



HAL
open science

Manifestations auto-immunes associées aux syndromes myélodysplasiques : description d'une cohorte régionale et revue de la littérature

Julie Segulier

► **To cite this version:**

Julie Segulier. Manifestations auto-immunes associées aux syndromes myélodysplasiques : description d'une cohorte régionale et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01792646

HAL Id: dumas-01792646

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01792646>

Submitted on 15 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Manifestations auto-immunes associées aux syndromes
myélodysplasiques : description d'une cohorte régionale et revue de la
littérature.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 3 Octobre 2017

Par Madame Julie SEGUIER

Née le 23 août 1988 à Marseille (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Président
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Directeur
Monsieur le Professeur BLAISE Didier	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) GELSI-BOYER Véronique	Assesseur

**Manifestations auto-immunes associées aux syndromes
myélodysplasiques : description d'une cohorte régionale et revue de la
littérature.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 3 Octobre 2017

Par Madame Julie SEGUIER

Née le 23 août 1988 à Marseille (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	Président
Monsieur le Professeur SCHLEINITZ Nicolas	Directeur
Monsieur le Professeur BLAISE Didier	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) GELSI-BOYER Véronique	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

EBBO Mikael (MCU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

M le Professeur Jean-Robert HARLE,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces années d'internat et pour votre bienveillance.

Merci de la confiance que vous m'accordez en me permettant de travailler dans votre service afin de poursuivre ma formation en médecine interne.

M le Professeur Nicolas SCHLEINITZ,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail de thèse.

Merci pour votre engagement et votre soutien pendant la préparation de ce travail.

Merci pour votre enseignement permanent lors des semestres passés à vos côtés.

J'ai hâte de commencer à travailler dans votre service.

M le Professeur Didier BLAISE,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'apporter votre expertise à ce jury de thèse.

J'espère avoir la chance de collaborer de nouveau avec vous et votre équipe.

M le Professeur Norbert VEY,

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

J'espère avoir le plaisir de travailler avec vous dans l'avenir.

Mme le Docteur Véronique GELSI-BOYER,

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.

Merci pour votre aide précieuse, votre disponibilité et votre gentillesse.

A mon papa, tu me manques chaque jour. J'espère que tu es fier de moi de là-haut.

A la meilleure maman au monde : la mienne.

A ma famille, merci pour votre présence et votre soutien constant.

A Floflo, pour nos folles aventures aux 4 coins du monde et toutes nos bonnes résolutions.

A Magali, toujours là plus de 20 ans plus tard, qui a suivi de loin toutes mes péripéties depuis la P1. A Aurélie, coach de toujours, et sa famille.

A Laure (et évidemment Guillaume, Nao et Alyssia), Franck (Roxanne et Léo), Antho, (Sophie) et Sandra, la bande du lycée, toujours présente.

A ces 11 années d'études remplies de belles rencontres :

- L'externat :

Johana et Cécile, les meilleures amies du monde, en mieux,

Agnès et John, les plus beaux mariés de l'année,

Gilles Martin, pour l'amour du karaoké et des paillettes,

Moog (et Coline) et Sofia, les sous-colles-moi-tout-là-dedans,

Aurélia, Blandine, Fiona, Marion et Sabrina pour Radio-Potin,

Adela, Antoine, Aurélie, Boust, Carole, Elise, Faustine, Greg, Guillaume, Guillaume, Guizmo, Henri, Julien, Julien, Kali, Léa, Manon, Manu, Marc, Marie, Marion, Pauline, Philippe, Pierre, Rémi, Simon, Tanguy, Thomas et Tom. J'espère n'avoir oublié personne ...

L'axe du Soleil, Cécile, les copainings de Crit, PCP, ferium et autres réjouissances.

Claire et Maxime, partis beaucoup trop tôt.

- L'internat :

Benoit, pour tout. Pour toujours.

Alex, la plus belle personne que je connaisse, mon petit prince, mon gros chat.

Aurore, Mael et Vanessa, les moldus tellement sympas.

Anne, Raph, Jeanne, Fusion.

Mahmoud : Jambon, rideau, fromage, double vitrage.

- 1^{er} semestre : Jacques Serratrice pour ses encouragements constants, PJW, Laure, Nicoletta, Anna, les burgers maisons APHM au pain sans sel, les contre-visites du dimanche soir.

Les congrès et congressistes de la SNFMI, Olivier, Thibault, les cours (et soirées) à Paris, l'Association des Jeunes Internistes Marseillais *AJIM*, Marie, Sophie.

- 2^{ème} semestre : Mister Ebbo, ses tours du monde et ses vidéos sur internet. MPDC, qui me ferait presque aimer la dermatologie. Denis, j'espère que la vie espagnole t'épanouit.

- 3^{ème} semestre : Daniel Lafitte, Claude Villard, toutes les personnes du labo de protéomique pour leur aide et leur disponibilité (Rima ++ et Julie). Arnaud et Marie, les géniaux compagnons de master 2.

- 4^{ème} semestre : Le Pr. Carli et son équipe, la rigueur militaire et le couvre-feu de 22 heures, le bar de la Gare avec Pauline et la Chouffe de printemps.

