

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AR	: Anémie Réfractaire
ARSI	: Anémie Réfractaire Sidérolitique Idiopathique
AREB	: Anémie Réfractaire avec excès de blastes
AREB-T	: Anémie Réfractaire avec excès de blastes en transformation
ARSMD	: Anémie Réfractaire Sidérolitique avec Dysplasie Multilignée
ALIP	: Abnormality Localization Immature Precursor
CR	: Cytopénie Réfractaire
CRMD	: Cytopénie Réfractaire avec Dysplasie Multilignée
Caspases	: Cytosolic Aspartate specific Proteases
CSF	: Colony Stimulating Factor
CTL	: Cytotoxic T Lymphocytes
Del	: délétion
FAB	: Franco-Américano-britannique
GM- CSF	: Granulocyte,Macrophage- Colony Stimulating Factor
G- CSF	: Granulocyte- Colony Stimulating Factor
Hb	: Taux d'hémoglobine
IL	: Interleukine
INF	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
SMD	: Syndrome myélodysplasique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PBO	: Ponction Biopsie Osseuse
LMMC	: Leucémie Myélomonocytaire Chronique
LAM	: Leucémie Aigue Myéloïde
M- CSF	: Macrophage- Colony Stimulating Factor
NK	: Natural Killer

Plaq.	: Taux de plaquettes
SMD	: Syndrome(s) myélodysplasique(s)
t-LAM ou t-AM	: therapy-related acute myeloid leukemia :LAM post thérapeutique
t-MDS ou t-SMD	: therapy-related acute myeloid dysplasia/SMD post
TNF	: Tumor Necrosis factor
TGF	: Transforming Growth Factor

Introduction	1
Matériels et méthodes	3
I. But du travail	4
II. Patients inclus	4
III. Suivi des patients	5
Rappels	7
I. Définition	8
II. Epidémiologie	8
III. Historique hématologique	9
IV. Caractéristiques cytologiques	10
V. SMD primaires ou secondaires	11
VI. Cytogénétique des SMD de novo	11
VII. Physiopathologie	12
VIII. Démarche diagnostique	19
IX. Diagnostics différentiels	22
X. Classification	24
XI. Evolution et pronostic	26
XII. Traitement	27
Résultats	29
I. Description de la population globale	30
II. Description des SMD au diagnostic	31
III. Suivi de l'évolution des SMD (30 PATIENTS)	35
IV. Traitement	39
Discussion	40
Conclusion	49
Annexe	51
Résumés	53
Bibliographie	57

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and flourishes. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a bold, serif, all-caps font.

INTRODUCTION

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies fréquemment rencontrées chez le sujet âgé, avec une légère prédominance masculine. Le diagnostic repose principalement sur l'étude du myélogramme qui met en évidence une moelle de cellularité normale ou augmentée mais dans laquelle sont notées des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées myéloïdes.

La plupart des formes sont primitives ; les formes secondaires surviennent quant à elles généralement après une radiothérapie ou une chimiothérapie.

Leur évolution peut se faire sur de nombreuses années notamment pour les anémies réfractaires sidéroblastiques idiopathiques (ARSI) et les anémies réfractaires (AR).

Les principales complications surtout chez des patients âgés poly pathologiques découlent du retentissement d'une anémie chronique : décompensation itératives d'une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente, perte d'autonomie sur une asthénie... L'anémie peut ainsi retentir significativement sur la qualité de vie d'un patient atteint de cette pathologie .Les autres complication sont infectieuses hémorragiques sans oublier le risque de transformation en LAM. L'attitude thérapeutique consiste généralement en un support transfusionnel lorsqu'il existe une anémie sévère ou mal tolérée ainsi qu'un recours aux facteurs de croissance, et principalement l'érythropoïétine (EPO).

Une meilleure connaissance de la pathologie de la part des praticiens pourrait participer à un diagnostic précoce. Dans ce travail, ont été recueillies les données disponibles sur 40 cas de SMD chez des patients hospitalisés à l'Hôpital Militaire d'instruction Mohammed V Rabat. Le but de ce recueil était d'avoir des informations en terme de diagnostic clinique et biologique. Nous avons, de plus, essayé de revoir les différentes classifications.



I. But du travail :

L'objectif principal est de recueillir des données épidémiologiques portant sur les caractéristiques de la population, sur le mode de découverte du SMD dans sa présentation clinique et biologique, sur le mode de prise en charge thérapeutique et sur la durée d'évolution.

II. Patients inclus :

Les patients sont tous hospitalisés dans les différents services de l'hôpital Militaire Mohammed V Rabat. Les patients nous sont dirigés du service d'hématologie clinique mais aussi des autres services (médecine interne, cardiologie, néphrologie, rééducation fonctionnelle et service des urgences). Les dossiers des patients pour lesquels un diagnostic de SMD est fait pendant une hospitalisation sur l'hôpital, sont systématiquement revus.

L'étude regroupe ainsi 40 patients avec un diagnostic de SMD fait entre janvier 2001 et janvier 2008.

Durant la période étudiée, 53 myélogrammes ont été réalisés sur l'Hôpital pour suspicion de syndrome myélodysplasique devant l'existence d'une ou plusieurs cytopénies périphériques. Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été effectuée dans tous les cas où il existait une moelle pauvre.

Les patients pour lesquels une cytopénie périphérique ou une dysmyélopoïèse avait une autre origine ont été exclus. Ainsi l'étude des dossiers médicaux parallèlement à celles des myélogrammes a permis d'exclure cinq patients pour lesquels les cytopénies avaient une origine iatrogène (2 en rapport avec un traitement par Dépakine, 2 avec un traitement par Méthotrexate, 1 avec un traitement par Rocéphine®). Pour huit autres patients, le myélogramme infirmait l'hypothèse initiale de dysmyélopoïèse.

Les SMD ont été répertoriées suivant la classification FAB. Malgré l'absence de données de la cytogénétique chez la plupart des patients, nous avons tenté de reclasser les patients selon

les critères de l'OMS. Nous avons calculé le score pronostique de Bournemouth ne prenant en compte que les données de l'hémogramme et celles du myélogramme.

III. Suivi des patients :

1. Recueil des informations :

Une fiche de recueil des données a été élaborée afin réunir les éléments concernant la présentation clinique et le diagnostic du SMD. Cf. annexe.

Le recueil des données s'est effectué en 2 temps :

Une première phase a consisté en l'étude des dossiers médicaux de chaque patient pour lequel le diagnostic a été porté. Les caractéristiques de chaque patient (âge, sexe, poids), la présentation clinique (symptômes de découverte ou découverte fortuite de l'hémopathie), les éléments du diagnostic biologique, l'ancienneté présumée de la maladie si possible, des éventuels antécédents de chimiothérapie ou radiothérapie ont été précisés.

La mise en route d'un éventuel traitement du SMD et le devenir en fin d'hospitalisation ont été notés.

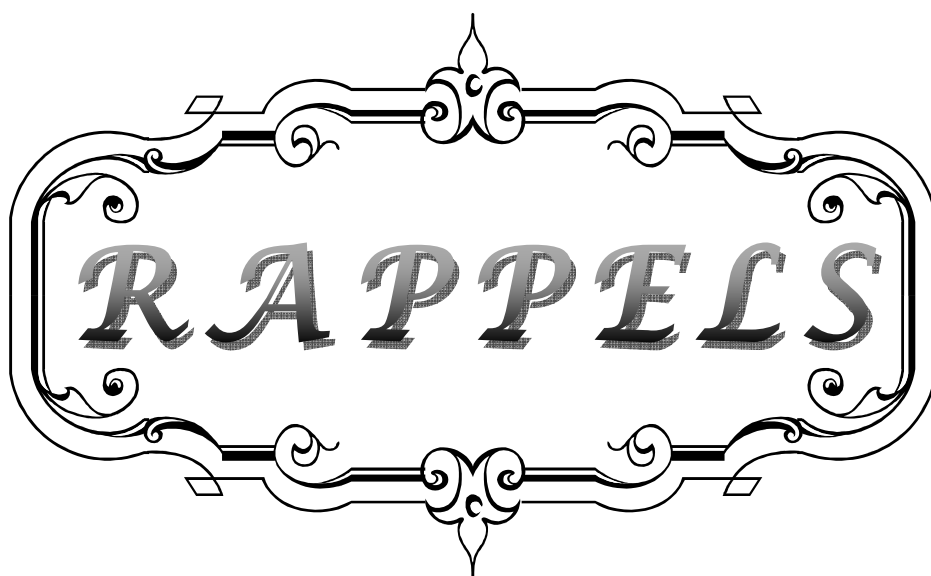
Dans un second temps, pour les patients sortis de l'hôpital, chaque patient a été contacté par téléphone, lorsque le suivi par un médecin était encore effectif nous l'avons contacté et établi l'évolution : apparition de complications éventuelles, détails des thérapeutiques spécifiques et lorsque le patient est décédé, la cause du décès.

2. Durée du suivi :

Pour chaque patient, une « durée d'évolution » a été calculée à partir de la date du myélogramme jusqu'au moment du recueil des données ou de la date de décès ce qui détermine la durée de suivi des patients.

3. Patients « perdus de vue » :

Lorsque l'évolution n'a pas pu être précisée, les patients ont été considérés comme « perdus de vue » toutefois si ces patients ont été ré-hospitalisés sur l'hôpital après le diagnostic et si l'évolution était supérieure à 6 mois, nous avons pris en compte certaines données les concernant retrouvées à partir des dossiers médicaux.



I. Définition :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble hétérogène de maladies clonales impliquant les cellules souches hématopoïétiques ce qui entraîne des troubles de maturation des trois lignées myéloïdes (granuleux, érythrocytes, et plaquettes).

Ils se caractérisent par une prolifération anormale des précurseurs médullaires qui présentent un taux d'apoptose accrue [1, 2, 3, 4] qui conduit à une hématopoïèse inefficace [5].

L'hémogramme et l'analyse cytologique de la moelle osseuse (contenant moins de 20% de blastes) permettent le diagnostic.

Sur l'hémogramme, une ou plusieurs cytopénies sont diversement associées, ce qui contraste avec une moelle riche où s'accumulent des cellules de morphologie anormale (appelées dysplasiques) et aux capacités de prolifération et de différenciation altérées. Ces anomalies peuvent être chroniques et modérées ou évoluer en leucémie aigue.

Cette coexistence paradoxale de prolifération et d'apoptose fait des SMD l'une des pathologies hématologiques les plus difficiles à traiter (car le traitement de l'apoptose fait craindre de favoriser l'acutisation) et pour laquelle les recherches thérapeutiques sont nombreuses.

L'hétérogénéité des cas de SMD est à l'origine du retard relatif de connaissances physiopathologiques par rapport aux leucémies aiguës ou chroniques.

II. Epidémiologie :

Les SMD sont les états pathologiques hématologiques les plus fréquents du sujet âgé :

L'âge médian des patients suivis pour SMD est de l'ordre de 70 ans avec une légère prédominance masculine (sex ratio 1.5 à 2) et environ 45% des patients ont plus de 70 ans [6]. On admet 12000 nouveaux cas par an aux U.S.A, 2000 en France, mais le diagnostic est probablement souvent méconnu. L'incidence globale est de 3 à 5 pour 100 000 habitants par an,

évaluée à 3.2 pour 100 000 habitants sur les échantillons français [7]. Les SMD de l'enfant sont rares et le plus souvent dans un contexte familial associé à une monosomie 7.

L'augmentation actuelle de prévalence est partiellement liée au vieillissement des populations car l'incidence est proportionnelle à l'âge : elle est de 3 à 15 pour 100 000 habitants entre 50 et 70 ans, de 15 à 50 pour 100 000 habitants après 70 ans, et 70 à 80 cas pour 100 000 habitants après 80 ans [8].

L'amélioration des techniques et des critères diagnostiques explique cette augmentation. Malgré tout ces chiffres sont une sous évaluation de la réalité puisque, dans un tiers des cas environ, le diagnostic est évoqué lors d'examens réalisés pour d'autres raisons [8,9].

On peut s'attendre finalement à une hausse de l'incidence des SMD dans les prochaines années compte tenu de l'évolution de l'espérance de vie et de la plus grande sensibilisation aux SMD [9].

III. Historique hématologique :

Les SMD ont d'emblée été décrits comme des pathologies ambivalentes de par leur relation avec les leucémies aiguës. Du fait de leur hétérogénéité les classifications proposées sont en perpétuelle évolution.

La première description probable des SMD remonte au début du XX^{ème} siècle par W.V on Leube et J.Arneht en 1901 (Deut.arch.für Klin. Med.) décrivant déjà un état pré-leucémique et parlant de « Leucanémie » (« Leukanaemia ») terme contractant les notions de leucémie et d'anémie qui sera ensuite repris dans plusieurs publications de cas (1903, H.Luce Deut.Arch. für Klin.Med ; 1904, F. Parkes-Weber. Transactions of the pathological society of London).

En 1907, Luzatto parle d'«anémie pseudo-aplasique » pour un cas d'anémie avec hyperplasie érythroïde.

En 1938, Rhodes et Barker introduisent le terme d' « anémie réfractaire » en décrivant 100 cas d'anémie avec dysérythropoïèse.

Hamilton et Paterson en 1949 ont décrit la tendance de ces anémies réfractaires à progresser en leucémies aiguës en parlant de « pré-leucémies ». C'est cette notion qui prédominera ensuite pour la caractérisation des SMD avec l'utilisation de diverses terminologies comme « Leucémie agüe consumante » [10], « Leucémie atypique » [11] ou « Leucémie subaigue myéloïde » [12].

Seront plus précisément individualisées en 1956 les « anémies réfractaires sidéroblastiques » par Björkman [13], en 1974 les « leucémies myélomonocytaires chroniques » par Miescher [14], puis en 1976 les « anémies réfractaires avec excès de blastes » par Dreyfus [15].

IV. Caractéristiques cytologiques :

Les SMD sont caractérisés par une moelle riche. Aux premiers stades (SMD de faible grade), une hématopoïèse clonale inefficace coexiste avec les restes d'une hématopoïèse normale. Puis (SMD de haut grade), la moelle est envahie par des cellules immatures marquant l'évolution vers la transformation leucémique.

Les anomalies morphologiques de chaque lignée sont variables, une ou plusieurs lignées pouvant être atteintes de manière simultanée ou non. Le plus souvent on observe une macrocytose érythroblastique modérée, avec une dystrophie des noyaux, voire une multinucléarité. La coloration de Perl peut mettre en évidence la surcharge ferrique avec la présence de sidéroblastes en couronne (qui lorsqu'ils sont présents à plus de 15% permettent le diagnostic d'anémie sidéroblastique). La lignée granuleuse peut présenter une réduction ou une disparition des grains neutrophiles secondaires du cytoplasme des cellules matures. On observe fréquemment dans cette lignée une hyposegmentation du noyau avec une masse nucléaire très dense. Les mégacaryocytes peuvent avoir plusieurs aspects typiques, de tailles variables, à noyau rond unique ou multiple.

