiques des syndromes myélodysplasiques et leucoses aiguës secondaires. Pathol Biol. 1 août 2003;51(6):356-65.
7. Picou F, Vignon C, Debeissat C, Lachot S, Kosmider O, Gallay N, et al. Bone marrow oxidative stress and specific antioxidant signatures in myelodysplastic syndromes. Blood Adv. 23 déc 2019;3(24):4271-9.
8. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. N Engl J Med. 25 déc 2014;371(26):2488-98.
9. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, Lindberg J, Rose SA, Bakhoum SF, et al. Clonal Hematopoiesis and Blood-Cancer Risk Inferred from Blood DNA Sequence. N Engl J Med. 25 déc 2014;371(26):2477-87.
10. Beerman I, Bhattacharya D, Zandi S, Sigvardsson M, Weissman IL, Bryder D, et al. Functionally distinct hematopoietic stem cells modulate hematopoietic lineage potential during aging by a mechanism of clonal expansion. Proc Natl Acad Sci. 23 mars 2010;107(12):5465-70.
11. Schneider RK, Schenone M, Ferreira MV, Kramann R, Joyce CE, Hartigan C, et al. Rps14 haploinsufficiency causes a block in erythroid differentiation mediated by S100A8 and S100A9. Nat Med. mars 2016;22(3):288-97.
12. Duchmann M, Fenaux P, Cluzeau T. Prise en charge des myélodysplasies. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2015;102(11):946-57.
13. Levy C, Siguret V. L'anémie du sujet âgé : une étiologie peut en cacher une autre ! Immuno-Anal Biol Spéc. 1 août 2007;22(4):215-21.
14. Jachiet V, Hadjadj J, Zhao LP, Chasset F, Fain O, Fenaux P, et al. Manifestations dysimmunitaires associées aux syndromes myélodysplasiques et leucémies myélomonocytaires chroniques. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1147-55.
15. Hematocell [Internet]. 2025 [cité 16 juill 2025]. Les Syndromes Myélodysplasiques. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/leucemies-aigues-myeloides-et-syndromes-myelodysplasiques/les-syndromes-myelodysplasiques>
16. Godeau B. 141 - Thrombopénie. In: Blétry O, Marroun I, éditeurs. Du Symptôme à la Prescription en Médecine Générale (Deuxième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cité 7

août 2025]. p. 742-8. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294731587001413>

17. Wagner-Ballon O, Kosmider O. SMD & LMMC : diagnostic et classification. *Bull Cancer (Paris)*. 1 nov 2023;110(11):1106-15.
18. International Society for Laboratory Hematology [Internet]. [cité 12 déc 2024]. Consensus Rules. Disponible sur: https://www.islh.org/web/consensus_rules.php
19. Genevieve F, Galois AC, Mercier-Bataille D, Wagner-Ballon O, Trimoreau F, Fenneteau O, et al. Revue microscopique du frottis sanguin : propositions du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC). *Feuill Biol Médicale*. LV(317):7-16.
20. Wagner-Ballon O, Imbert M. Dysmyélopoïèse et syndromes myélodysplasiques : description – démarche diagnostique. *Rev Francoph Lab*. 1 juin 2009;2009(413):39-47.
21. Charpentier A, Demory JL. Détection de la myéloperoxydase par technique cytochimique en hématologie. *EMC - Biol Médicale*. janv 2017;12(1):1-8.
22. Orazi A, Milanesi B. The technicon H6000 automated hematology analyzer in the diagnosis and classification of the myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 1990;75(1):87-90.
23. Genevieve F, Ugo V, Luque Paz D. Hematocell. [cité 8 janv 2025]. Polynucléaires neutrophiles : le noyau et ses anomalies. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/anomalies-morphologiques-des-leucocytes-sanguins/polynucleaires-neutrophiles-le-noyau-et-ses-anomalies>
24. 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.
25. Caers J, Bonnet C, De Prijck B, Beguin Y, Graux C, Delanaye DP. Prise en charge actuelle des syndromes myélodysplasiques. *Rev Med Suisse*. 31 août 2011;306(30):1634-43.
26. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning R, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Dyserythropoiesis in the diagnosis of the myelodysplastic syndromes and other myeloid neoplasms: problem areas. *Br J Haematol*. août 2018;182(4):526-33.
27. Goasguen JE, Bennett JM, Bain BJ, Brunning RD, Vallespi MT, Tomonaga M, et al. Quality control initiative on the evaluation of the dysmegakaryopoiesis in myeloid neoplasms: Difficulties in the assessment of dysplasia. *Leuk Res*. juin 2016;45:75-81.
28. 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*. nov 2008;93(11):1712-7.
29. Girard S, Genevieve F, Rault E, Fenneteau O, Lesesve JF. When Ring Sideroblasts on Bone Marrow Smears Are Inconsistent with the Diagnosis of Myelodysplastic Neoplasms. *Diagn Basel Switz*. 20 juill 2022;12(7):1752.
30. Worwood M, Hoffbrand AV. Iron Metabolism, Iron Deficiency and Disorders of Haem Synthesis. In: *Postgraduate Haematology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cité 16 juill 2025]. p. 26-43. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470987056.ch3>