- 5^{ème} semestre : La RUM <3 <3 <3, ses chefs (dont Fouad et Lucas), ses infirmières (dont Laura et Marie), le 60, l'axe rouge, l'héliport, Caro, Cécile, Radj, Victor, Vincent, Romain. Les ETO de 2 heures du mat.

- 6^{ème} semestre : La team néphro 1 <3 <3 <3 : Guilhem, Romain, BG, Noé, vous êtes géniaux. Les samedis matins, les appels de greffe, l'ANF.

Le reste de la famille : Bobot, Clémence, Fatou, Florence, Guillaume, Lucien, Manon, Raph.

- 7^{ème} semestre : La réa HE <3 <3 <3 : Anne, Benji, Guillemette, Jean-Marie, Jérôme, Laurence, Matthias, Réti, Thomas, les trachéotomies, les ECMO, le 3030, les infirmiers, les tenues roses, les soirées.

Le DESC de réa med ++ (dont les internistes Julien et Radj).

- 8^{ème} semestre : La Tchimone, le tableau de garde du BMT. Emmanuelle, Estelle Faten, Joanna, Laure, Lionel, Marion, l'HDJ. Dalia, Floriane, Mathieu, Raph, Victoria.

- 9^{ème} semestre : La greffe <3 <3 <3 : Angela, Julie, Raynier, Samia, Thomas, Valerio, les secrétaires, la cadre, les infirmières. Les après-midi myélo, mes greffés.

- 10^{ème} semestre : Alexandra (toujours là <3), Etienne (cuir moustache), Julie (co-stress de thèse), Philippe (feu son doigt). Angèle, Anne, Béré, Kardiata, Marion, les AS dont je ne sais pas écrire les prénoms. L'équipe médicale. L'internat de la Conception : les yaourts à la cerise, les dessert forme ou plaisir, le gâteau basque. L'HDJ et ses infirmières ++, les internes d'hémato, les PL en ORL, les gardes reposantes, la prise anti-moustique.

Aux patients, sans qui on ne serait rien. A votre courage et vos sourires. A vos maladies tellement intéressantes. Pas un jour grâce à vous je ne regrette d'avoir choisi ce métier, jamais je n'ai l'impression de me lever pour aller travailler.

Sommaire

I.	Introduction	02
	a. Définition des syndromes myélodysplasiques	04
	b. Classification des SMD	06
	c. Scores pronostiques des SMD	09
	d. Principes thérapeutiques des SMD	13
	e. Hypothèses physiopathologiques de l'association entre SMD et MAI	15
	f. Manifestations auto-immunes fréquemment associées aux SMD	17
	g. Objectifs de l'étude	23
II.	Matériel et Méthodes	24
	a. Sélection et caractéristiques des patients	24
	b. Sélection des contrôles	26
	c. Analyse statistique	26
III.	Résultats	27
	a. Caractéristiques clinico-biologiques	27
	b. Lignes thérapeutiques	33
	c. Facteurs pronostiques de survie	35
	d. Analyses de survie	36
	e. Revue de la littérature	41
IV.	Discussion	49
V.	Conclusion	53
VI.	Bibliographie	54

Introduction

On trouve dans la littérature un nombre croissant de cas faisant état de manifestations auto-immunes (MAI) associées à des syndromes myélodysplasiques (SMD).

Les premières descriptions semblent remonter aux années 1970 [1]. Depuis, les données fournies par la littérature montrent une fréquence de cette association variant de 10 à 28% [2].

Une large étude épidémiologique américaine sur 13 486 hémopathies myéloïdes et 160 086 témoins publiée en 2009 a mis en évidence une augmentation du risque de SMD (OR : 1.5) et de LAM (OR : 1.29) chez les patients atteints de MAI. Les SMD étaient associés à la péri-artérite noueuse (OR : 4.31), aux anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI) (OR : 4.12), à la maladie de Biermer (OR : 2.38), au lupus érythémateux disséminé (LED) (OR : 1.82), au syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) (OR : 1.78), à la polyarthrite rhumatoïde (OR : 1.52) et à la pseudo-polyarthrite rhizomélique (PPR) (OR : 1.47). Les liens évoqués par les auteurs étaient les traitements immunosuppresseurs et une prédisposition génétique commune [3].

D'autres études ont confirmé ce risque plus important de développer un SMD lors de la présence d'une MAI, avec un OR entre 1.5 et 3.5 [3-5]. Une évolution de la MAI depuis plus de 10 ans semble augmenter le risque de SMD avec un OR de 2.1 à 3.5 [5].

Les patients atteints de SMD ont également un risque de présenter des manifestations auto-immunes 4 à 5 fois plus élevé que les témoins [2].

La recherche systématique d'un SMD chez tout patient présentant une cytopénie, en particulier chez les patients présentant une MAI, et à l'inverse la recherche d'une MAI par des examens cliniques et biologiques à tout patient chez qui le diagnostic de SMD était retenu a permis à Bouali et al. de mettre en évidence jusqu'à 50% d'association [6].

L'hypothèse auto-immune est soulignée par la réponse de certains SMD aux traitements immunosuppresseurs.

Okamoto et al. [7] ont retrouvé chez 63% des patients avec un SMD au moins 1 anomalie biologique immunologique (positivité des anticorps anti-nucléaires, des anti-DNA ou anti-ECT, du facteur rhumatoïde).