Le pourcentage de blastes est un élément clé diagnostique et pronostique.

V. SMD primaires ou secondaires :

Les facteurs étiologiques des SMD sont peu connus. La plupart des SMD de l'adulte sont considérés comme idiopathiques, apparaissant de novo (primaires). Cependant pour plusieurs facteurs agressant l'ADN des cellules de la moelle comme les agents alkylants antinéoplasiques, les radiations ionisantes, ou le benzène, une association claire a pu être observée avec l'apparition de la maladie ; ces SMD sont alors considérés comme Secondaires.

Parmi les SMD secondaires, on appelle t-SMD les SMD survenant après un traitement antinéoplasique (chimiothérapie ou radiothérapie).

VI. Cytogénétique des SMD de novo :

Avant de détailler les anomalies cytogénétiques, il faut souligner qu'une anomalie cytogénétique est présente dans 40% à 50 % des cas. Malgré des progrès régulièrement faits dans la connaissance des anomalies génétiques des SMD, aucun gène spécifique n'a encore été identifié, comme cela a pu être le cas pour la leucémie myéloïde chronique ou certaines leucémies aiguës.

Les anomalies cytogénétiques variables observées produisent des réarrangements génomiques qui participent à la leucémogénèse [16]. De nombreux gènes importants pour l'hématopoïèse sont concernés par ces modifications qui bien souvent coopèrent entre eux pour entraîner l'apparition des SMD.

On distingue 3 grandes catégories de profils caryotypiques [17] les gains, les pertes et les translocations équilibrées plus rares. Les gains ou pertes de matériel chromosomique, comme les trisomies 8 ou les pertes de tout ou partie (bras long en particulier) des chromosomes 5 et 7 représentent 15 à 25% des profils. Dans 50 à 60% des cas le caryotype est normal. Les autres anomalies ne sont que rares et consistent en des réarrangements par translocation sans perte ou gain de matériel chromosomique.

D'un point de vue moléculaire, les études cytogénétiques ont permis de différencier 3 classes de mutations génétiques participant à la leucémogénèse [17] :

–Classe 1 : mutations activant la voie tyrosine kinase/RAS et donc le cycle et la prolifération cellulaires

–Classe 2 : inactivation de facteurs de transcription de l'hématopoïèse et ainsi perturbation de la différenciation cellulaire

–Classe 3 : inactivation d'anti-oncogènes comme P53

Ces derniers mois, l'utilisation des techniques récentes de type micro-array a permis de décrire un niveau plus fin d'altération des nucléotides non détectable jusqu'alors par l'analyse de bandes chromosomiques [18,19] . La variété des anomalies cytogénétique participant à l'apparition des MSD laisse de nombreuses portes ouvertes sur les mécanismes étiologiques possibles pouvant influencer sur la survenue de ces maladies.

VII. Physiopathologie :

Pour qu'une cellule de la moelle osseuse tende vers la malignité, elle doit être initialement instable génétiquement pour acquérir les mutations suffisantes à sa transformation. De nombreux facteurs peuvent être à l'origine d'une telle instabilité comme une défaillance du système de réparation de L'ADN, du système de transcription de L'ADN, la génération de radicaux libres, l'alkylation ou méthylation de L'ADN, ou l'action d'agents polluants environnementaux. De nombreux facteurs viennent protéger le génome contre les effets de ces processus, et réparer si besoin l'ADN. Enfin, si ces systèmes préventifs sont pris en défaut l'apoptose vient empêcher le maintien des cellules anormales. La voie menant aux SMD ou aux leucémies doit donc franchir plusieurs frontières.

La plupart des cancers résultent ainsi d'interactions entre le génome et l'environnement, et font également intervenir la notion de prédisposition génétique ou acquise [20]. Il en va de même pour les SMD.

Pour les SMD considérés comme primaires, plusieurs études mettent en évidence des liens significatifs entre certaines expositions et la survenue des SMD. L'augmentation de l'incidence avec l'âge souligne également le caractère probablement multi-factoriel des causes, et l'impact du vieillissement dans leur survenue.

1. Descriptions des mutations génétiques fréquentes :

L'anomalie caryotypique la plus fréquente dans les SMD de novo est la délétion du bras q du chromosome 5 (5q), qui est retrouvée chez environ 15% des patients [21]. Le syndrome caractérisé par cette anomalie est stable et de meilleur pronostic que les autres cas de SMD. On ne retrouve pas de délétion de gènes suppresseurs de tumeurs (comme P53) dans ce syndrome, ce qui tend à expliquer sa plus faible tendance à la transformation leucémique[22]. Une délétion 5q peut être observée également associée à un caryotype complexe, mais dans ce cas, la zone critique de délétion est différente de celle du syndrome 5q-, et le pronostic est plus défavorable.

On considère que la délétion 5q favorisait surtout la prolifération du clone concerné par ce type d'anomalie et que d'autres mutations entraient en jeu pour son caractère dysplasique [23]. Récemment, un déficit de la genèse des ribosomes a été observé dans les précurseurs de la moelle (CD34+) des SMD 5q-. Ceci perturbe la production de protéines et donc la maturation et la différenciation cellulaire [24]. Le déficit du gène RPS14 codant pour une protéine de régulation ribosomale et se trouvant sur la partie 5q du génome participerait à ce mécanisme.

D'une façon générale la population de cas de LAM caractérisé par la présence de translocations semble moins âgée que celle caractérisée par la délétion de bras longs de chromosome 5 et 7 [25]. Ceci montre que ces délétions nécessitent d'autres anomalies accumulées pour aboutir à la maladie. Pour cette même population de délétion, on retrouve également une association plus importante avec les facteurs nocifs environnementaux qui comme l'âge viendront compléter ce processus d'accumulation d'anomalies leucémogènes.

Les mutations impliquant la voie tyrosine kinase/RAS (activant le cycle et donc la prolifération cellulaire) sont retrouvées dans environ 20% des SMD de novo.

Les anomalies des gènes de facteurs de transcriptions de l'hématopoïèse comme AML1, touchant la différenciation cellulaire, concernent 10 à 15% des SMD de novo. Elles sont également significativement retrouvées dans les SMD secondaires aux radiations à faibles doses et à l'exposition aux agents alkylants. Ce gène est impliqué dans de plus importantes translocations chromosomiques dans les cas d'exposition aux radiations sub-létales ou d'exposition aux inhibiteurs de topoisomérase [26].

Les mutations ponctuelles de P53 sont relativement rares et tardives présentes dans 5 à 10 % des cas [27].

Ces modèles descriptifs soulignent bien trois grands mécanismes mutationnels de leucémogénèse. Les mutations de classes 1 activent la prolifération, celles de classe 2 bloquent la différenciation cellulaire. Elles agissent en synergie pour la genèse des SMD [28,29]. Les mutations de classe 3 inhibent les gènes suppresseurs de tumeurs, et ouvrent les portes de l'actutisation.

2. Les mécanismes de régulation apoptotique :

Aux stades précoces de la maladie, une apoptose accrue des progéniteurs érythroïdes rend compte de l'inefficacité de la production d'hématies. L'équilibre apoptotique est dépendant de nombreux mécanismes pouvant être altérés dans les SMD. La régulation de cet équilibre fait intervenir des signaux qui interagissent (signaux inflammatoires, radicaux libres). Une partie majeure du signal apoptotique dépend de l'équilibre de l'ensemble Bcl2/Bax qui peut agir sur la perméabilité mitochondrial (lorsque l'équilibre est en faveur de Bax) et donc induire le relargage de protéines mitochondriales pro-apoptotiques. Dans les SMD en transformation l'équilibre se modifie, l'expression de Bcl2 augmente, alors que celle de Bax diminue [30] favorisant ainsi la prolifération.

Il existe une exacerbation de la voie d'activation des caspases dans les SMD (en particulier 8, 9, et 3) qui conduit à la mort cellulaire [2,31]. Le TNF α (tumor necrosis factor), FasL (via son récepteur Fas) et leurs voies de signalisation respectives ont été mis en cause dans la genèse des SMD [3,4].

3. Micro-environnement inflammatoire dans les SMD :

Le micro-environnement des cellules souches de la moelle des patients semble lié à l'apparition et l'évolution de la maladie, même s'il est encore difficile de dire s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence des altérations cellulaires. Des signaux inflammatoires semblent prédominants dans les SMD. De nombreuses études montrent que les lymphocytes T n'ont pas de prolifération clonale dans les SMD [32], et donc que l'activité humorale observée tendrait à faire disparaître le clone à l'origine de la pathologie.

On observe chez les patients à un stade précoce de SMD la présence accrue de macrophages et de cytokines pro-apoptotiques comme le TNF α ou l'interleukine-6 [33, 34,35] le rôle de TNF α est multiple puisque s'il provoque l'apoptose des cellules matures, il favorise également la prolifération des cellules primitives [36].

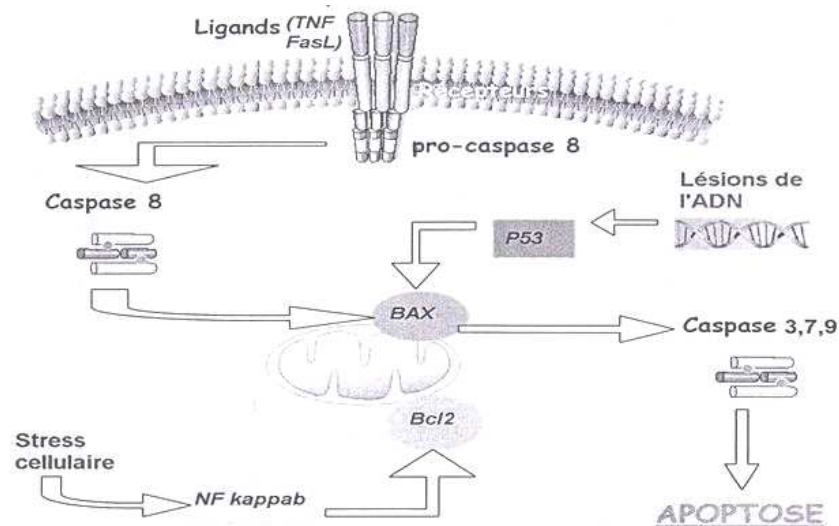


Figure 1. Représentation schématique de la voie des caspases mise en jeu pour l'apoptose.

Chez les SMD à haut risque de transformation en revanche, le facteur de transcription NF- Kappa B est particulièrement activé, ce qui semble l'emporter en inhibant l'apoptose et favorisant ainsi l'actutisation [37, 38,39], mécanisme déjà connu dans les cellules CD34+ des LAM [40].

Le rôle des cellules de l'immunité dans les SMD constitue le rationnel d'utilisation des immuno-suppresseurs (sérum anti-lymphocytaire) [41,42] et immuno-modulateurs [43].

4. Stress oxydatif :

Le rôle du stress oxydatif est encore discuté, mais souvent mis en cause dans les mécanismes de pathogénicité des toxiques actuellement reconnus comme le benzène ou les rayonnements ionisants. De nombreux marqueurs de stress oxydatif sont retrouvés chez les malades, en particulier dans les cellules souches CD34+ [44].

Des modèles animaux récents surexprimant les gènes Bcl2 et NRAS (qui participent à l'équilibre apoptotique) mettent en évidence la survenue de SMD et la présence de radicaux libres qui elle-même semble corrélée à la gravité de la maladie [45]. Dans les cas précoces de SMD les protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl2 sont surexprimées, mais leur taux varie chez les cas évolués [46] ce qui peut refléter l'inversion de la balance apoptotique au moment de l'acutisation.

Un déficit du système de réparation des lésions du stress oxydatif sur l'ADN à été retrouvé fréquemment dans les cas de SMD [47] et laisse donc également présager l'importance potentielle des mécanismes oxydatifs dans la survenue de la maladie.

La restauration in vitro de l'hématopoïèse en traitant les cellules souches de SMD par anti oxydants souligne encore le rôle de cette voie sur l'apoptose des CD34+ [48, 49].

5. Méthylation de l'ADN :

L'hyperméthylation de zones d'ADN contiguës de gènes suppresseurs de tumeurs inhibant ces gènes a été décrite dans de nombreuses hémopathies, en particulier dans les SMD [50]. On peut également suivre l'évolution de ces méthylations pour juger de l'évolution de la maladie [51]. Des stratégies thérapeutiques récentes sont basées sur la régulation de ce phénomène, avec par exemple l'utilisation de 5-Azacytidine ou decitabine [52].

6. Rôle de P53 :

En présence de cassure de L'ADN non réparée, la voie apoptotique P53 dépendante est activée [53]. Lorsque le gène P53, garant de la stabilité génomique, est altéré, on observe une augmentation des mutations ou anomalies chromosomiques, et donc un plus grand potentiel de transformation maligne [54]. C'est ainsi que l'on observe un pronostic plus sévère parmi les SMD atteints de ce type de mutation.

Un lien entre les étiologies de cancer et des mutations spécifiques de P53 peut exister. Des mutations caractéristiques du gène P53 ont été observées dans le carcinome hépatocellulaire après ingestions d'aflatoxines, le cancer de la peau après exposition au soleil, et le cancer du poumon après consommation de tabac [55,56]. Ce type de schéma homogène de mutation n'est pas évident dans les SMD ou LAM de novo [56, 57]. Des mutations de P53 ne sont retrouvées que dans 3 à 7% de ces cas [58, 59, 60]. Les mutations ponctuelles de P53 semblent être plus rares dans les SMD de novo que pour la plupart des cancers [61]. Le plus souvent les cas de SMD concernés par une anomalie de P53 comportent des anomalies cytogénétiques avec monosomie 17 ou délétion du bras 17 p (avec ou sans translocation).

On peut déjà évoquer ici le fait que les mutations de P53 sont 5 fois plus fréquentes dans les cas de t-SMD que dans les cas de novo, et que dans ces cas, les mutations semblent spécifiques des produits de chimiothérapies employés [62]. P53 est avant tout un frein à la

transformation leucémique, et son altération directe induit une acutisation plus rapide. Si la sous-expression de P53 liée à l'âge expose l'organisme au risque tumoral [63], elle potentialise également la toxicité, des expositions puisque le système d'apoptose des cellules génétiquement altérées, notamment par la production de radicaux libres est levé [64]. Cette notion d'expression liée à l'âge n'intervient donc pas directement dans l'apoptose accrue des SMD, mais elle favorise l'apparition d'éléments dysplasiques clonaux et permet leur plus importante prolifération. D'autres mécanismes viennent ensuite favoriser l'apoptose pour obtenir le tableau de SMD.