31. Gyan E, Thépot S. Facteurs pronostiques des syndromes myélodysplasiques. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1141-6.
32. Émile C. Apport du séquençage de nouvelle génération (NGS) dans les hémopathies malignes. Option/Bio. 1 mai 2024;35(687):24-6.
33. 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.
34. 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.
35. Khoury JD, Solary E, Abla 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.
36. Adès L. Traitement des syndromes myélodysplasiques de haut risque. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1162-7.
37. VIDAL [Internet]. [cité 16 juill 2025]. Azacitidine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azacitidine-23089.html>
38. Chacon-Rangel LC, Rodriguez-Rodriguez S, Ontiveros-Austria JL, Demichelis-Gomez R, Gomez-De Leon A, Rodriguez-Zuñiga AC, et al. MDS-460 Impact of Venetoclax on High-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Retrospective Multicenter Analysis of Azacitidine-Venetoclax vs Azacitidine Monotherapy in Mexico. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 1 sept 2024;24:S396-7.
39. Gournay V, Robin M. Allogreffe dans les syndromes myélodysplasiques. Bull Cancer (Paris). 1 nov 2023;110(11):1168-75.
40. Sysmex France. Sysmex. [cité 9 janv 2025]. Détection de l'HGB par Spectrophotométrie. Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/ressources/centre-dexpertise/technologie-sysmex/detection-de-lhgb-par-spectrophotometrie/>
41. Sysmex France. Sysmex. [cité 9 janv 2025]. Impédance et Focalisation hydrodynamique. Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/ressources/centre-dexpertise/technologie-sysmex/impedance-et-focalisation-hydrodynamique/>
42. Doucet FX. Optimisation du diagnostic des thrombopénies constitutionnelles par l'utilisation des paramètres plaquettaires morphométriques [Internet]. [Vandoeuvre les Nancy]: Faculté de pharmacie de Lorraine; 2016 [cité 28 déc 2024]. Disponible sur: https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731792v1/file/BUPHA_T_2016_DOUCET_FRANCOIS_XAVIER.pdf
43. Sysmex corporation. Automated Hematology Analyzer XN series (XN-3000/XN-3100) Mode d'emploi. 2021.
44. Sysmex France. Sysmex. [cité 11 janv 2025]. Le concept 'DIFF' pour la formule leucocytaire. Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/ressources/centre-dexpertise/technologie-sysmex/le-concept-diff-pour-la-formule-leucocytaire/>