Les liens physiopathologiques restent cependant mal compris, et l'impact de cette association sur l'évolution de chacune des deux maladies et sur la survie reste controversé.

Définition des syndromes myélodysplasiques

Les SMD sont des affections clonales des cellules souches pluripotentes ou myéloïdes. Ils sont caractérisés par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. L'apoptose excessive des précurseurs médullaires aboutit à une faible production de cellules matures et donc à des cytopénies périphériques. Des anomalies de l'immunité favorisent vraisemblablement l'éclosion de la maladie dans certaines situations.

Les SMD prédominent chez le sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est de 4 à 5 pour 100 000 personnes et par an [8].

Sont obligatoires pour le diagnostic (recommandations de grade A) selon le guide de juste prescription de la Haute Autorité de Santé (HAS) des SMD et des SMD/P : hémogramme, myélogramme avec étude morphologique et quantification des dysplasies, coloration de Perls (moelle), examen cytogénétique, classification selon l'OMS 2016.

On distingue les SMD primitifs et secondaires en fonction de l'histoire clinique et de la notion d'exposition à des agents toxiques.

- Les SMD primitifs surviennent en l'absence d'antécédent connu ou d'exposition évidente à des agents toxiques. Les anomalies cytogénétiques sont présentes au moment du diagnostic dans moins de 50 % des cas, et la cytopénie peut pendant longtemps ne concerner qu'une ou deux lignées.
- Les SMD secondaires (15-20% des cas) sont des complications possibles des chimiothérapies, en particulier les agents alkylants, et/ou d'une exposition au benzène, à d'autres hydrocarbures aromatiques, à des herbicides, des pesticides, ou des radiations ionisantes. Il s'agit le plus souvent de formes avec atteinte de plusieurs lignées. Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans plus de 80 % des cas au diagnostic.

Sur le plan moléculaire, une cellule souche (CS) hématopoïétique devient anormale (CS-SMD) par mutation de l'un des gènes de l'épissage de l'ARN ou de la méthylation de l'ADN. On parle de « mutations fondatrices ». Cette CS-SMD possède un léger avantage de croissance et de survie, lui permettant progressivement une amplification

quantitative avec différenciation : une population myéloïde clonale apparaît, qui remplace progressivement la population myéloïde normale. Secondairement, une CS-SMD acquiert au moins une mutation portant sur le ou les gènes suivants : modificateurs de la chromatine, facteurs de transcription, transduction du signal, cohésine, P53. Parfois, il s'agit d'une anomalie chromosomique. Ce sous-clone a un avantage de croissance plus important que celui dérivant de la CS-SMD et devient progressivement majoritaire. Au sein du clone ou du sous-clone, une cellule perd sa capacité de différenciation mais conserve sa capacité de prolifération (par mutation) : un excès progressif de blastes apparaît. Une blastose médullaire supérieure à 20 % définit la leucémie aigüe myéloïde.

Les SMD constituent les plus fréquents des états pré-leucémiques chez l'adulte.

Les différents stades d'évolution sont définis dans la classification OMS 2016.

Classification des SMD

La classification historique franco-américano-britannique (FAB) en 1976 puis 1982 a subdivisé les SMD en cinq catégories distinctes, en se basant sur des critères morphologiques [9].

En 2001, l'OMS a proposé une nouvelle classification des pathologies hématologiques [10], révisée en 2008 [11] puis 2016 [12].

Le développement de nouveaux traitements incite à élaborer des classifications de plus en plus performantes. Celles-ci doivent permettre d'identifier des groupes de patients homogènes dans leur évolution clinique, non seulement en termes de survie ou de transformation en leucémie aiguë myéloïde, mais aussi en termes de réponse aux traitements et de qualité de vie.

Cela a conduit l'OMS à affiner les critères de la précédente classification, en intégrant aux données classiques de la morphologie microscopique des données de cytogénétique et de biologie moléculaire.

Cette classification OMS 2016, détaillée dans le tableau ci-dessous, met en avant 3 critères majeurs :

- 1) Le nombre de lignées dysplasiques (1,2 ou 3),
- 2) Le pourcentage de sidéroblastes en couronne : significatif si supérieur ou égal à 15% (ou supérieur ou égal à 5% si mutation SF3B1 présente),
- 3) Le pourcentage de blastes médullaires.