7. Notion de prédisposition :

De nombreuses pathologies familiales associées avec un plus fort risque de survenue de leucémie ou de SMD sont connues, par exemple neurofibromatose, syndrome de Down, ou anémie de Fanconi (qui présente une instabilité chromosomique et une tendance aux cassures et translocations). Chez l'enfant, 35% des SMD sont consécutives à des pathologies constitutionnelles.

Certaines études parlent de prédispositions initiales génétiques à partir de publications de cas familiaux de myélodysplasies avec caryotypes normaux orientant vers une implication moléculaire [26,65].

Ainsi ont été significativement mis en évidence des polymorphismes génétiques [66,67] en lien avec la surproduction de cytokines (TNF α , TGF β) observés dans les stades initiaux de SMD. Ces cytokines jouent un rôle dans l'inhibition de l'hématopoïèse et la surexpression de leurs gènes prédisposeraient aux SMD ou faciliteraient la progression de la maladie [68]. De même le polymorphisme des récepteurs de facteurs de croissance de l'hématopoïèse (G-CSF) est mis en cause dans la prédisposition à la survenue de SMD à haut risque [69].

L'observation des nucléotides par les techniques les plus récentes (micro array), permet d'observer une fréquence élevée de présences de deux chromosomes hérités d'un même parent

(disomie uniparentale) chez les individus porteur de SMD [18]. Cette donnée pourrait indiquer une instabilité génomique constitutionnelle, et donc être un facteur de prédisposition pour les SMD.

Il semble bien exister une susceptibilité à la maladie pour les cas secondaires aux traitements antinéoplasiques. Le polymorphisme de certains gènes impliqués dans la réparation de l'ADN permet d'observer une prédisposition aux t-LAM et t-SMD en cas de déficit relatif de ces fonctions de réparations [70].

VIII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE : [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78]

1. Circonstances de découverte des SMD :

La description des modalités de découverte des SMD est issue de données chez des patients relativement jeunes de cohortes « hématologiques ».

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques. Elles sont principalement liées à l'insuffisance médullaire avec les signes cliniques d'une anémie ou d'un syndrome infectieux (30%), ou d'un syndrome hémorragique (10%) [75]. Il existe un syndrome tumoral (avec splénomégalie (20%), hépatomégalie (5 à 20%), adénopathies périphériques (5 à 10%) dans le cas de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) [76].

Un SMD peut aussi n'être découvert qu'au stade de LAM.

Dans la majorité des cas la découverte est fortuite devant des anomalies de l'hémogramme qui est réalisé à titre systématique dans 50% des cas [77].

2. La numération sanguine :

Il existe dans 90% des cas une anémie typiquement normochrome, macrocytaire, arégénérative. Cette anémie est associée à une ou plusieurs cytopénies dans 50% des cas.

Une neutropénie isolée ou une thrombopénie isolée est notée dans 5% des cas.

La neutropénie et la thrombopénie peuvent être associées.

Il peut aussi s'agir d'une monocytose isolée supérieure à $1.10^9/L$ dans le cas de la LMMC ou d'une hyperplaquettose dans le cas du syndrome 5q- ou dans une anémie sidérolitique idiopathique acquise (ASIA).

Sur le frottis sanguin, il existe souvent des anomalies morphologiques (Tableau1).

3. Le myélogramme :

Le myélogramme permet d'affirmer le diagnostic. Il met en évidence une moelle de richesse normale ou augmentée avec des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées (Tableau1).

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

On parle de SMD lorsque le pourcentage de blastes médullaires est inférieur à 20% et de leucémie aiguë secondaire pour un pourcentage de blastes supérieur à 20% [78].

Une coloration de Perls (au bleu de Prusse) est réalisée pour mettre en évidence les sidéroblastes en couronne (grains de fer dans les mitochondries et disposés autour du noyau sur au moins un tiers de sa circonférence et témoin de la dysérythropoïèse). On retrouve ces sidéroblastes en couronne dans les ASIA de la classification FAB.

4. La biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

Le recours à la biopsie ostéo-médullaire (BOM) est utile s'il existe une moelle pauvre (15 à 20% des SMD) ou une fibrose médullaire (15% des SMD).

5. Le caryotype médullaire :

Un caryotype peut être réalisé à partir des cellules de l'aspiration de la ponction sternale. Il permet de mettre en évidence un certain nombre d'anomalies chromosomiques et est un facteur pronostique orientant le choix thérapeutique.

Le caryotype n'est qu'exceptionnellement réalisé chez le sujet de plus de 70 ans compte tenu du caractère limité des alternatives thérapeutiques.

6. Anomalies biologiques non spécifiques :

On peut rencontrer :

- des stigmates d'hémolyse avec élévation de la bilirubine libre, diminution de l'haptoglobine, la ferritine peut aussi être élevée.
- une hyperuricémie liée à l'hypercatabolisme médullaire.
- des anomalies de l'hémoglobine avec augmentation de l'hémoglobine F et diminution de l'hémoglobine A2.
- des modifications de l'expression des antigènes du système ABO avec difficultés de groupage érythrocytaire.
- des anomalies fonctionnelles des plaquettes avec thrombopathie responsable d'un allongement du temps de saignement.

Tableau 1 :Anomalies morphologiques dans le sang et la moelle des SMD [20]

	DYSERYTHRPOIESE	DYSGRANULOPOIESE	DYSMEGACARYOPOISE
SANG PERIPHERIQUE	-macrocytose -anisocytose -polychromatophilie -corps de JOLLY -ponctuations basophiles -parfois erythroblastes circulants -double population	-anomalies nucleaires : .hypossegmentation - pseudo-Pelger-Huet .hypersegmentation(>5lobes) .condensation anormale de la chromatine -anomalies cytoplasmiques : .degranulation .vacuoles .corps de Dohle	-anisocytose des plaquettes -macrotrombocytes -defauts de granulation
MOELLE OSSEUSE	-hyperplasie (>35%) -asynchronisme de maturation nucleocytoplasmique -mitoses nombreuses -double population -anomalies nucleaires .multinuclearite .fragments nucleaires .ponts internucleaires -anomalies cytoplasmiques : .aspect feuillete ou vacuole .ponctuation basophiles .sideroblastes	-hyperplasie (>70%) ou hypoplasie (<50%) -exces de cellules jeunes : myeloblastes +promyelocytes > 8% -asynchronisme de maturation nucleocytoplasmique -anomalies nucleaires et cytoplasmiques (cf.supra)	-hyperplasie frequente -anomalies principalement nucleaires : .hypolobulation .microegacaryocytes .hyperlobulation -cas particulier du syndrome 5q- :megacaryocytes à noyau unique excentre

IX. Diagnostics différentiels [72, 74, 79, 80]

1. Devant une dysérythropoïèse :

Sur un myélogramme réalisé dans un bilan d'anémie avec ou sans cytopénie associée, des anomalies de la lignée érythroblastique peuvent être retrouvées lors :

- d'une carence en vitamine B12 ou folates

- d'une carence martiale
- de maladies inflammatoires ou infectieuses
- d'une pathologie iatrogène : liée à certains médicaments (tels isoniazide, chloramphénicol, pyrazinamide, dapsons, pénicillamine) ou chimiothérapies cytotoxiques
- d'une infection par le HIV
- d'une intoxication alcoolique et hépatopathie chronique
- d'une intoxication par le plomb
- d'une insuffisance rénale

2. Devant une moelle hypoplasique :

S'il existe une dysmyélopoïèse avec moelle pauvre il faut éliminer une hypoplasie–aplasie médullaire dont les principales étiologies sont :

- les agents toxiques (radiations ionisantes, benzène, médicaments anticancéreux notamment alkylants, insecticides, pesticides, teinture de cheveux)
- les médicaments comme les antibiotiques (phénicolés, sulfamides), les neuroleptiques (phénothiazine), les antiépileptiques (hydantoïnes), les anti-inflammatoires (phénylbutazone, indométhacine), les antithyroïdiens de synthèse.
- des agents infectieux : hépatites virales, tuberculose des organes hématopoïétiques...
- les formes idiopathiques (environ 50% des cas)
- le syndrome de Fanconi chez l'enfant.

3. Devant une myélofibrose :

Dans ce cas il faut éliminer une splénomégalie myéloïde (absence de signe de dysplasie médullaire, splénomégalie, hyperleucocytose, érythromyélocytémie).

X. Classification :

L'évolution des classifications ces dernières années intègre une meilleure connaissance des facteurs qui influencent le pronostic comme par exemple dans la classification de l'O.M.S. (organisation mondiale de la santé) l'existence d'une dysplasie d'une ou plusieurs lignées ou encore certaines anomalies cytogénétiques comme la délétion du bras long du chromosome 5.

Deux classifications des SMD existent, la plus ancienne est la classification F.A.B. (French–American–British) de 1982 [81] (tableau2). Elle a fait référence pendant plus de 15 ans, avant la meilleure connaissance des données cytologique et génétique. Ces avancées ont donné naissance à la classification de l'O.M.S [82] (Tableau3).

Tableau 2 : classification F.A.B. des SMD d'après Bennett [81].

	Sang	Moelle
AR	Blastes < 1%	Blastes < 5%
ASIA	Blastes < 1%	Blastes < 5% Sidéroblastes en couronne >15%
AREB	blastos < 5%	5% < blastos < 20%
AREB-t	Blastos > 5%	20% < blastos < 30% Corps d'Auer
LMMC	Blastos < 5% Monocytose > 1 x 10 ⁹ / L	Blastos < 20% Précurseurs monocytaires dystrophiques

AR : anémie réfractaire, ASIA : anémie sidéroblastique idiopathique acquise, AREB : anémie réfractaire avec excès de blastos, AREB-t : anémie réfractaire avec excès de blastos en transformation, LMMC : leucémie myélo-monocytaire chronique.

Tableau 3. Classification de l'OMS des SMD en 2008 [82].

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (RCUD) • Anémie réfractaire (RA) • Neutropénie réfractaire (RN) • Thrombopénie réfractaire (RT)	• Cytopénie isolée ou bicytopénie • Absence ou rares blastes (<1%)	• Dysplasie unilignée >10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques • < 5 %blastés • <15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS)	• Anémie • Pas de blastés	• Dysplasie érythroïde isolée • >15 % des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne • < 5 % blastés
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	• Cytopénie(s) • Absence ou rares blastés (< 1%) • Pas de corps d'Auer • < 1.10⁹/L monocytes •	• Dysplasie > 10 % des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégacaryocytaire) • < 5 %blastés • Pas de corps d'Auer • + ou (-) 15 % de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastés-1 (AREB-1)	• Cytopénie(s) • < 5 %blastés • Pas de corps d'Auer • < 1.10⁹/L monocytes	• Dysplasie uni ou multilignée • 5-9 % blastés • Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastés-2 (AREB-2)	• Cytopénie(s) • 5-19 % blastés • Corps d'Auer • < 1.10⁹/L monocytes	• Dysplasie uni ou multilignée • 10-19 % blastés • Corps d'Auer
Syndrome myélodysplasique avec syndrome 5q-	• Anémie • Généralement plaquettes normales ou augmentées • Absence ou rares blastés (< 1 %)	• Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobé • < 5 % blastés • Anomalie cytogénétique isolée del(5q) • Pas de corps d'Auer
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	• Cytopénies • < 1 % blastés	• Dysplasie évidente dans moins de 10 % des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes • < 5 % blastés

XI. Evolution et pronostic :

Le risque de transformation des SMD en leucémie aigue myéloïde (LAM) est un des éléments qui conditionne le pronostic. Selon les séries, ce risque concerne environ 30% des SMD à 5 ans [7]. D'une façon générale le pronostic est également conditionné par l'importance des cytopénies et bon nombre de patients concernés décéderont des complications de celles-ci, hémorragies ou infections principalement. On estime à plus de 60% les décès après 3 ou 4 ans d'évolution [83]. Le risque de transformation leucémique est apprécié par les classifications morphologiques par le pourcentage de blastes médullaires, plus il est élevé plus le risque de transformation aiguë est important.

Le score pronostique admis comme référence est l'IPSS (International Prognostic Scoring System) (tableaux 4 et 5). Il est établi à partir de 3 éléments [84] : le caryotype, le nombre de cytopénies et le pourcentage de blastes médullaires. L'IPSS sépare les patients en quatre catégories qui diffèrent selon le risque de transformation et la survie : faible, intermédiaire-faible ou intermédiaire-1, (inférieur ou égal à 1) et SMD de « haut risque » lorsque le score IPSS est intermédiaire-2 ou élevé (supérieur à 1).

Tableau 4 : Score IPSS d'après green berge [84].

Paramètre	Critère	Score
Blastes Médullaires	<5%	0
	5-10%	0.5
	11-20 %	1.5
	21-30%	2
caryotype	Favorable : normal ou anomalie isolée suivante : del 5q, del 20q, -y	0
	Intermédiaire : autres anomalies	0.5
	Défavorable : anomalies du 7 ou caryotype complexe (au moins 3 anomalies)	1
Nombre de	0 ou 1	0
	2 ou 3	0.5

*PNN 1800/mm³ ; Hb g/dl, plaquettes 100000/mm³

Un autre outil d'évaluation du pronostic appelé WPSS (WHO classification based Prognostic Scoring System) est développé et intègre la notion de dépendance transfusionnelle en tant que facteur pronostique ainsi que la classification de l'O.M.S (ou WHO) et la cytogénétique [85].

Tableau 5. Survie médiane et incidence de LAM selon le score IPSS [84].

Groupe de « faible risque »	Score 0
Survie médiane	5.7 ans
Incidence de LAM	25% 10 ans
Groupe de risque « intermédiaire faible »	Score 0.5 – 1
Survie médiane	3.5 ans
Incidence de LAM	25 % à 3.3 ans
Groupe de risque « intermédiaire élevé »	Score 1.5 – 2
Survie médiane	1 an
Incidence de LAM	25 % à 1 an
Groupe de risque « élevé »	Score > 2
Survie médiane	4.5 mois
Incidence de LAM	75%

XII.Traitement :

L'évaluation de l'agressivité du SMD et de son pronostic permet de déterminer le traitement. La prise en charge des SMD de faible risque (en dehors des syndromes 5q-) repose sur les traitements du support, comme les transfusions ou les facteurs de croissance qui ont prouvé leur efficacité sur l'anémie et donnent un avantage de survie [86, 87]. Pour les syndromes 5q-, le lenalidomide constitue une thérapeutique ciblée particulièrement efficace sur l'anémie [88].

A l'inverse, un traitement spécifique est préféré pour traiter les SMD de haut risque [89]. Les agents hypométhylants ont montré un gain de survie [52]. D'autres agents sont en cours d'évaluation, comme les inhibiteurs de l'angiogenèse. La greffe de moelle osseuse est également

discutable chez les patients les moins âgés, en fonction du pronostique et des autres options thérapeutiques existantes car elle demeure le seul traitement curatif de cette affection.