45. Schillinger F, Sourdeau E, Boubaya M, Baseggio L, Clauser S, Cornet E, et al. A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XNTM analyzers in routine laboratory practice. *Scand J Clin Lab Invest.* mai 2018;78(3):159-64.
46. Sysmex France. Sysmex. [cité 11 janv 2025]. Le concept optionnel 'RET' pour le compte des réticulocytes. Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/ressources/centre-dexpertise/technologie-sysmex/le-concept-optionnel-ret-pour-le-compte-des-reticulocytes/>
47. Roccaforte V, Sciarini F, Proserpio V, Buonocore R, Zavaroni EM, Burati S, et al. Use of the reticulocyte channel warmed to 41 °C of the XN-9000 analyzer in samples with the presence of cold agglutinins. *Hematol Transfus Cell Ther.* 1 avr 2021;43(2):147-55.
48. Sysmex France. Sysmex. [cité 11 janv 2025]. Pourcentage de globules rouges hypochromes (HYPO-He) et de globules rouges hyperchromes (HYPER-He). Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/ressources/centre-dexpertise/les-parametres-du-xn/hypo-he/hyper-he/>
49. Sysmex France. Sysmex. [cité 11 janv 2025]. Le concept optionnel 'PLT-F' pour la numération des plaquettes fluorescentes. Disponible sur: <https://www.sysmex.fr/ressources/centre-dexpertise/technologie-sysmex/le-concept-optionnel-plt-f-pour-la-numeration-des-plaquettes-fluorescentes/>
50. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly : the « Health and Anemia » population-based study. *Haematologica.* nov 2010;95(11):1849-56.
51. Barnes PW, McFadden SL, Machin SJ, Simson E, international consensus group for hematology. The international consensus group for hematology review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis. *Lab Hematol Off Publ Int Soc Lab Hematol.* 2005;11(2):83-90.
52. Zhu J, Clauser S, Freynet N, Bardet V. Détection automatisée de la dysplasie cellulaire en hématologie : où en sommes-nous ? *Rev Francoph Lab.* 1 juin 2023;2023(553):64-73.
53. Sun P, Li N, Zhang S, Liu S, Zhang H, Yue B. Combination of NeuX and NeuZ can predict neutrophil dysplasia features of myelodysplastic neoplasms in peripheral blood. *Int J Lab Hematol.* août 2023;45(4):522-7.
54. Goel S, Sachdev R, Gajendra S, Jha B, Sahni T, Dorwal P, et al. Picking up myelodysplastic syndromes and megaloblastic anemias on peripheral blood: use of NEUT-X and NEUT-Y in guiding smear reviews. *Int J Lab Hematol.* avr 2015;37(2):e48-51.
55. Boutault R, Tremblais S, De Oliveira Lopes M, Peterlin P, Le Bris Y, Godon C, et al. Interest of the XN-10® Analyzer to Screen for Myelodysplastic Syndromes on Complete Blood Count (CBC) Especially with Hemoglobin Levels and Neut-WX. *Blood.* 2 déc 2016;128(22):5518.
56. Miguel A, Orero M, Simon R, Collado R, Perez PL, Pacios A, et al. Automated neutrophil morphology and its utility in the assessment of neutrophil dysplasia. *Lab Hematol Off Publ Int Soc Lab Hematol.* 2007;13(3):98-102.
57. Boutault R, Peterlin P, Boubaya M, LE Bris Y, Godon C, Theisen O, et al. A Simple Complete Blood Count to Screen for Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 8 déc 2017;130:5296.
58. Wiesent T, von Weikersthal L, Pujol N. Automated Detection of Neutrophil Dysplasia for the Screening of Myelodysplasia and Myelodysplastic Syndromes. *Blood.* 16 nov 2005;106(11):4892.

59. Cymbalista F. Usefulness of neut-x determination in routine diagnostic procedures. *Diagn Perspect.* 2010;1:12-9.
60. Kim H, Han E, Lee HK, Kim Y, Han K. Screening of myelodysplastic syndrome using cell population data obtained from an automatic hematology analyzer. *Int J Lab Hematol.* avr 2021;43(2):e54-7.
61. Boutault R, Peterlin P, Boubaya M, Sockel K, Chevallier P, Garnier A, et al. A novel complete blood count-based score to screen for myelodysplastic syndrome in cytopenic patients. *Br J Haematol.* déc 2018;183(5):736-46.
62. Zhu J, Clauser S, Freynet N, Bardet V. Automated Detection of Dysplasia: Data Mining from Our Hematology Analyzers. *Diagn Basel Switz.* 26 juin 2022;12(7):1556.
63. Kato Y, Sakamoto D, Ohnishi H, Taki T. Detection of decreased granules in neutrophils by automated hematology analyzers XR-1000 and UniCel DxH 800. *Lab Med.* 4 nov 2024;55(6):768-75.
64. Sukhacheva E, Bentahar A, Gamez M, Johnson K. DxH 900 & 690T Hematology Analyzers Advanced Technology Casebook. 2023.
65. Shestakova A, Nael A, Nora V, Rezk S, Zhao X. Automated leukocyte parameters are useful in the assessment of myelodysplastic syndromes. *Cytometry B Clin Cytom.* mai 2021;100(3):299-311.
66. Hwang SM, Nam Y. Complete blood count and cell population data parameters from the Abbott Alinity hq analyzer are useful in differentiating myelodysplastic syndromes from other forms of cytopenia. *Int J Lab Hematol.* juin 2022;44(3):468-76.
67. Kim SY, Park Y, Kim H, Kim J, Kwon GC, Koo SH. Discriminating myelodysplastic syndrome and other myeloid malignancies from non-clonal disorders by multiparametric analysis of automated cell data. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* janv 2018;480:56-64.
68. Park SH, Kim HK, Jeong J, Lee SH, Lee YJ, Kim YJ, et al. Research use only and cell population data items obtained from the Beckman Coulter DxH800 automated hematology analyzer are useful in discriminating MDS patients from those with cytopenia without MDS. *J Hematop.* juill 2023;16(3):143-54.
69. Urrechaga E, Fernández M, Aguirre U. Complete Blood Counts and Research Parameters in the Detection of Myelodysplastic Syndromes. *Diagn Basel Switz.* 21 juin 2024;14(13):1322.
70. Radhachandran A, Garikipati A, Iqbal Z, Siefkas A, Barnes G, Hoffman J, et al. A machine learning approach to predicting risk of myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* oct 2021;109:106639.
71. Raess PW, van de Geijn GJM, Njo TL, Klop B, Sukhachev D, Wertheim G, et al. Automated screening for myelodysplastic syndromes through analysis of complete blood count and cell population data parameters. *Am J Hematol.* 2014;89(4):369-74.
72. Larruzea Ibarra A, Muñoz Marín L, Perea Durán G, Torra Puig M. Evaluation of immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndromes. Association with poor prognosis factors. *Clin Chem Lab Med.* 27 mai 2019;57(6):e128-30.
73. Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, Omote M, Takami A, Sugimori C, et al. Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. *Eur J Haematol.* janv 2009;82(1):54-60.