SMD avec dysplasie unilignée (SMD-SLD)	
Sang : <ul style="list-style-type: none"> • 1 ou 2 cytopénies • Blastés < 1%, sans corps d'Auer • Monocytes < 1 G/l 	Moelle : <ul style="list-style-type: none"> • 1 lignée myéloïde dysplasique • Blastés < 5%, sans corps d'Auer • Sidéroblastés en couronne < 15% des précurseurs érythroïdes*
SMD avec dysplasie multilignées (SMD-MLD)	
Sang : <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 3 cytopénies • Blastés < 1%, sans corps d'Auer • Monocytes < 1 G/l 	Moelle : <ul style="list-style-type: none"> • 2 ou 3 lignées myéloïdes dysplasiques • Blastés < 5%, sans corps d'Auer • Sidéroblastés en couronne < 15% des précurseurs érythroïdes*
SMD avec sidéroblastés en couronne (SMD-RS)	
a. SMD-RS avec dysplasie unilignée (SMD-RS-SLD) : idem SMD-SLD avec sidéroblastés en couronne \geq 15% des précurseurs érythroïdes*	
b. SMD-RS avec dysplasie multilignées (SMD-RS-MLD) : idem SMD-MLD avec sidéroblastés en couronne \geq 15% des précurseurs érythroïdes*	
SMD avec excès de blastés (SMD-EB)	
Sang : <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 3 cytopénies • Blastés : <ul style="list-style-type: none"> • 2-4%, sans corps d'Auer \rightarrow SMD-EB1 • 5-19% ou corps d'Auer \rightarrow SMD-EB2 • Monocytes < 1 G/l 	Moelle : <ul style="list-style-type: none"> • 0 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques • Blastés : <ul style="list-style-type: none"> • 5-9%, sans corps d'Auer \rightarrow SMD-EB1 • 10-19% ou corps d'Auer \rightarrow SMD-EB2 • Quel que soit le % de sidéroblastés en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastés-2 (AREB-2)	
Sang : <ul style="list-style-type: none"> • 1 ou 2 cytopénies • Blastés < 1%, sans corps d'Auer • Monocytes < 1 G/l 	Moelle : <ul style="list-style-type: none"> • 1 à 3 lignées myéloïdes dysplasiques • Blastés < 5%, sans corps d'Auer • Quel que soit le % de sidéroblastés en couronne • Cytogénétique : del(5q) isolée ou associée à 1 seule anomalie additionnelle, sauf monosomie 7/del(7q)
SMD inclassable (SMD-U)	
Autres situations	

* Seuil de sidéroblastés en couronne réduit à 5% si présence d'une mutation de SF3B1.

Cette classification permet de différencier des groupes de patients en fonction de leur survie globale et survie sans LAM.

Catégorie OMS	Survie médiane (mois)	Transformation en LAM (%)
SMD-RS	72	2
SMD-SLD	66	6
SMD-MLD	33	11
SMD-EB1	18	25
SMD-EB2	10	33

La leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC), précédemment classée parmi les SMD, appartiennent désormais au groupe des syndromes frontières myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD/P).

On distingue 3 types :

- Type 0 : < 2% de blastes dans le sang et < 5% de blastes dans la moelle osseuse,
- Type 1 : entre 2 et 5% de blastes dans le sang et entre 5 et 10% de blastes dans la moelle osseuse,
- Type 2 : entre 5 et 19% de blastes dans le sang et entre 10 et 19% de blastes dans la moelle osseuse.

Sont également présents dans ce groupe :

- La leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL1 négative,
- La leucémie myélo-monocytaire chronique juvénile,
- Le syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (SMD/P-RS-T),
- Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs inclassables.

Scores pronostiques des SMD

L'évolution du SMD se fait vers une aggravation progressive des cytopénies et dans 30 à 40 % des cas vers une LAM.

Un score pronostique international (IPSS, *International Prognostic Scoring System*) proposé en 1997 a été établi en fonction de l'hémogramme, du taux de blastes et des anomalies cytogénétiques [13].

	0	0,5	1	1,5	2
Pourcentage de blastes médullaires	<5	05-10	-	11-20	21-30
Caryotype	Favorable : normal, perte isolée de l'Y, délétion 5q ou 20q isolée	Intermédiaire : autres anomalies	Défavorable : complexe (3 anomalies ou plus), anomalies du chromosome 7		
Cytopénies*	0 ou 1	2 ou 3			

*Cytopénies définies par : polynucléaires neutrophiles < 1800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³, hémoglobine <10 g/dl.

Les SMD sont classés en fonction de leur gravité en bas risque (groupes dits de faible risque et intermédiaire-1) et SMD de haut risque (groupes dits intermédiaire-2 et de haut risque) :

Faible risque (Low) :	score = 0
Risque intermédiaire 1 (INT-1) :	score de 0.5 à 1
Risque intermédiaire 2 (INT-2) :	score de 1.5 à 2
Haut risque (High) :	score \geq à 2.5

Ce score a été révisé en 2012 (score IPSS-R) [14], attribuant un rôle plus important à la profondeur des cytopénies et aux anomalies cytogénétiques.

Le classement des anomalies cytogénétiques selon le score IPSS-R est le suivant :

	Proportion de patients (%)	Caryotype	Survie médiane (années)	Délai jusqu'à 25% de LAM (années)
Très favorable	4 %	-Y, del (11q)	5,4	NA
Favorable	72 %	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	9,7
Intermédiaire	13 %	Del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double	2,7	2,5
Défavorable	4 %	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q) ; complexe avec 3 anomalies	1,5	1,7
Très défavorable	7 %	Complexe > 3 anomalies	0,7	0,7

NA : non atteint

Le score IPSS-R est détaillé dans le tableau ci-dessous :