Les stratégies thérapeutiques en cours de recherche dépendent directement du stade de la maladie. Lors de la transformation leucémique il devient en effet intéressant d'altérer l'inhibition des voies anti-apoptotiques ou les acteurs de résistance à l'apoptose.

RESULTATS

I. Description globale des patients :

En 7 ans, de janvier 2001 à janvier 2008, quarante diagnostics de SMD ont été portés à l'Hôpital Mohammed V-Rabat.

1. Sex-ratio :

Parmi les 40 patients on dénombrait 11 femmes soit 27,5 % et 29 hommes soit 72,5 %. Le sex-ratio est de 2.63 hommes pour une femme.

2. Age :

L'âge médian était de 62 +/- 16 ans (23-85)

3. Poids :

Le poids moyen (données collectées pour 35 de 40 patients) est de 56 ± 12.5 kg. Le poids moyen des femmes est de 55 ± 13 kg et celui des hommes de 58 ± 10 kg.

4. Fonction rénale :

La créatinémie moyenne de l'effectif (notée pour 37 des 40 patients) est de 43 ± 53 $\mu\text{mol} / \text{l}$ avec des extrêmes allant de 20 à 350 $\mu\text{mol} / \text{l}$.

La clairance de la créatinine a été évaluée pour chaque patient par la formule de Cockcroft :

$$\text{Clairance} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids(kg)}}{\text{créatininémie} \left(\mu \frac{\text{mol}}{\text{l}} \right)} \times K \quad (k = 1.04 \text{ chez la femme et } k = 1.23 \text{ chez l'homme})$$

La clairance moyenne est de 88 ± 24 ml/ min avec des extrêmes allant de 6 à 170 ml / min. Il existe une insuffisance rénale sévère définie par une clairance inférieure à 30ml/min chez 3 des 40 patients (7,5 %).

5. Etat nutritionnel :

L'albuminémie moyenne (notée pour 25 des 40 patients) est à 40.7 ± 5 g/ l avec des extrêmes de 20 à 60 g/ l.

II. Description des SMD au diagnostic :

1. Indication des myélogrammes et des BOM :

Le myélogramme était demandé devant une cytopénie isolée dans 20 cas soit 50 %. Il s'agit alors d'une anémie (hb < 12 g/dl) isolée dans 16 cas. Celles-ci se répartissent en :

- 4 anémies macrocytaires (25%)
- 11 anémies normocytaires (68,75%)
- 1 anémie microcytaire (6,25%)

Les 4 autres cas de cytopénies isolées sont des thrombopénies isolées.

Le myélogramme était motivé par une bicytopénie dans 15 cas soit 37,5% :

- Anémie + thrombopénie = 13 cas
- Anémie + leucopénie = 2 cas

Le myélogramme était motivé par une pancytopénie dans 5 cas soit 12,5%.

- Une BOM a été réalisée en plus du myélogramme, pour « moelle pauvre » dans 2 cas soit 5%.

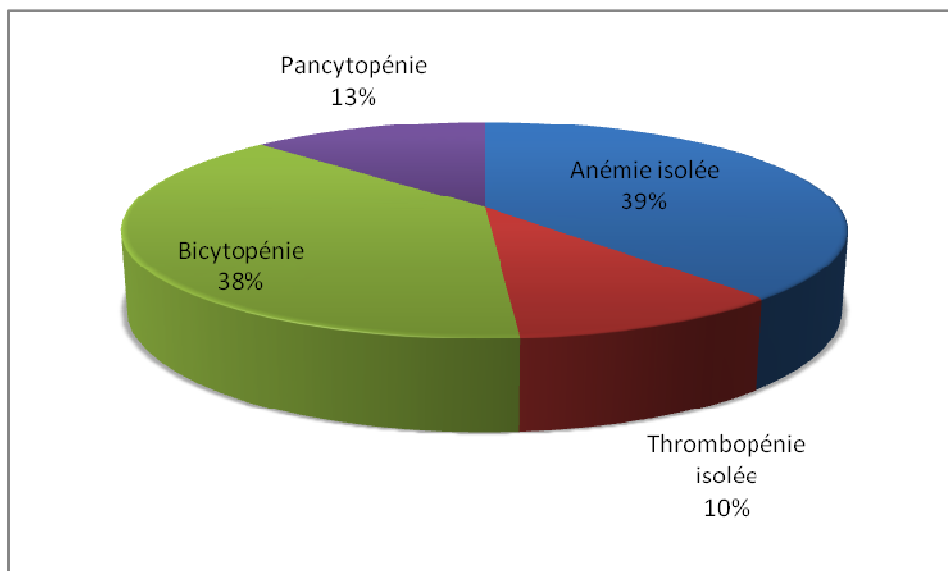


Figure 1 : Répartition des patients en fonction de la présence d'une ou plusieurs cytopénies périphériques.

2. Taux d'hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine moyen pour les 40 patients au moment du diagnostic est de 9.5 g/dl.

Les patients anémiques sont 36 (90%). Leur taux d'hémoglobine moyen est de 9.25 g/dl. Parmi eux 11% ont un taux <8 g/dl. Pour 67% d'entre eux, il est ≥ 9 et <12g/dl et pour 22% le taux d'hémoglobine est ≥ 10 et < 12g/dl.

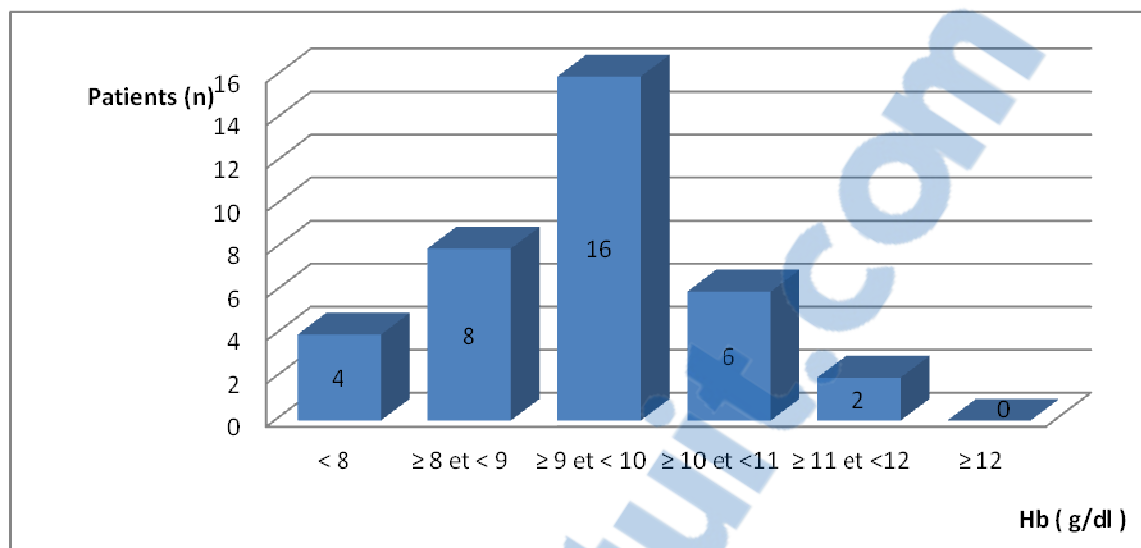


Figure 2 : Distribution des taux d'hémoglobine des 36 patients anémiques / 40 (Au diagnostic)

3. Symptômes cliniques de découverte :

Pour 28 patients soit 70%, la découverte du SMD est secondaire à l'existence d'anomalies sur la NFS faite systématiquement durant l'hospitalisation, les patients ne présentant pas de symptôme clinique en rapport avec cette pathologie.

Pour 12 patients soit 30% il existe des symptômes.

- 5 patients présentent une asthénie pour laquelle il n'existe pas d'autre étiologie que la présence d'une anémie.
- 4 patients présentent une poussée d'insuffisance cardiaque déclenchée par une anémie.
- 1 patient a présenté un accident vasculaire cérébral potentiellement favorisé par une anémie.
- 1 patient a présenté une broncho-pneumopathie amenant à découvrir une neutropénie fébrile.
- 1 patient présente une splénomégalie dans le cadre d'une ARSI.

Ainsi pour 10 d'entre eux (83%) les symptômes peuvent être rattachés à l'anémie.

4. Ancienneté présumée des cytopénies :

L'ancienneté présumée de la ou des cytopénie (s) avant la réalisation du myélogramme peut être estimée chez 22 des 40 patients. Elle est de 21 mois en moyenne allant de 1 à 144 mois.

Lorsqu'il s'agit d'une anémie isolée, l'ancienneté présumée de la cytopénie est de 21,5 +/- 10 mois en moyenne (extrêmes de 1 à 144 mois).

Lorsqu'il s'agit d'une bicytopénie, le myélogramme est réalisé en moyenne après 13 +/- 6 mois d'évolution (extrêmes de 1 à 78 mois).

Dans un cas de thrombopénie isolée, le myélogramme est réalisé après 3 mois d'évolution.

Lorsqu'il s'agit d'une pancytopénie, le myélogramme est réalisé après 11.5 jours en moyenne. Toutefois, avant l'installation de la pancytopénie il existait une ou deux cytopénie (s) évoluant en moyenne depuis 39 mois avant le myélogramme.

5. Classification FAB :

Suivant la classification FAB, on retrouve parmi 40 diagnostics de SMD :

- 11 anémies réfractaires soit 27 % (AR)
- 6 anémies réfractaires sidéroblastiques acquises soit 15 % (ARSI).
- 10 anémies réfractaires avec excès de blastes 25% (AREB).
- 3 anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation soit 8% (AREB-t).
- 10 leucémies myélomonocytaires chroniques 25% (LMMC).

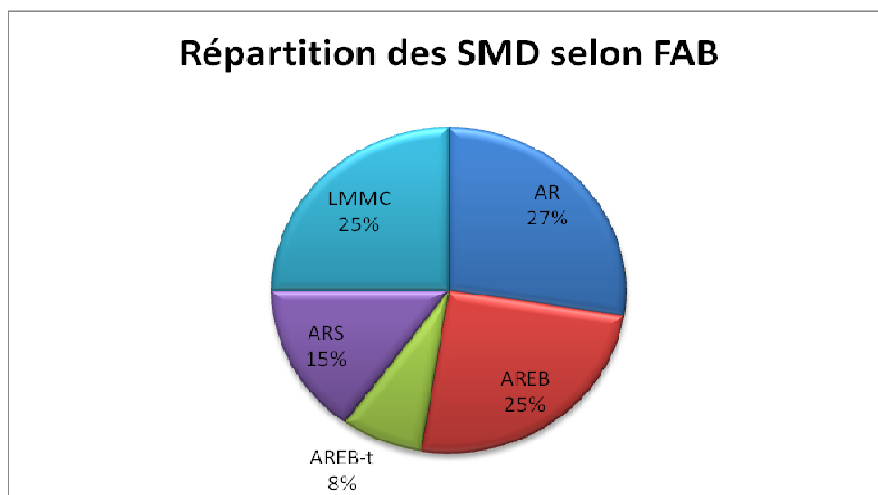


Figure 3 : Répartition des cas de SMD selon la classification FAB :

6. Formes secondaires :

Parmi les 40 SMD, 2 sont susceptibles d'être considérés comme des formes secondaires (5%) :

- 1 patiente a des antécédents de radiothérapie : pour cancer du sein.
- 1 patient a des antécédents de myélome pour lequel elle a reçu plusieurs lignes de chimiothérapie par alkylants associée à de la radiothérapie sur une zone étendue (région vertébrale de L1 à S2, fémur droit et région sacro-iliaque droite).

III. Suivi de l'évolution des SMD (30 patients) :

1. Effectif :

Dix patients sont perdus de vue (25%)

L'évolution a donc pu être suivie pour 30 patients sur 40 (soit 75%). Au moment du recueil des données, 15 d'entre eux sont décédés (50%) et 15 sont vivants (50%).

La durée moyenne de suivi à partir du diagnostic est de 22.5 ± 18.5 mois (extrêmes de 1 à 61 mois). La médiane de survie est de 11.5 mois.

Chez les patients décédés le suivi s'est effectué sur une période moyenne de 13.5 ± 10 mois (extrêmes de 1 à 46 mois).

Chez les patients non décédés le suivi s'est effectué sur une période moyenne de 34 ± 18 mois (extrêmes de 10 à 61 mois).

Leur répartition selon les types de SMD est décrite dans le tableau suivant.

Tableau 6 : Le devenir des SMD selon le type.

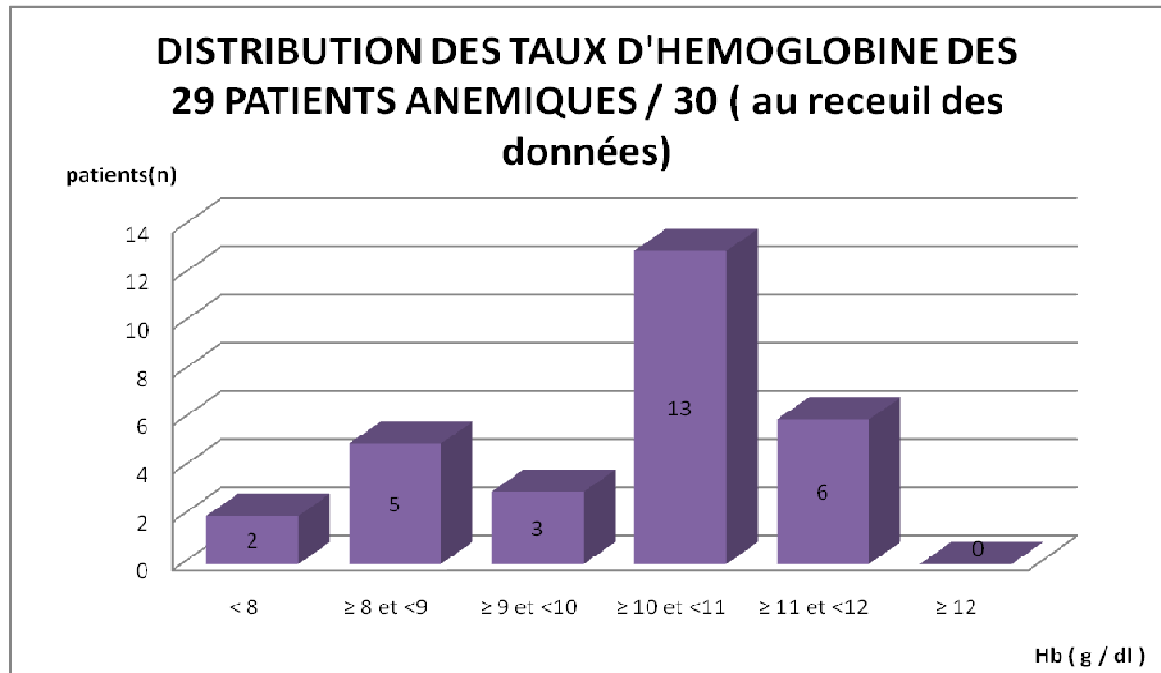
	DEVENIR SUIVANT LE TYPE DE SMD		
	Perdus de vue	Evolutions établies	
		Décédés	nom décédés
11 AR	3	2	6
6 ARSI	1	3	2
10 AREB	4	3	3
3 AREB-1	1	1	1
10 LMMC	1	6	3

2. Taux d'hémoglobine :

Pour les 30 patients, le taux d'hémoglobine moyen, au moment du recueil des données, est de 10.8g/dl.