74. Zhu J, Lemaire P, Mathis S, Ronez E, Clauser S, Jondeau K, et al. Machine learning-based improvement of MDS-CBC score brings platelets into the limelight to optimize smear review in the hematology laboratory. *BMC Cancer*. 10 sept 2022;22(1):972.
75. Carattini YL, Bradley T, Vargas F, Watts JM, Chapman JR, Campuzano-Zuluaga G, et al. Early Detection of Myelodysplastic Syndromes: Maximizing the Utility of Automated Hematology. *Blood*. 2 déc 2016;128(22):5527.
76. Buckstein R, Jang K, Friedlich J, Zhang L, Reis M, Chesney A, et al. Estimating the prevalence of myelodysplastic syndromes in patients with unexplained cytopenias: a retrospective study of 322 bone marrows. *Leuk Res*. oct 2009;33(10):1313-8.
77. Shi Z, Li B, Huang H, Qin T, Xu Z, Zhang H, et al. Prognostic impact of red blood cell distribution width in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. juill 2019;186(2):352-5.
78. Baba Y, Saito B, Shimada S, Sasaki Y, Murai S, Abe M, et al. Association of red cell distribution width with clinical outcomes in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res*. avr 2018;67:56-9.
79. Ravalet N, Foucault A, Picou F, Gombert M, Renoult E, Lejeune J, et al. Automated Early Detection of Myelodysplastic Syndrome within the General Population Using the Research Parameters of Beckman-Coulter DxH 800 Hematology Analyzer. *Cancers*. 21 janv 2021;13(3):389.
80. Oster HS, Crouch S, Smith A, Yu G, Abu Shrike B, Baruch S, et al. A predictive algorithm using clinical and laboratory parameters may assist in ruling out and in diagnosing MDS. *Blood Adv*. 24 août 2021;5(16):3066-75.
81. Schulz F, Nachtkamp K, Oster HS, Mittelman M, Gattermann N, Schweier S, et al. Validation of a novel algorithm with a high specificity in ruling out MDS. *Int J Lab Hematol*. juin 2024;46(3):510-4.
82. Bardet V, Bouriche L. Diagnostic des SMD : la dysplasie plaquettaire en lumière [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.sysmex-europe.com/fileadmin/media/inxmail/fr/2023/Presentation_Bardet_Bouriche.pdf
83. Bouriche L, Fuster L, Laurent H, Soler C, Benhabib S. Detection of dysplasia in peripheral blood: Proposal of an algorithm to detect myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemias on a high-speed technical platform using the Sysmex XNTM analyser. *Int J Lab Hematol*. avr 2024;46(2):286-93.
84. Di Luise D, Giannotta JA, Ammirabile M, De Zordi V, Torricelli S, Bottalico S, et al. Cell Population Data NE-WX, NE-FSC, LY-Y of Sysmex XN-9000 can provide additional information to differentiate macrocytic anaemia from myelodysplastic syndrome : A preliminary study. *Int J Lab Hematol*. févr 2022;44(1):e40-3.
85. Billett HH, Fabry ME, Nagel RL. Hemoglobin distribution width: a rapid assessment of dense red cells in the steady state and during painful crisis in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med*. sept 1988;112(3):339-44.
86. Sysmex France. The art of defining reference intervals. 2023.
87. Germing U, Strupp C, Giagounidis A, Haas R, Gattermann N, Starke C, et al. Evaluation of dysplasia through detailed cytomorphology in 3156 patients from the Düsseldorf Registry on myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*. 1 juin 2012;36(6):727-34.