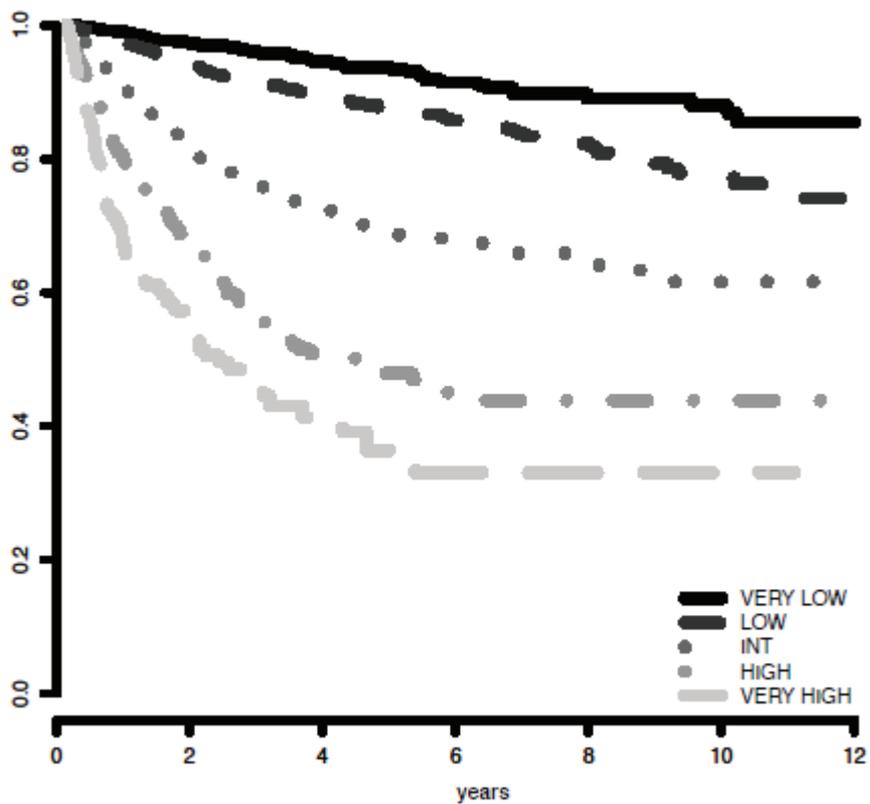
Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Cytogénétique	Très favorable		Favorable		Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes médullaires	≤ 2 %		> 2 < 5 %	5-10 %	5-10%	> 10 %	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8 < 10	< 8			
Plaquettes (G/L)	≥ 100	50 < 100	< 50				
Neutrophiles (G/L)	≥ 0,8	< 0.8					

Il permet de distinguer 5 catégories pronostiques :

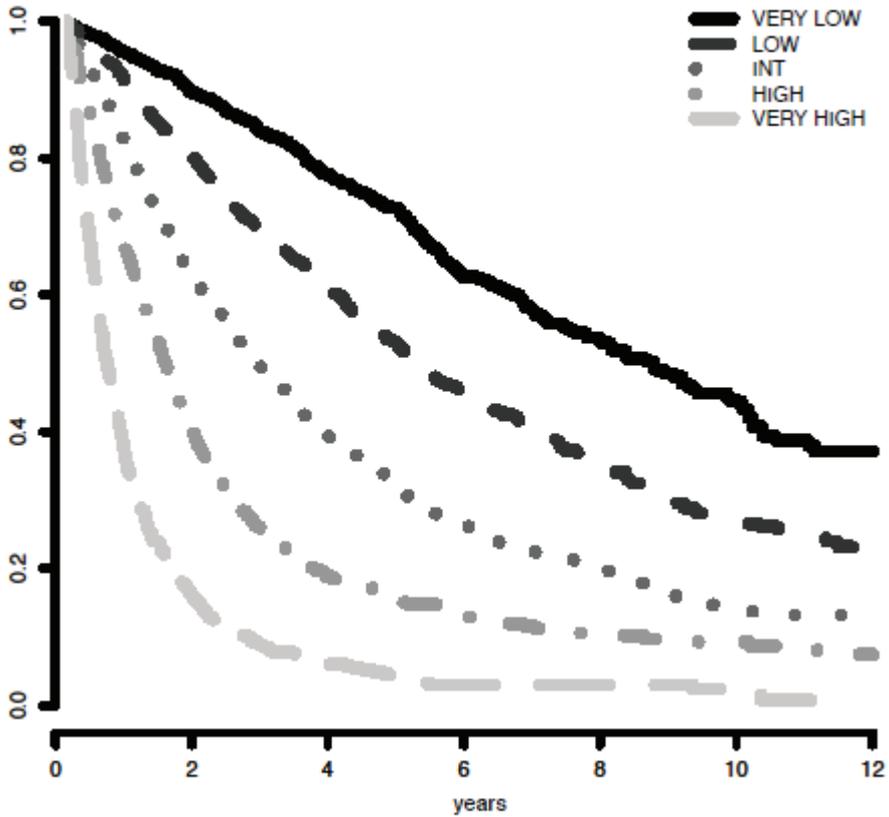
GROUPE	SCORE
Très faible	≤1.5
Faible	>1.5-3
Intermédiaire	>3-4.5
Elevé	>4.5-6
Très élevé	> 6

A noter qu'environ 1/4 des patients d'IPSS faible ou intermédiaire-1 se classent avec le score IPSS-R avec un risque plus élevé.

Le risque d'évolution en LAM en fonction du groupe IPSS-R est représenté ci-dessous :



La survie globale en fonction du groupe IPSS-R est la suivante :



Ces scores pronostiques vont permettre d'orienter la décision thérapeutique.