Parmi eux 29 sont anémiques avec un taux moyen d'hémoglobine de 10.1g/dl.

Ce taux est $< 8 \text{ g / dl}$ pour 6 % d'entre eux. Il est ≥ 9 et $< 12 \text{ g/dl}$ pour 76% d'entre eux. Il est ≥ 10 et $< 12 \text{ g / dl}$ 65% des cas.



**Figure 5 : Distribution des taux d'hémoglobine
des 29 patients anémiques / 30 (Au recueil des données)**

3. Cause des décès :

Les causes de décès pour les 15 patients sont :

10 syndromes infectieux (67%) :

- 4 pneumopathies
- 1 septicémie dont le point de départ est un érysipèle
- 1 angiocholite
- 1 péritonite sur dialyse péritonéale
- 1 sigmoïdite diverticulaire
- 1 pyélonéphrite
- 1 syndrome infectieux sans précision sur le point d'appel

1 syndrome hémorragique digestif (7%)

1 trouble du rythme

- 1 état de grabatisation
- 1 embolie pulmonaire
- 1 insuffisance cardiaque compliquant une anémie

4. Syndromes infectieux a répétition :

Nous avons relevé l'existence de syndromes infectieux à répétition pour 15 patients sur 30 (soit 50 %) :

- ✓ Principalement infections urinaires basses et broncho-pneumopathies dans 87 % des cas
- ✓ Fièvres à répétition sans étiologie retrouvée et traitées par antibiothérapie dans 13% des cas
- ✓ Puis panaris, conjonctivites, dacryocystites, érysipèle ou herpès de la face dans 6.5% des cas

Parmi eux 8 sont décédés après une durée d'évolution moyenne du SMD de 10 mois. Pour 6 d'entre eux, le décès est en rapport avec un syndrome infectieux.

5. Accidents hémorragiques :

Des accidents hémorragiques sont notés 3 patients (10%). Dans 1 cas il s'agissait de plusieurs accidents cérébraux hémorragiques et d'hématuries chez une patiente pancytopénique. Dans 1 autres cas il s'agissait d'épistaxis et pour le dernier d'hématomes cutanés avec présence d'un purpura pétéchial.

Deux de ces trois patients sont décédés (67%) après 14 mois d'évolution. L'un d'entre eux est décédé suite à une hémorragie digestive ; l'autre patient est décédé d'une poussée d'insuffisance cardiaque favorisée par une anémie.

6. Leucémie aigue :

Un patient sur 30 a développé une leucémie aiguë (3%). Cette patiente présentait une pancytopenie au moment du diagnostic. L'acutisation a eu lieu 6 mois après le diagnostic et le décès est survenu 10 jours après la transformation leucémique. Le décès est lié à des syndromes infectieux.

IV. Traitements :

1. Transfusions :

Lors de l'hospitalisation ayant conduit au diagnostic 19 patients sur 40 (47,5%) n'ont pas été transfusés et 21 patients (52,5%) ont été transfusés d'au moins 2 culots globulaires (CG).

2. Chélateur de fer :

Le recours au Desféral R a eu lieu pour 2 patients sur 40 (1%) et pour 1 patient perdu de vue.

3. Facteurs de croissance : Erythropiétine

Cinq patients sur 30 ont été mis sous EPO (16.5%) ainsi que deux des patients perdus de vue.

L'EPO a été introduite 5.5 mois en moyenne après le diagnostic.

DISCUSSION

Dans notre série, l'âge médian des patients était de 62 ± 16 ans avec des extrêmes d'âge entre 23 et 85 ans. Nos patients étaient plus jeunes que ceux des séries de Mufti, de Pfeilstocker (73ans) [90,91], alors que l'étude de Mukiibi ne montre aucune différence significative [92]. Un SMD a été diagnostiqué chez 40 patients (29 hommes, 11 femmes), avec une nette prédominance masculine, sex-ratio 2.63, contrairement à la littérature qui montre un sex-ratio égal à 1,5 [6]. Ceci pourrait s'expliquer par la prépondérance du sexe masculin au sein de la population militaire.

Parmi les 40 cas de SMD, 2 semblaient être considérés comme des formes secondaires (5%) :

- Une patiente recevait des séances de radiothérapie pour cancer du sein.
- Et un patient avait des antécédents de myélome pour lequel elle a reçu plusieurs lignes de chimiothérapie par alkylants associée à de la radiothérapie.

Ce qui se rapproche de la proportion habituellement retenue par rapport aux formes primitives [71, 94]. L'imputabilité est cependant quasi impossible à affirmer compte tenu du caractère rétrospectif et incomplet des informations sur les <<toxiques>> éventuels. Il existe dans les 2 cas des antécédents de radiothérapie et pour l'un des deux, une chimiothérapie – (alkylants eux aussi décrits comme cause de SMD secondaires [94,95]) – a été associée à la radiothérapie, dans le cadre d'un myélome. La responsabilité potentielle d'une radiothérapie a été clairement démontrée après irradiation vertébrale pour spondylarthrite ankylosante et irradiation pelvienne pour cancer du col utérin [96 ; 97] ce qui n'est pas le cas de nos patients. En effet, les irradiations concernaient un cancer du sein et un myélome. Le risque de SMD est accru après irradiation à forte dose et à fort débit de dose [74 ; 95] et les os particulièrement impliqués dans l'hématopoïèse sont les os plats et courts. Or, pour ces 2 patients, la notion de doses reçues et l'étendue de la zone irradiée n'a pas été établie.

Dans notre série le myélogramme a permis d'affirmer le diagnostic. Il a mis en évidence une moelle de richesse normale ou augmentée avec des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées.

Parmi les aspects que nous avons trouvés (Figure7 et 8)

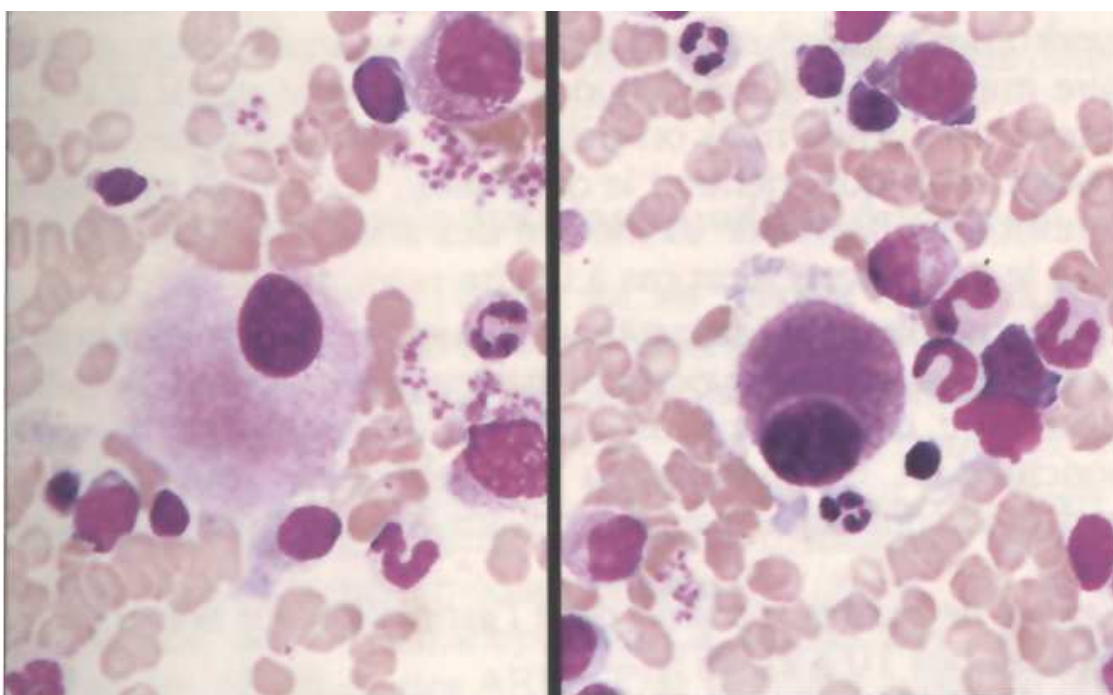


Figure7 : Moelle (obj 63) : Syndrome du 5q- ; mégacaryocyte au noyau hypolobé et excentré, avec un cytoplasme abondant.

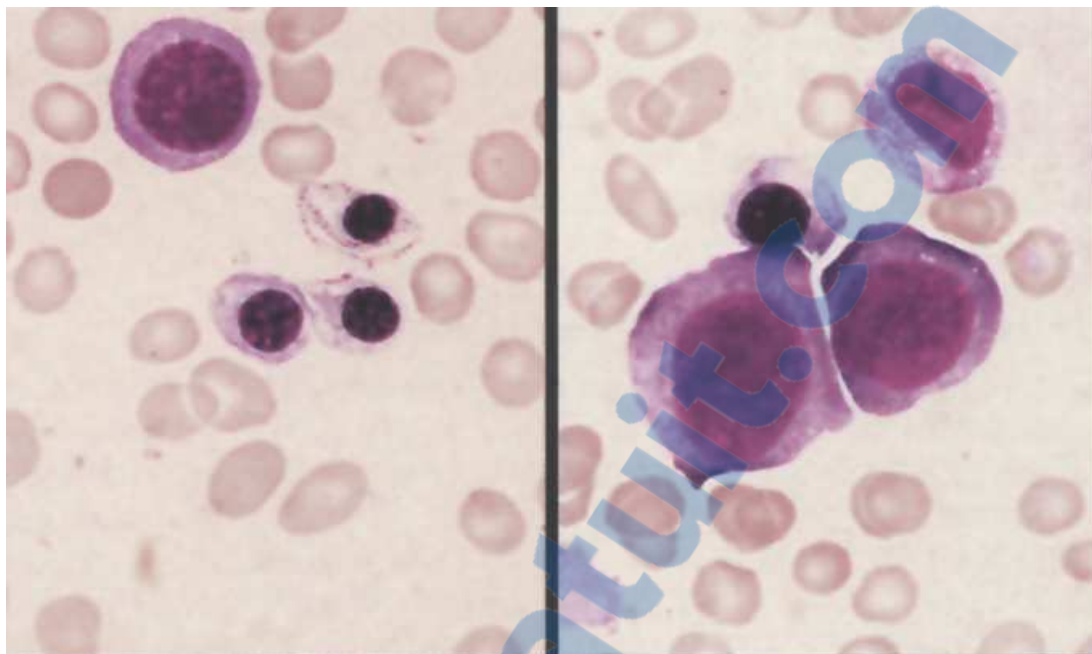


Figure 8 : Moelle (obj 100) : dysérythropoïèse avec aspect mégaloblastique ;
cytoplasme feuilleté et ponctuations basophiles

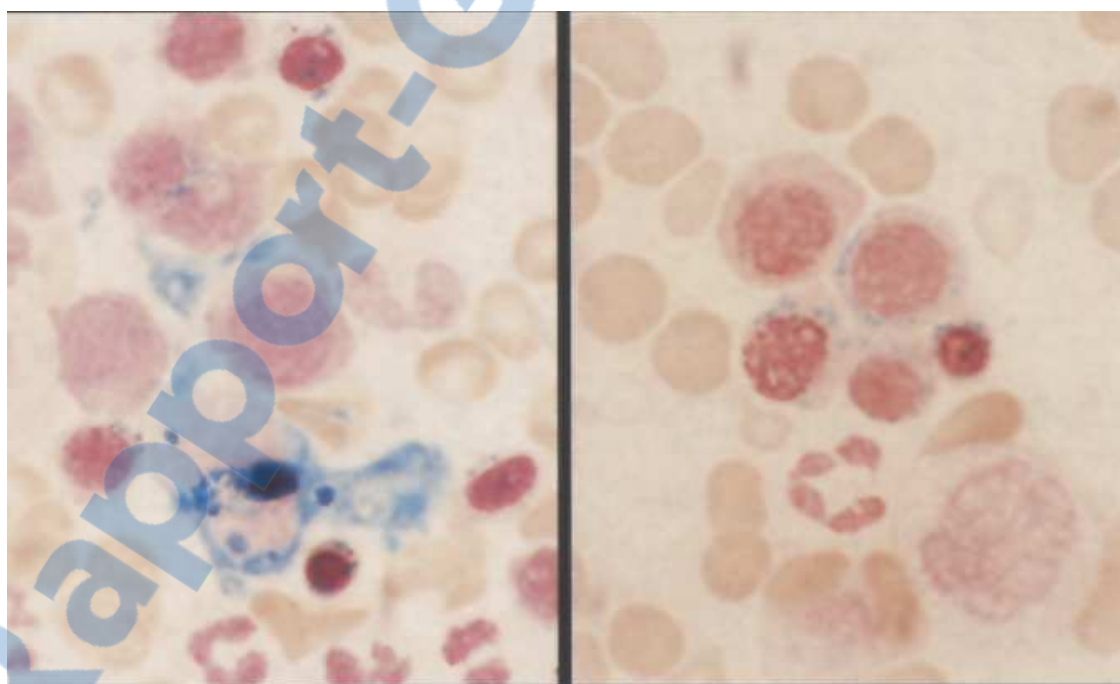


Figure 9 : Moelle (obj 100). Coloration de perls : macrophage avec dépôts d'hémosidérines
(à gauche) ; sidéroblastes en couronne (à droite).