88. Silzle T, Blum S, Kasprzak A, Nachtkamp K, Rudelius M, Hildebrandt B, et al. The Absolute Monocyte Count at Diagnosis Affects Prognosis in Myelodysplastic Syndromes Independently of the IPSS-R Risk Score. *Cancers*. 11 juill 2023;15(14):3572.
89. Dash S, Varma N, Sarode R, Marwaha N. Dysmyelopoietic Features and Bone Marrow Histology in 30 Cases of Primary Myelodysplastic Syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1991;3(5-6):419-22.
90. Furundarena JR, Araiz M, Uranga M, Sainz MR, Agirre A, Trassorras M, et al. The utility of the Sysmex XE-2100 analyzer's NEUT-X and NEUT-Y parameters for detecting neutrophil dysplasia in myelodysplastic syndromes. *Int J Lab Hematol*. juin 2010;32(3):360-6.
91. Haschke-Becher E, Vockenhuber M, Niedetzky P, Totzke U, Gabriel C. A new high-throughput screening method for the detection of chronic lymphatic leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(1):85-8.

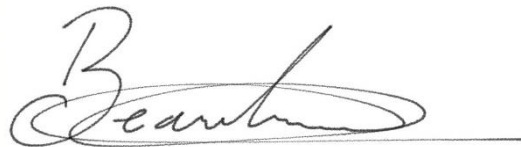
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Aline BEAUCHÊNE

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21704135

N° Thèse : 68

Nom et Prénom : BEAUCHÊNE Aline

Sujet : « Revue bibliographique des paramètres d' hématologie cellulaire automatisée utiles à la détection
des syndromes myélodysplasiques »

Tours, le : 28/08/2015

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

RAULT Emmanuelle



Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



BEAUCHÊNE, ALINE

N° 68

TITRE DE LA THÈSE

Revue bibliographique des paramètres d'hématologie cellulaire automatisée utiles à la détection des syndromes myélodysplasiques

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une pathologie hématologique atteignant préférentiellement le sujet âgé et dont l'évolution naturelle conduit à une leucémie aigüe myéloblastique, agressive et difficilement curable. Des anomalies morphologiques des cellules sanguines sont un signe d'appel observable sur le frottis sanguin et doivent faire évoquer le diagnostic de SMD. Grâce aux automates d'hématologie cellulaire, la détection de ces anomalies est facilitée par l'analyse de la variation de certains paramètres dits "de routine" ou "de recherche". Afin d'améliorer le dépistage de cette hémopathie, des scores d'orientation diagnostique, tel que le MDS-CBC score, ont été développés en s'appuyant sur ces paramètres pour inciter à la réalisation d'un frottis sanguin. Parmi les études ayant analysé la pertinence des paramètres issus des automates, il a été montré qu'une partie d'entre eux ont un impact positif dans le dépistage. Une étude plus approfondie devra être mise en place afin d'envisager une amélioration des scores actuels ou de développer un nouveau score d'aide à la détection du syndrome myélodysplasique.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Syndromes myélodysplasiques, hémogramme, automate, frottis sanguin

JURY

PRÉSIDENT : Pr Claire POUPLARD, pharmacien, PU-PH, Laboratoire d'hématologie-hémostase - CHRU de Tours.

MEMBRES :

Pr Olivier Hérault, médecin, PU-PH, Laboratoire d'hématologie biologique - CHRU de Tours

Dr Emmanuelle RAULT, pharmacien, PH, Laboratoire d'hématologie biologique - CHRU de Tours

Dr Sébastien LACHOT, médecin, PH, Laboratoire d'hématologie biologique - CHRU de Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :

Lundi 22 septembre 2025 – Faculté de pharmacie « Philippe-Maupas » de Tours