Principes thérapeutiques des SMD

Les options thérapeutiques dépendent de facteurs :

- cliniques (âge, état général, co-morbidités),
- hématologiques (cytologie sanguine et médullaire),
- cytogénétiques.

Les scores pronostiques détaillés précédemment permettent de séparer 2 groupes de patients :

- Patients de faible risque : l'objectif thérapeutique est l'amélioration de la qualité de vie, en corrigeant les cytopénies et en évitant les infections :
 - o Erythropoïétine (EPO) recombinante (dont l'efficacité est limitée dans le temps),
 - o Transfusions de culots globulaires et plaquettes (avec si besoin traitement chélateur du fer),
 - o Lénalidomide dans les syndromes avec délétion 5q isolée,
 - o Facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF, *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*),
 - o Analogues de la thrombopoïétine,
 - o Sérum anti-lymphocytaire et ciclosporine chez les sujets jeunes.
- Patients de haut risque : l'objectif thérapeutique est de retarder l'évolution de la maladie, par des traitements plus agressifs :
 - o Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques,
 - o Chimiothérapie.

La greffe allogénique est actuellement le seul traitement curatif, réservé aux patients de haut risque, de moins de 65-70 ans, ayant un donneur géno, phéno voire haplo-identique.

Dans les formes à haut risque quand l'allogreffe n'est pas possible, la chimiothérapie intensive seule (aracytine), efficace seulement en l'absence de caryotype défavorable, peut être proposée aux sujets relativement jeunes tandis qu'un agent hypométhylant, l'azacitidine, actif quel que soit le caryotype et pouvant être administré à des patients plus âgés, prolonge la survie [8].

Les critères de rémission complète sont les suivants [15] :

- Hémogramme : hémoglobine > 11 g/dL, PNN \geq 1 G/L, plaquettes \geq 100 G/L, sans blastose sanguine.
- Myélogramme : blastes et myéloblastes inférieurs à 5% (de toutes les cellules si moins de 50% d'érythroblastes, ou inférieurs à 5% des cellules non érythroïdes si plus de 50% d'érythroblastes), maturation normale de toutes les lignées sans signe de dysplasie.

Il existe également des critères de rémission partielle, de stabilité et de progression, ainsi que des critères de réponse érythrocytaire/plaquettaire/granulocytaire, de réponse cytogénétique et d'amélioration de la qualité de vie.

Hypothèses physiopathologiques de l'association entre SMD et MAI

Peu de travaux ayant exploré cette association, les données physiopathologiques restent incomplètes.

De nombreux mécanismes semblent intriqués, notamment par la sécrétion inappropriée de cytokines inflammatoires. La dérégulation immunitaire locale au niveau médullaire entraînerait des MAI par passage systémique.

- 1) Il a été démontré une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires au cours des SMD dans le micro-environnement médullaire, avec une augmentation de la production d'interleukine-6 (IL-6) et de TNF-alpha (*Tumor Necrosis Factor-alpha*) à partir des fibroblastes et des macrophages [16].
- 2) L'expression de néo-antigènes, notamment WT1 (*Wilms Tumor 1*), par les cellules tumorales va stimuler la prolifération et l'activation de cellules T CD8+ cytotoxiques, qui sécrètent également du TNF-alpha ou de l'interferon-gamma [17].
- 3) Le TNF-alpha et l'interferon-gamma augmentent l'expression du récepteur de mort Fas à la surface des cellules immatures CD34+ des patients SMD et induisent par ce mécanisme leur destruction immunologique par apoptose [18,19]. In vitro, les anti-TNF-alpha et les IMid (thalidomide, lénalidomide) inhibent cette apoptose; in vitro, l'efficacité est variable [20].
- 4) Le TGF-beta (*Transforming Growth Factor Beta*) élimine les précurseurs hématopoïétiques par des mécanismes autocrines, stimulant la libération des cytokines telles que l'IL-6, l'IL-32, l'interferon-gamma et le TNF-alpha dans les cellules stromales de la moelle osseuse [21].
- 5) Il a été mis en évidence chez les patients ayant un SMD avec MAI un taux plus élevé d'interferon-regulatory-factor-1 (*IRF-1*) qui est un médiateur de la voie de signalisation de l'interferon de type 1 [22].

- 6) Les lymphocytes T régulateurs sont également impliqués [23], avec un rôle différent en fonction du niveau de risque du SMD :
- Dans les SMD de bas risque, les lymphocytes T régulateurs sont défectueux et incapables d'inhiber la réponse auto-immune dirigée contre les cellules clonales. Un déséquilibre entre cellules TH17 et cellules T régulatrices a été décrit dans les SMD de bas risque et participe à l'activation de la réponse inflammatoire via une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-7, l'IL-12 et l'IFN-gamma. Les cellules TH17, connues pour promouvoir une réponse inflammatoire dans certaines maladies auto-immunes, pourraient expliquer l'émergence de certaines manifestations inflammatoires dans les SMD [24, 25].
 - Dans les SMD de haut risque, l'augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs fonctionnels va inhiber la réaction auto-immune contre les cellules clonales, favorisant la progression du SMD en LAM [26].
- 7) Les lymphocytes T gamma-delta sont impliqués dans les réponses immunitaires anti-tuberculeuse et anti-tumorale, ils régulent également la réponse T cytotoxique. Leur nombre et leur fonction sont diminués chez les patients porteur d'un SMD, de manière plus importante quand celui-ci est associée à une MAI [27].
- 8) Au cours des LMMC, la prolifération monocyttaire est responsable d'une augmentation de sécrétion de TNF-alpha et d'IL-6, à l'origine d'une prolifération polyclonale des lymphocytes B, de la sécrétion d'auto-anticorps et d'une présentation antigénique anormale par les macrophages entraînant une réponse immunitaire anormale.