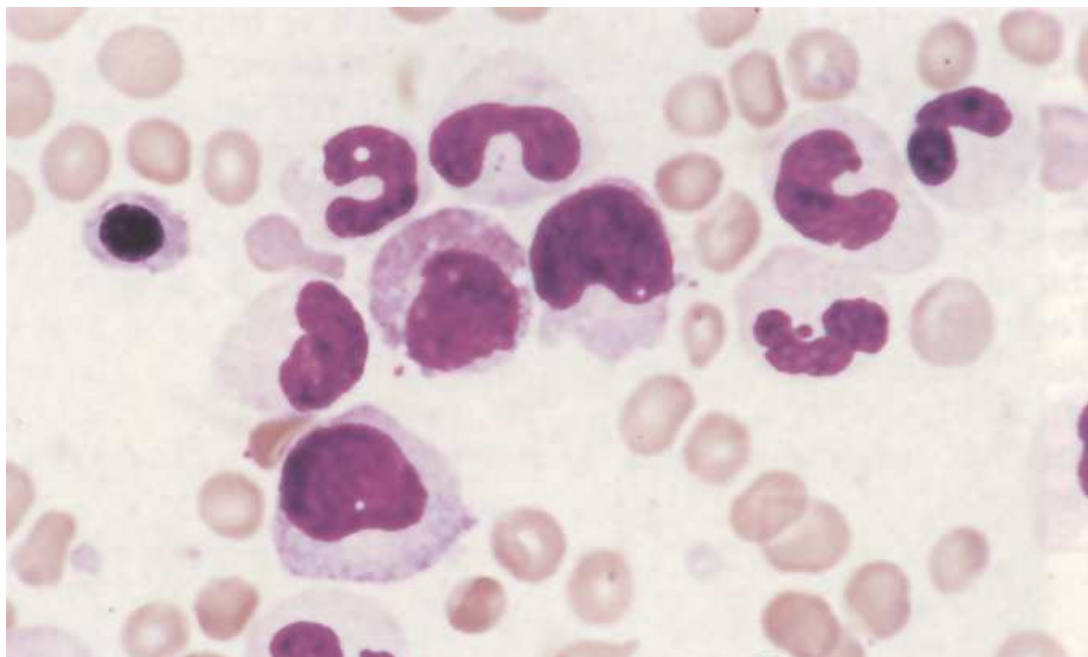


Figure 10 : Moelle (obj 100) : Dégranulation de la plupart des éléments

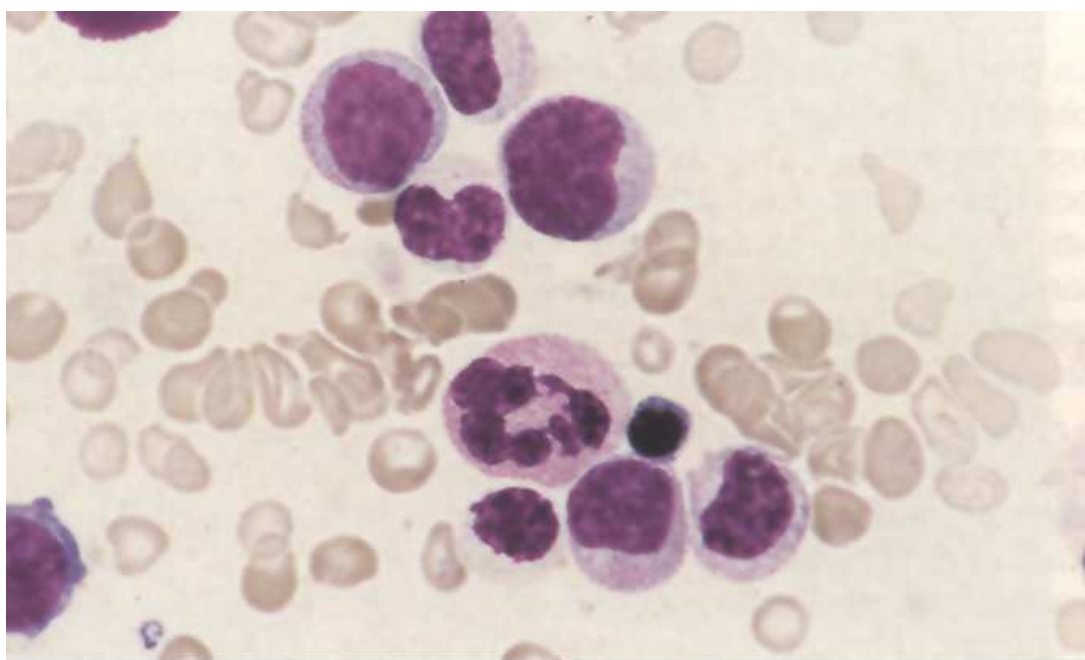


Figure 11. Moelle (obj 100) : polynucléaires au noyau hyper ou hyposegmenté (pseudo-pelger)

Le myélogramme était demandé devant une cytopénie isolée dans 20 cas soit 50 %. Il s'agit alors d'une anémie (hb < 12 g/dl) isolée dans 16 cas. Celles-ci se répartissent en :

- 4 anémies macrocytaires (25%)
- 11 anémies normocytaires (68,75%)
- 1 anémie microcytaire (6,25%)

Les 4 autres cas de cytopénies isolées sont des thrombopénies.

Le myélogramme était motivé par une bicytopénie dans 15 cas soit 37,5% :

- Anémie + thrombopénie = 13 cas
- Anémie + neutropénie = 2 cas

Le myélogramme était motivé par une pancytopénie dans 5 cas soit 12,5%.

Ainsi la cytopénie principalement rencontrée était l'anémie essentiellement normo- ou macrocytaire, présente dans 90% des cas, et isolée dans 40 % des cas, ce qui est cohérent avec les données de la littérature [74,98,99,100,101]. Elle est associée à une ou plusieurs cytopénies dans 50% des cas. Dans la littérature, l'anémie est associée à une cytopénie dans environ 50% [78, 102,103]. Une thrombopénie, seule ou associée à d'autres cytopénies, est notée pour 55 % de nos patients ce qui est retrouvé dans la littérature [104].

Une neutropénie est présente dans 5 % des cas. Généralement les neutropénies seules ou associées représentent 30% des cas avec des extrêmes de 16% à plus de 60% [74, 104, 105, 106,103]. Cette différence peut être liée au mode de présentation des SMD dans notre population où la majorité des cas sont des AR. En effet, les neutropénies sont souvent associées aux stades évolués AREB et AREBt [98, 101,107].

La découverte fortuite d'une anomalie à la NFS nous a amené au diagnostic de 70 % des SMD alors que, dans la littérature, la NFS conduit à seulement 50% des diagnostics [77]. Cela peut s'expliquer par la réalisation systématique de la NFS durant l'hospitalisation et par

l'exploration étiologique devant toute cytopénie essentiellement l'anémie. La NFS était toujours complétée par un frottis sanguin qui oriente le diagnostic de SMD (Figure 9).

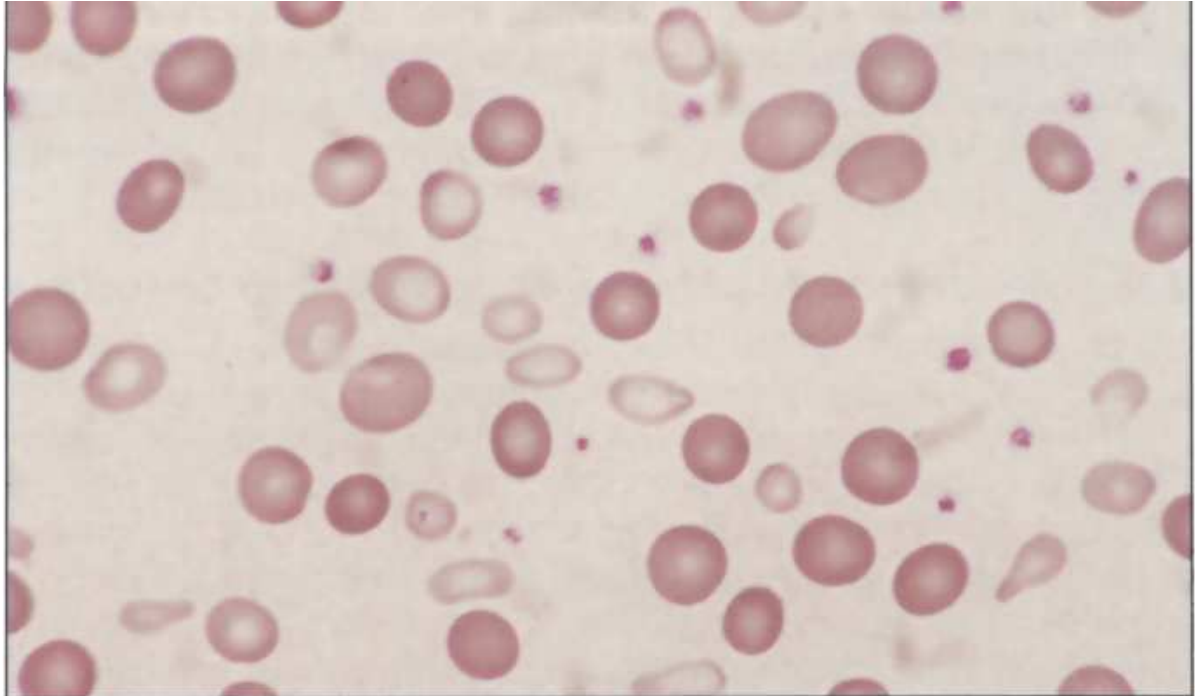


Figure 11 : Sang (obj 100) : anisocytose, poïkilocytose ; double population d'hématies, normochromes et hypochromes.

Le peu de patients ayant décompensé une pathologie sous-jacente, malgré leur grand âge [108], peut s'expliquer soit par une installation lente de la cytopénie soit par la présence d'un taux moyen d'hémoglobine à la découverte du SMD de 9.5 g/dl. Toutefois nous pouvons souligner que nous n'avons pas noté la raison initiale de l'hospitalisation pour chacun des patients, et ainsi avons-nous pu oublier de prendre en compte certaines décompensations éventuellement en rapport avec le SMD.

Même si peu de nos patients présentaient des symptômes lors du diagnostic, nous savons que le sujet âgé poly-pathologique décompense en cascade ses maladies et que l'anémie peut être facteur initial d'une telle cascade [111].

Les pathologies source de décompensation chez nos patients sont habituellement fréquentes chez le sujet âgé (principalement cardio-vasculaire) [109,110, d'où l'importance de la démarche étiologique devant toute cytopénie et principalement d'une anémie chez ces patients [112, 113, 114,115].

La durée d'évolution présumée des SMD avant le diagnostic était en moyenne de 21 mois, ce qui rend compte de la difficulté et du retard diagnostique des cytopénies du sujet âgé, surtout lorsqu'elles n'ont pas encore de retentissement clinique patent. Par conséquent les patients âgés et présentant une ou plusieurs cytopénies sont souvent mal pris en charge.

En effet, lorsque l'anémie est isolée, il a fallu parfois presque 2 ans avant de porter un diagnostic contre 3 mois pour une bicytopénie et 12 jours devant une pancytopénie. Et, avant que la pancytopénie ne s'installe, nous avons estimé qu'il existait déjà une ou deux cytopénies évoluant en moyenne depuis 39 mois. On peut préciser que dans l'évaluation de l'ancienneté, le biais de l'étude ne peut être qu'une sous-estimation de ce délai diagnostique.

Le diagnostic est porté à un stade évolutif d'AREB dans environ 16 à 50% des cas, d'AREBT dans 3 à 27% des cas, d'AR dans 16 à 58% des cas, d'ARSI dans 0 à 24% des cas et LMMC dans 3 à 24% des cas [95, 116, 101, 103,112].

Dans notre série et suivant la classification FAB, on retrouve parmi 40 diagnostics de SMD :

- 11 anémies réfractaires soit 27 % (AR)
- 6 anémies réfractaires sidéroblastiques acquises soit 15 % (ARS).
- 10 anémies réfractaires avec excès de blastes 25% (AREB).
- 3 anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation soit 8% (AREB-t).
- 10 leucémies myélomonocytaires chroniques 25% (LMMC).

Ainsi nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature.

Des données concernant l'évolution ont pu être obtenues pour 30 de nos patients (soit 75%). Parmi eux, 15 (soit 50%) sont décédés au terme de l'étude.

La cause du décès est dans 67% des cas (10 patients) rapportée à une étiologie infectieuse et principalement à une pneumopathie (40% des cas).

Les syndromes infectieux sont responsables d'environ 25% des décès chez les patients atteints de SMD [77, 105,99]. Quinze patients sur 30 présentaient des syndromes infectieux à répétition (principalement infections urinaires basses et broncho-pulmonaires) ; parmi eux 8 sont décédés en moyenne 10 mois après le diagnostic et pour 6 d'entre eux le décès est rapporté à un syndrome infectieux

Pour 3 patients soit 8%, le décès est rapporté à un syndrome hémorragique (digestif dans tous les cas).

Un patient (3%) a présenté une LAM 6 mois après le diagnostic et il décédé suite à des syndromes infectieux.

D'une part un nombre important de patients sont décédés pendant la période de suivi. D'autre part les patients non décédés ont été suivis sur une période moyenne de 34 mois. Le suivi de l'évolution est trop court pour évaluer le taux global d'acutisation.

Vingt-et-un patients sur 30, soit environ 70%, ont été régulièrement transfusés.

Les résultats du suivi sont difficiles à analyser vu l'absence de certaines données.

.

CONCLUSION

Notre étude nous a permis de préciser la présentation clinique et biologique de 40 syndromes myélodysplasiques dans une population de patients, hospitalisée à l'hôpital Militaire Mohammed V Rabat et suivis pendant une période de 7 ans.

Il y a une similitude et une convergence lors de la comparaison de Cette présentation clinique et biologique aux données de la littérature.

La distribution des sous groupes FAB (27% d'AR, 15 % d'ARS, 25 % d'AREB, 8 % d'AREBt et 25 % de LMMC) et la médiane de survie de notre population avec un SMD sont considérés acceptables en les comparant à ceux des autres pays. L'âge de nos patients est nettement bas par rapport à ceux des pays occidentaux et légèrement augmentés par rapport a ceux de l'Afrique centrale. On peut souligner l'importance d'un diagnostic precoce.

Le premier intérêt d'un diagnostic précoce, est un << étiquetage>> étiologique d'une cytopénie, principalement anémie, qui peut éviter au patient des bilans étiologiques répétés mais incomplets, des traitements inutiles (de type supplémentation de carences ferrique ou vitaminique supposées). Le second intérêt est de déboucher sur un suivi régulier de la NFS sans attendre les symptômes d'une cytopénie pour se poser la question d'une thérapeutique (même si elle n'est pas curative). Enfin une prise en charge thérapeutique précoce, principalement par EPO en cas d'anémie, pourrait offrir une meilleur qualité de vie à ces patients, même si cela n'a pas encore été formellement démontré, par les études randomisées par exemple.