Manifestations auto-immunes fréquemment associées aux SMD

1) Vascularites

Les vascularites sont des maladies systémiques d'évolution chronique, par poussées.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de pathologies dont le point commun est l'inflammation des vaisseaux. Les conséquences de cette inflammation sont la formation de micro-thrombi sur les petits vaisseaux entraînant des phénomènes ischémiques dans les territoires correspondants, la formation de sténoses sur le réseau artériel et la formation de micro-anévrysmes avec un risque hémorragique en cas de rupture.

La classification la plus utilisée des vascularites repose sur la taille des vaisseaux atteints (gros, moyen ou petit calibre) : classification de Chapel Hill révisée [28].

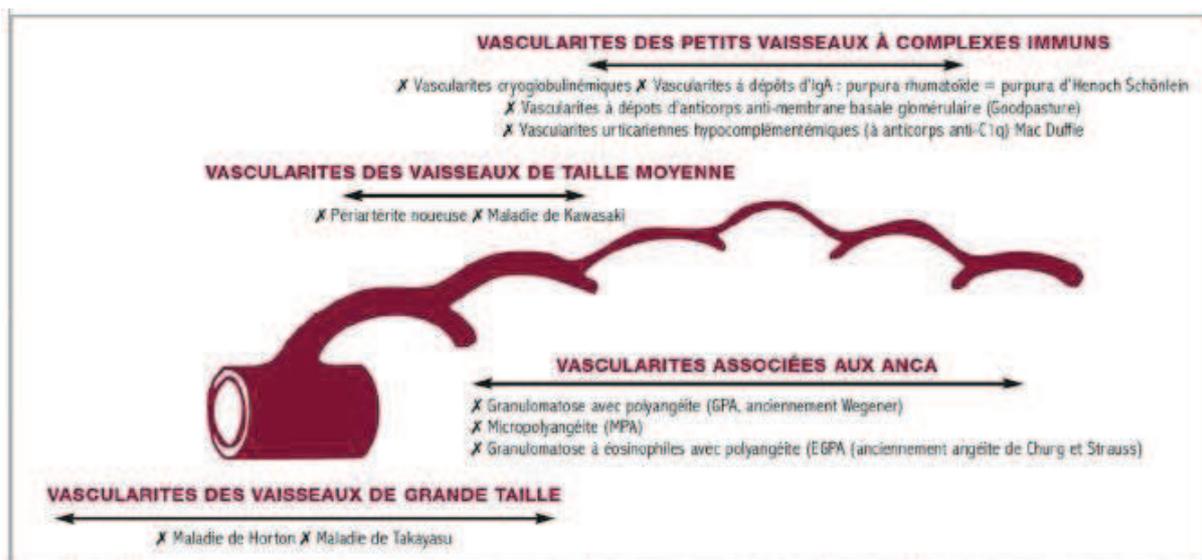


FIGURE 1. Classification des vascularites selon la taille des vaisseaux atteints. D'après Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1-11.

Dans le contexte de SMD, la vascularite est le plus souvent idiopathique mais peut être liée aux infections, aux traitements par antibiotiques, chimiothérapies ou facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les vascularites sont sensibles à la corticothérapie, mais la cortico-dépendance est fréquente.

Les vascularites des SMD se différencient des vascularites des hémopathies lymphoïdes et de celles des tumeurs solides par une atteinte articulaire et rénale plus fréquente, une cortico-dépendance plus élevée, alors que l'atteinte neurogène périphérique et la guérison de la vascularite sont plus rares [29].

2) Polychondrite atrophiante

La polychondrite atrophiante (PCA) est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par une atteinte cartilagineuse, articulaire et oculaire. Elle peut se compliquer d'atteintes viscérales, principalement respiratoires et cardiovasculaires. Une réaction auto-immune dirigée contre différents antigènes des cartilages est régulièrement mise en évidence.

Le diagnostic de PCA est retenu en présence de 3 des critères ci-dessous, ou 1 critère et une confirmation anatomopathologique, ou des chondrites sur au moins 2 sites anatomiques séparés avec une réponse à la corticothérapie ou à la dapsonne :

- Chondrite auriculaire bilatérale et récurrente,
- Chondrite nasale,
- Chondrite du tractus respiratoire incluant les cartilages laryngés et trachéaux,
- Lésion cochléaire et/ou vestibulaire,
- Polyarthrite inflammatoire non érosive séronégative,
- Inflammation des structures oculaires.

3) Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire systémique, plus fréquemment rencontrée sur « la Route de la Soie », débutant à l'âge adulte. C'est une maladie chronique qui évolue par poussées.