ANNEXES

FICHE MYELODYSPLASIE

CARACTERISTIQUE DU PATIENT

Nom : Prénom :
Date de naissance : Unité d'hospitalisation :
Poids : Créatinine stable : Clairance :
Albumine : Pré- albumine :

DIAGNOSTIC

Type de la cytopénie :
Ancienneté présumée de cytopénie en mois (avant le myélogramme) :
Date du myélogramme :
Date si BOM :

Forme secondaire : oui non
– Chimiothérapie : oui non délai :
– Radiothérapie : oui non délai :

CLINIQUE

Découverte fortuite : oui non
Existence de symptômes de découverte : oui non
splénomégalie
hémorragie
complication de l'anémie : insuffisance cardiaque ; ischémie cardiaque, symptômes neurologiques

DEVENIR

Retour au domicile (RAD) / soins de suite et réadaptation (SSR) / soins longue durée (SLD)
décès : oui non
cause :
date :

EVOLUTION

Syndrome infectieux à répétition : oui non
Accident hémorragique : oui non
Leucémie aigue : : oui non
Date d'acutisation :

THERAPEUTIQUE

Transfusion : oui non
Frequence :
Chélation : oui non
Chimiothérapie : oui non
Facteurs de croissances oui non
–Erythropoïétine (EPO)

G-CSF / GM-CSF

DERNIERE NFS



Résumé

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques caractérisées par une hématopoïèse inefficace et une évolution fréquente vers la leucémie aiguë.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective sur 7 ans, allant de janvier 2001 à décembre 2007. Les patients inclus présentaient un SMD, diagnostiqué sur l'hémogramme et le myélogramme.

Résultats : 40 patients ont été inclus (29 hommes, 11 femmes, sex-ratio 2.63), d'âge médian 62 ± 16 ans (23–85). Dix-neuf patients présentaient une cytopénie périphérique ne touchant qu'une seule lignée, quinze patients avaient une bicytopénie et 5 présentaient une pancytopénie. En utilisant la classification FAB (franco-américano-britannique), les SMD étaient répartis en 27 % d'anémies réfractaires (AR), 15 % d'AR sidéroblastiques (ARS), 25 % d'AR avec excès de blastes (AREB), 8 % d'AREB en transformation, et 24 % de leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC). En utilisant les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS), la répartition est de 37 % d'AR (avec ou sans sidéroblastes), 17 % de cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée (CRMD) (avec ou sans sidéroblastes), 33 % d'AREB, 3 % de SMD associé à la délétion isolée 5q- et 10 % de leucémies aiguës.

Discussion : Les auteurs discuteront l'intérêt de l'utilisation de l'une ou l'autre des deux classifications des SMD. Ils notent les difficultés de diagnostic des SMD, en effet, les limites entre les différentes entités restent encore floues pour beaucoup de praticiens. La nécessité d'un diagnostic précis et complet s'impose afin de mieux classer les SMD, et par conséquent d'en évaluer le pronostic et de prendre une décision thérapeutique adaptée.

Summary

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal disorders of hematopoietic stem cells characterized by ineffective hematopoiesis and a frequent evolution to acute leukemia. PATIENTS AND METHODS: We conducted a retrospective study of seven years, from January 2001 to December 2007. Included patients had MDS, diagnosed on the blood and bone marrow. Results: 40 patients were enrolled (29 males, 11 females, sex ratio 2.63), median age 62 ± 16 years (23–85). Nineteen patients had no peripheral cytopenia affecting one line, five patients had bicytopenia and 5 had pancytopenia. In the FAB (French–American–British), MDS were divided into 27% of refractory anemia (RA), 15% RA with ringed sideroblasts (ARS), 25% of RA with excess blasts (RAEB), 8% of RAEB in transformation, and 24% of chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Using the criteria of the World Health Organization (WHO), the distribution is 37% of AR (with or without ringed sideroblasts), 17% of refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD) (with or without ringed sideroblasts), 33% of RAEB, 3% of MDS associated with isolated deletion 5q and 10% of acute leukemia.

Discussion: The authors discuss the value of the use of either of the two classifications of MDS. They note the difficulties of diagnosis of MDS, in fact, the boundaries between the various entities are still unclear to many practitioners. The need for accurate and comprehensive diagnosis is needed to better classify the SMD, and therefore to assess prognosis and to decide appropriate therapy.

الملخص

متلازمات خلل التنسج النقوي هي إصابات منسوخة للخلايا الجذعية المكونة للدم، تتميز بنشأة غير فعالة للدم وبتحولات متكررة نحو الإبيضاض الحاد. اجرينا دراسة استعادية حول 7 سنوات، من يناير 2001 إلى ديسمبر 2007، شملت مرضى كانوا مصابين بمتلازمات خلل التنسج النقوي شخّصت على الصيغة الدموية وعلى صيغة خلايا النقي. شملت الدراسة 40 مريضاً (29 رجلاً، 11 امرأة، نسبة الجنس 2.63) بمتوسط 62-16 سنة (23-85) كان لدى 19 مريضاً قلة الكريات المحيطية خاصة بسلالة واحدة، لدى 15 مريضاً قلة الكريات خاصة بسلالتين ولدى 5 مرضى قلة كريات شاملة. باستخدام التصنيف الفرنسي، الأمريكي، البريطاني، توزعت متلازمات خلل التنسج النقوي إلى 27% فقر دم حرون، 15% فقر دم حرون حديدي الارومات، 25% فقر دم حرون بافراط الارومات النقية، 8% فقر دم حرون بافراط الارومات النقية في تحول و 24% ابيضاض وحيدى نقوي مزمن. باستخدام معايير منظمة الصحة العالمية صار التوزيع 37% فقر دم حرون، 17% قلة الكريات الحرونة محسوبة بخلل التنسج شامل لكل السلالات 33% فقر دم حرون بافراط الارومات، 3% متلازمات خلل التنسج النقوي مقترنة بخبن الذراع القصير في الصبغي الخامس و 10% ابيضاض حاد. يناقش المؤلفون قيمة استخدام احد تصنيفي متلازمات خلل التنسج النقوي، فهم يسجلون صعوبات في تشخيصها لأن الحدود بين الكيانات المختلفة لا تزال غير واضحة لدى العديد من الممارسين. الحاجة الى تشخيص دقيق وكامل مطلوبة وذلك لتحسين تصنيف متلازمات خلل التنسج النقوي من اجل تقييمها، تشخيصها وتحديد العلاج المناسب لها.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Bogdanovic AD , trpinac DP, Jankovic GM, Bumbasirevic VZ, Obradovic M, Colovic MD.**
Incidence and role of Apoptosis in myelodysplastic syndorme : morphological and ultrastructural assesement.
Leukemia.1997 ;11/656–9
2. **Bouscary D, De Vos J ? Guesnu M.**
Fas/Apo–1(CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndormes.
Leukemia 1991 ; 11 :839–45
3. **Claessens YE, Park S ,Dubart–Kupperschmitt A .**
Rescue of early–stage myelodysplastic syndorme–deriving erythroid precursors by the ectopic expression of a dominant–negative form of FADD .
Blood 2005 ;105 :4035–42.Epub 2005 Jan 27.write to the Help Desk NCBI/NLM/NIH
Department of Health & Human services privacy statement /freedom of information
Act/disclaimer
4. **Gyan E, Frisan E, Beyne–Rauzy O.**
Spontaneous and fas–induced apoptosis of low–grade MDS erythroid precursors involves the endoplasmic reticulum.
Leukemia 2008 ; 10 :10.
5. **Fontenay M, Gyan E.**
Apoptotic pathways to death in myelodysplastic syndormes.
Haematologica. 2008 ; 93 :1288–92.
6. **Bauduer F,Ducout L, Dastugue N,Capdupuy C, Renoux M.**
Epidemiology of myelodysplastic syndormes in a french general hospital of the basque country. Leuk Res. 1998 ; 22 :205–8
7. **Maynadie M, Verret C, Moskovtchenko P.**
Epidemiological characteristics of myelodysplastic syndorme in a wall–defined French population.
Br J Cancer. 1996 ; 74 :288–90
8. **Aul C, Gattermann N, schneider W.**
Age–related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndormes .
Br J Haematol. 1992 ; 82 :358–67

9. **Aul C, Germing U, Gattermann N, Minning H,**
Increasing incidence of myelodysplastic syndromes : real or fictitious ?
Leuk Res. 1998 ; 22 :93–100
10. **Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E, Lear A.**
Smoldering acute leukemia.
N Engl J Med. 1963 ; 268 :812–5.
11. **Blair TR, Bayrd ED, Pease GL.**
Atypical leukemia.
Jama. 1966 ; 198 :139–42.
12. **Cohen JR, Creger WP, Greendberg PL, Schrier SL.**
Subacute myeloid leukemia : a clinical review.
Am J Med. 1979; 66:959–66.
13. **Bjorkman SE.**
Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases.
Blood. 1956; 11:250–9.
14. **Miescher PA, Farguet JJ.**
Chronic myelomonocytic leukemia in adults.
Semin Hematol. 1974;11:129–39.
15. **Dreyfus B. Preleukemic states. I.**
Definition and classification.II. Refractory anemia with an excess of myeloblasts in the bone marrow (smoldering acute leukemia).
Nouv Rev Fr Hematol Blood Cells. 1976;17:33–55.
16. **Zhang Y, Rowley JD.**
Chromatin structural elements and chromosomal translocations in leukemia.
DNA Repair (Amst). 2006 ; 5 :1282–91. Epub 2006 Aug 7.
17. **Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Roulston D, Philip P.**
Different genetic pathways in leukemogenesis for patients presenting with therapy-related myelodysplasia and therapy-related acute myeloid leukemia.
Blood. 1995 ; 86 :3542–52.

- 18. Mohamedali A, Gaken. Twine NA.**
Prevalence and prognostic significance of allelic imbalance by single-nucleotide polymorphism analysis in low-risk myelodysplastic syndromes.
Blood.2007 ; 110 :3365–73 Epub 2007 Jul 18.
- 19. Gondek LP, Tiu R, O’Keefe CL, Sekeres MA, Theil KS, Maciejewski JP.**
Chromosomal lesions and uniparental disomy detected by SNP arrays in MDS/MPD, and MDS-derived AML.
Blood.2008 ; 111 :1534–42.Epub 2007 Oct 22.
- 20. Perera FP.**
Environment and cancer: who are susceptible?
science.1997; 278:1068–73.
- 21. Fenaux P.**
Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes.
Int J Hematol.2001.73/429–37.
- 22. Crescenzi B, la Starza R, Romoli SI.**
Submicroscopic deletions in 5q-associated malignancies.
Haematologica.2004 ; 89 :28–5.
- 23. Castro PD, Liang JC, Nagarajan L.**
Deletions of chromosome 5q 13.3 and 17p loci cooperate in myeloid neoplasms.
Blood.2000; 95:2138–43.
- 24. Pellagatti A, Hellstorm–Lindberg E, Giagounidis A.**
Haploinsufficiency of RPS14 in 5q-syndrome is associated with deregulation of ribosomal– and translation–related genes.
Br J Haematol.2008 ;142 :57–64.Epub 2008 May 8.
- 25. Morgan GJ, Alvares CI.**
Benzene and the hemopoietic stem cell.
Chem Biol Interact.2005; 153–154:217–22.Epub 2005 Apr12.
- 26. Harada H, Harada Y, Tanaka H, Kimura A,**
Implications of somatic mutations in the AML1 gene in radiation-associated and therapy-related myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia.
Blood.2003 ; 101 :673–80.Epub 2002 Sep 5.

- 27. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B.**
p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies.
Blood.1994 ; 84 :3148-57.
- 28. Deguchi K, Gilliland DG.**
Cooperativity between mutations in tyrosine kinases and in hematopoietic transcription factors in AML.
Leukemia.2002 ; 16 :704-4.
- 29. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Desta F, Andersen MK.**
Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia.
Leukemia.2006 ; 20 :1943-9.Epub 2006 Sep 21.
- 30. Parker JE, Mufti GJ, Rasool F, Mijovic A, Devereux S, Pagliuca A.**
The role of apoptosis, proliferation, and the Bcl-2-related proteins in the myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia secondary to MDS.
Blood.2000; 96:3932-8.
- 31. Droin N, Cathelin S, Jacquelin A.**
A role for caspases in the differentiation of erythroid cells and macrophages.
Biochimie.2008 ;90 :416-22.Epub 2007 Sep 2.
- 32. Kochenderfer JN, Kobayashi S, Wieder ED, Su C, Molldrem JJ.**
Loss of T-lymphocyte clonal dominance in patients with myelodysplastic syndrome responsive to immunosuppression.
Blood.2002 ;100 :3639-45.Epub 2002 Jul 5.
- 33. Martinez-Jaramillo G, Flores-Figueroa E, Sanchez-valle E.**
Comparative analysis of the in vitro proliferation and expansion of hematopoietic progenitors from patients with aplastic anemia and myelodysplasia.
Leuk Res.2002 ;26 :955-63.
- 34. Kerbauy DB, Deeg HJ.**
Apoptosis and antiapoptotic mechanisms in the progression of myelodysplastic syndrome.
Exp Hematol.2007; 35:1739-46.

- 35. Stirewalt DL, Mhyre AJ, Marcondes M.**
Tumour necrosis factor-induced gene expression in human marrow stroma: clues to the pathophysiology of MDS?
Br J Haematol. 2008 ; 140 :444-53.Epub 2007 Dec 19.
- 36. Raza A, Mundle S, shetty V.**
Novel insights into the biology of myelodysplastic syndromes : excessive apoptosis and the role of cytokines.
Int J Hematol.1996 ;63 :265-78.
- 37. Kerbauy DM,Lesinkov V, Abbasi N, Seal S, Scott B, Deeg HJ.**
NF-KappaB and FLIP in arsenic trioxide (ATO)-induced apoptosis in myelodysplastic syndromes (MDSs).
Blood.2005; 106:3917-25. Epub 2005 Aug 16.
- 38. Braun T, Carvalho G, Coquelle A.**
NF-KappaB constitutes a potential therapeutic target in high-risk myelodysplastic syndrome.
Blood.2006; 107:1156-65.Epub 2005 Oct 13.
- 39. Fabre C, Carvalho G, Tasdemir E.**
NF-kappaB inhibition sensitizes to starvation-induced cell death in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia.
Oncoence.2007 ;26 :4071-83.Epub 2007 Jan 8.
- 40. Guzman ML, Neering SJ, Upchurch D.**
Nuclear factor-kappaB is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells.
Blood. 2001; 98:2301-7.
- 41. Molldem JJ, Capls M, Mavroudis D, Plante M, Young NS , Barrett AJ.**
Antihymocyte globulin for patients with myelodysplastic syndrome.
Br J Haematol. 1997 ; 99 :699-705.
- 42. Lim ZY, Killick S, Germing U.**
Low IPSS score and bone marrow hypocellularity in MDS patients predict hematological responses to antihymocyte globulin.
Leukemia. 2007; 1436-41. Epub 2007 May 17.

- 43. Tamburini J, Elie C, Park S.**
Effectiveness and tolerance of low to very low dose thalidomide in low-risk myelodysplastic syndromes.
Leuk Res 2008 ; 18 :18.
- 44. Ferquhar MJ, Bowen DT.**
Oxidative stress and the myelodysplastic syndromes.
Int J Hematol. 2003 ; 77 :342-50.
- 45. Rassool FV, Gaymes TJ, Omidvar N.**
Reactive oxygen species, DNA damage, and error-prone repair: a model for genomic instability with progression in myeloid leukemia?
Cancer Res. 2007 ; 67 :8762-71.
- 46. Davis RE, Greenberg PL.**
Bcl-2 expression by myeloid precursors in myelodysplastic syndromes: relation to disease progression.
Leuk Res. 1998; 22:767-77.
- 47. Jankowska AM, Gondek LP, Szpurka H, Nearman ZP, Tiu RV, Maciejewski JP.**
Base excision repair dysfunction in a subgroup of patients with myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2008; 22:551-8. Epub 2007 Dec 6.
- 48. Cortelezzi A, Cattaneo C, Sarina B.**
Efficacy of N-acetylcysteine and all-trans retinoic acid in restoring in vitro effective hemopoiesis in myelodysplastic syndromes.
Leuk Res. 2000 ; 24 :129-37.
- 49. Bowen D, Wang L, Frew M, Kerr R, Groves M.**
Antioxidant enzyme expression in myelodysplastic and acute myeloid Leukemia bone marrow: further evidence of a pathogenic role for oxidative stress?
Haematologica. 2003 ; 88 :1070-2.
- 50. Mihara K, Takihara Y, Kimura A.**
Genetic and epigenetic alterations in myelodysplastic syndrome.
Cytogenet Genome Res. 2007 ; 118 :297-303.

- 51. Esteller M.**
Profiling aberrant DNA methylation in hematologic neoplasms: a view from the tip of the iceberg.
Clin Immunol. 2003 ; 109 :80-8.
- 52. Itzykson R, Gardin C, Fenaux P,**
Meeting report: myelodysplastic syndromes at ASH 2007.
Leukemia.2008; 22:893-7 Epub 2008 Mar 6.
- 53. Levine AJ.**
P53, the cellular gatekeeper for growth and division.
cell. 1997; 88:323-31.
- 54. Kirsch DG, Kastan MB.**
Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis.
J Clin Oncol.1998 ; 16:3158-68.
- 55. Hollstein M, Sidransky D. Vogelstein B, Harris CC.**
p53 mutations in human cancers.
Science .1991 ; 253 :49-53.
- 56. Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC,**
Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis.
Cancer Res. 1994 ; 54 :4855-78.
- 57. Prokocimer M, Unger R, Rennert HS, Rotter V, Rennert G.**
Pooled analysis of p53 mutations in hematological malignancies.
Hum Mutat. 1998 ; 12 :4-18.
- 58. Fenaux P, Jonveaux P, Quiquandon I,**
P53 gene mutations in acute myeloid Leukemia with 17p monosomy.
Blood. 1991 ; 78 :1652-7.
- 59. Lai JL, Preudhomme C, Zandecki M.**
Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence of p53 mutations.
Leukemia.1995 ;9 :370-81

- 60. Fidler C, Watkins F, Bowen DT, Littlewood TJ, Wainscoat JS, Boulton J.**
NRAS, FLT3 and TP53 mutations in patients with myelodysplastic syndrome and a del (5q). Haematologica.2004 ; 89 :865–6.
- 61. Jonveaux P, Fenaux P, Quiquandon I.**
Mutations in the p53 gene in myelodysplastic syndromes.
Oncogene.1991 ; 6 :2243–7.
- 62. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J.**
Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis.
J Clin Oncol.2001 ; 19 :1405–13.
- 63. Feng Z, Hu W, Rajagopal G, Levine AJ.**
The tumor suppressor p53: cancer and aging.
Cell Cycle. 2008 ; 7 :842–7. Epub 2008 Jan 23.
- 64. Hirabayashi Y.**
p53-dependent gene profiling for reactive oxygen species after benzene inhalation: special reference to genes associated with cell regulation.
Chem Biol Interact .2005 ; 154 :165–70. Epub 2005 Apr 22.
- 65. Bujis A, Poddighe P, van Wijk R.**
A novel CBFA2 single-nucleotide mutation in familial platelet disorder with propensity to develop myeloid malignancies.
Blood. 2001 ; 98 :2856–8.
- 66. Powers MP, Nishino H, Luo Y .**
Polymorphisms in TGFbeta and TNFalpha are associated with the myelodysplastic syndrome phenotype.
Arch pathol Lab Med. 2007 ; 131 :1789–93.
- 67. Flores-Figueroa E, Gutierrez-Espindola G Montesinos JJ, Arana-Trejo RM, Mayani H,**
In vitro Characterization of hematopoietic microenvironment cells from patients with myelodysplastic syndrome.
Leuk Res.2002 ; 26 :677–86.

- 68. Gyulai Z, Balog A, Borbenyi Z, Mandi Y.**
Genetic polymorphisms in patients with myelodysplastic syndrome.
Acta Microbiol Immunol Hung. 2005 ;52 :453–75.
- 69. Wolfter A, Erkeland SJ, Bodner C.**
A functional single-nucleotide polymorphism of the G-CSF receptor gene predisposes individual to high-risk myelodysplastic syndrome.
Blood. 2005 ; 105 :3731–6. Epub 2005 Jan 11.
- 70. Leone G, Pagano L, Ben-yehuda D, Vaso MT.**
Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence.
Haematologica. 2007; 92:1389–98.
- 71. Aul C, Gattermann N, schneider W.**
Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes.
Br J Haematol. 1992 ; 82 :358–67.
- 72. Nand S, Godwin JE.**
Hypoplastic myelodysplastic syndrome.
Cancer 1988 ; 62 :958–964.
- 73. Lipschitz DA, Mitchell CO, Thompson C .**
The anemia of senescence.
American Journal of Hematology 1981 ; 11 :47–54
- 74. Fenaux P,Dreyfus F.**
Les syndromes myélodysplasiques.
Société française d'hématologie .John Libbey Eurotext.Paris :2000.
- 75. Hofmann WK,Ottmann OG,Ganser A,Hoelzer D .**
Myelodysplastic syndromes :clinical features.
Sem Hematol 1996 ;33 :177–85.
- 76. Greenberg PL.**
The smoldering myeloid leukemic states. Clinical and biologic features.
blood 1983 ;61 :1035–44.
- 77. Hamblin T.**
Clinical features of myelodysplastic syndromes.
Leuk Res 1992 ;16 :89–93.

- 78. Pautas E, Gaillard M, Chambon-Pautas C, Siguret V, Andreux JP, Gaussem P.**
Les syndromes myélodysplasiques. Diagnostic et prise en charge des patients de plus de 70 ans.
La Presse Médicale 1999 ;28(32) :1171–1178.
- 79. Kouides PA, Bennett JM.**
Morphology and classification of the myelodysplastic syndromes and their pathologic variants.
Sem Hematol 1996 ;33 :95–110.
- 80. Fenaux P.**
Dysmyelopoïse.
La revue du praticien 2002 ; 52 :2301–2308.
- 81. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT.**
Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.
Br J Haematol.1982 ; 51 :189–99.
- 82. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD.**
The World Health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.
Blood.2002 ; 100 :2292–302.
- 83. Catenacci DV, Schiller GJ.**
Myelodysplastic syndromes a comprehensive review.
Blood Rev.2005; 19:301–19.
- 84. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM.**
International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes.
Blood.1997 ; 89 :2079–88.
- 85. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A.**
Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes.
J Clin Oncol.2007 ;25 :3503–10.
- 86. Park S, Grabar S, Kelaidi C.**
Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndromes treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience.
Blood.2008; 111:574–82. Epub 2007 Oct 16.

- 87. Jadersten M, Malcovati L, Dybedal I.**
Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome .
J Clin Oncol.2008 ;26 :3607–13. Epub 2008Jun 16.
- 88. List A, Dewald G, Bennett J.**
Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion .
N Engl JMed 2006 ;355 :1456–65.
- 89. Larson RA.**
Myelodysplasia: when to treat and how.
Best pract Res Clin Haematol.2006; 19:293–300.
- 90. G–J.Mufti, J–R. Stevens, D–G. Oscier, T–J.Hamblin, D.Machin.**
Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance.
Br J Haematol. 1985 ; 59 : 425–33.
- 91. M. Pfeilstöcker, R. Reisner, T. Nösslinger .**
Cross-validation of prognostic scores in myelodysplastic syndromes on 386 patients from a single institution confirms importance of cytogenetics.
Br J Haematol. 1999 ; 106 : 455–63.
- 92. Mukiibi JM, Paul B.**
Myelodysplastic syndromes (MDS) in Central Africans.
Trop Geogr Med. 1994;46(1):17–9.
- 93. Nisse C.**
Facteurs étiologiques des syndromes myélodysplasiques.
Pathol Biol 1997 ; 45 :539–44.
- 94. Fenaux P.**
Myelodysplastic syndromes.
Hematol Cell Ther 1996 ; 38 :363–380.
- 95. Aul C, Gatterman N , Schneider W .**
Age-related incidence and other epidemiological aspects of myelodysplastic syndromes.
Br J Haematol 1992 ; 82 :358–367.

- 96. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG.**
Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis.
Br J Cancer 1987 ; 55 :1979–90.
- 97. Boice JD ,Blettner M,Kleinerman RA ,Stowall M ,Moloney WC ,Engholm G, et all.**
Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix .
J Natl Cancer Inst 1987 ; 79 :1295–1311.
- 98. Girardel JM.**
Editorial. Option /bio 1998 Supplément au numéro 206 :1–35
Editions scientifiques et médicales Elsevier.
- 99. Tilly –Gentric A, Malo JP, Marion V.**
Primary myelodysplasia : management and outcome at 3 years in 45 patients âge 65 and older.
JAGS 2001 ; 49 :1358–1360.
- 100. Renou PH.**
Hématologie du sujet âgé : où sont les progrès ?
Au XLII e Congrès de la société nationale française de médecine interne. Aix en Provence–8–10 juin 2000.La presse médicale 2000 ; 29(27) :1517–1519.
- 101. Vallepsi T,Torrabadella M ,Julia A ,Irriguible D,Jaen A,Acebedo G,Triginer J.**
Myelodysplastic syndrome :a study of 101 cases according to the FAB classification.
British Journal of Haematology 1985 ;61 :83–92.
- 102. Hussain I.Saba.**
Myelodysplastic syndromes in the elderly.
Special Report. Cancer control 2001 ; 8(1) :79–102.
- 103. Nigam S ,Rani S,Singh T,Gupta S,Rkheja D,Gaiha M.**
Clinical,haematological and histomorphological profile of myelodysplastic syndrome.
JAPI 2001 ;49 :430–434. Original article.
- 104. Rothstein Gerald .**
Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly.
JAGS 2003 ; 51(Suppl) S22–S26.
- 105. Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG ,Hamblin TJ,Machin D .**

- Myelodysplastic syndromes : a scoring system with prognostic significance .
Br J Haematol 1985 ; 59 :425-433.
- 106. Khalifa M ,Laatiri MA, Chehata Sami, Rhaiem K ,Gharbi O, Amama W, Ennabli S.**
Syndromes myélodysplasiques primitives de l'adulte, A propos de 36 cas.
La Tunisie médicale 2003 ;81(4) :226-229.
- 107. Sperr WR, Wimazal F , Kundi M, Fonatsch C,Thalhammer-Scherrer R, Schernthaner GH, et all.**
Survival analysis and AML developement in patients with de novo myelodysplastic syndromes :comparison of six different prognostic scoring systems.
Ann Hematol 2001 ;80 :272-277.
- 108. Mansouri A, Lipschitz DA.**
Myelodysplastic syndromes in the elderly.
JAGS 1992 ;40 :386-964.
- 109. Bornand-Rousselot A, Magnier G.**
Les Anémies du sujet âgé.
Ann Biol Clin 1997 ; 55 :386-391.
- 110. David Lipschitz .**
Medical and functional consequences of anemia in the elderly.
JAGS 2003 ; 51(Suppl) :S18-S13.
- 111. Saint-Jean O, Berigaud S,Bouchon JP.**
Polypathologie et co-morbidité : un mode dynamique de description de la morbidité chez les sujets âgés.
Ann Med Interne 1991 ; 142(8) :563-569.
- 112. Wattel E, Hecquet B,Grahek D,Hebbar M,Morel P,Lai JL,Bauters F,Fenaux P.**
- 113. Long term survivors in myelodysplastic syndromes :**
A report on 63 cases and comparison with short and intermediate survivors .
Leukemia Research 1993 ;17(9) :733-739.

114. Hallström-Lindberg E .

A validation decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin+ granulocyte colony-stimulating factor : significant effects on quality of life. British Journal of Haematology 2003 ; 120 :1037-1046.

115. Robinson Bruce .

Cost of anemia in the elderly.
JAGS 2003.51(Suppl) :S14-S17.

116. Jansen AJG, Essink-Bot ML, Beckers EAM, Hop WCJ, Schipperus MR , van Rhenen DJ.

Quality of life measurement in patients with transfusion-dependant myelodysplastic syndromes.
British Journal of Haematology 2003 ;121 :270-274.

117. Lau LG, Chng WJ,Liu TC,Tan LK ,Ong KH,Mow BMF,Kueh YK.

Clinico-pathological analysis of myelodysplastic syndromes according to French-american-british classification and international prognostic scoring system.
Annals Academy of Medecine 2004 ;33(5) :589-595.Original article.



أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْلٍ وَسَعِي فِي اسْتِنْفَازِهَا مِنْ
الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْلٍ رِعَايَتِي الطَّبِيعَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ
وَالْعَدُوِّ.

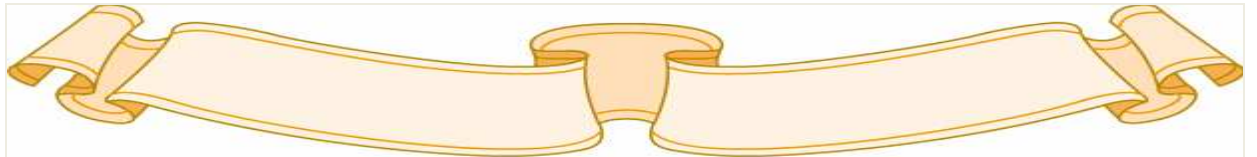
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيعَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 117

سنة 2012

متلازمات خلل التنسج النقوي بصدد 40 حالة و مراجعة الأدبيات

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2012

من طرف

السيد هشام الحنصالي

المزدادة في 08 يناير 1980 بكرول

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

تشخيص, تصنيف منظمة الصحة العالمية , تصنيف فرنسي. أمريكي. بريطاني, متلازمة خلل التنسج. النقوي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ل. مهمال

أستاذ في علم أمراض الدم

السيد م. شكور

أستاذ مبرز في علم أمراض الدم

السيد ر. مونتج

أستاذ مبرز صيدلي بيولوجي

السيدة س. شلاق

أستاذة مبرزة صيدلية

السيد ب. بوعتي

أستاذ مبرز في جراحة الأنف والأذن والحنجرة

السيدة ل. أرسلان

أستاذة مبرزة في علم البكتيريا والفيروسات