Elle se caractérise par la survenue d'aphtes buccaux et/ou génitaux (aphtose bipolaire), parfois associés à des complications viscérales. On retrouve des manifestations cutanées (à type de pseudo-folliculite, érythème noueux, phénomène de Pathergie), articulaires (arthrites des grosses articulations périphériques, plus rarement atteinte rachidienne), oculaires (uvéite, vascularite rétinienne), neurologiques (méningite lymphocytaire aseptique, myélite transverse, encéphalite,

...), digestives (aphtes digestifs entraînant des douleurs abdominales et des diarrhées sanglantes), vasculaires (manifestations thrombo-emboliques veineuses, anévrysmes artériels, ...).

Le diagnostic est porté si le score ci-dessous est supérieur ou égal à 3 points :

- Aphtose orale 1 point
- Aphtose génitale 2 points
- Lésions cutanées 1 point
- Atteinte oculaire 2 points
- Test pathergique positif 1 point
- Lésion vasculaire 1 point

La cytogénétique des SMD associés à la maladie de Behçet montre en majorité la présence d'une trisomie 8.

Le thalidomide est efficace sur l'aphtose et pourrait ralentir l'évolution des SMD. De plus, les anti-TNF α (*Tumor Necrosis Factor α*) tels que l'infliximab sont efficaces dans l'atteinte ophtalmologique de la maladie de Behçet et ont démontré un intérêt thérapeutique dans les SMD [30].

4) Dermatoses neutrophiliques : syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet, à prédominance féminine, est caractérisé par une altération de l'état général fébrile, des arthralgies, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une augmentation de la ferritine glycosilée, un infiltrat dermique de neutrophiles à la biopsie cutanée et une cortico-sensibilité.

Il est associé dans 10 à 15 % des cas à une néoplasie, le plus souvent une hémopathie (85% des cas) [31] : LAM (43%) et SMD (13%).

Certains éléments doivent faire suspecter une hémopathie devant un syndrome de Sweet : la survenue chez l'homme, l'absence d'hyperleucocytose, l'existence d'une anémie ou d'une thrombopénie, l'importance des lésions cutanées et notamment des éruptions vésiculo-bulleuses ou ulcérées.

Des syndromes de Sweet ont été décrits sous G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) au cours de LAM ou d'aplasies médullaires, ce qui permet d'évoquer le rôle physiopathologique des cytokines [32].

Dans les anémies sidéroblastiques associées au syndrome de Sweet, les taux d'IL-6 et de G-CSF sont en effet très élevées, pouvant expliquer les signes généraux et l'activation des neutrophiles. Certaines formes du syndrome de Sweet ont été traitées avec succès par l'anti-IL-1 (anakinra), indiquant une nouvelle alternative thérapeutique [33].

5) Rhumatismes inflammatoires

De nombreux rhumatismes inflammatoires ont été décrits en association aux SMD : polyarthrite séro-négative, polyarthrite rhumatoïde, pseudo-polyarthrite rhizomélique, RS3PE, ...

L'évolution est rarement destructrice et la recherche d'auto-anticorps souvent négative.

6) Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

Il s'agit d'une connectivite, la plus fréquente des maladies auto-immunes systémiques (2 à 4% de la population générale).

Le syndrome sec est la conséquence d'une infiltration lympho-plasmocytaire des glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et lacrymales ce qui entraîne une altération progressive du fonctionnement de ces glandes.

Les critères diagnostics européens révisés sont les suivants [34] :

I. Symptômes oculaires (au moins un des 3 critères ci-dessous) : sensation quotidienne, persistante et gênante d'yeux secs depuis plus de 3 mois, sensation fréquente de « sable dans les yeux », utilisation de larmes artificielles plus de 3 fois par jour.

II. Symptômes buccaux (au moins un des 3 critères ci-dessous) : sensation quotidienne de bouche sèche depuis plus de 3 mois à l'âge adulte, épisodes

récidivants ou permanents de gonflement parotidien, consommation fréquente de liquides pour avaler les aliments secs.

III. Signes objectifs d'atteinte oculaire (au moins un des 2 tests ci-dessous positifs) : test de Schirmer ≤ 5 mm/5 min, score de van Bijsterveld ≥ 4 (après examen au vert de Lissamine).

IV. Signes histologiques : sialadénite avec focus score ≥ 1 sur la biopsie de glandes salivaires accessoires (focus score = nombre de foyers par 4 mm² de tissu glandulaire, un foyer étant défini par l'agglomérat d'au moins 50 lymphocytes).

V. Signes objectifs d'atteinte salivaire (au moins un des 3 tests ci-dessous positifs) : flux salivaire non stimulé $\leq 1,5$ mL/15 mn, sialographie parotidienne (ectasies canaliculaires, cavités ou destructions canaliculaires), scintigraphie salivaire (captation retardée, diminution de la concentration et/ou de l'excrétion du traceur).

VI. Auto-anticorps : présence d'anticorps anti-SSA (Ro) ou anti-SSB (La).

Le diagnostic se fait devant la positivité d'au moins 4 critères dont le IV ou le VI, ou 3 au moins des critères III, IV, V, VI.

Il existe également des manifestations extra-glandulaires : asthénie, polyarthrites (distales, symétriques, non érosives touchant les petites articulations), phénomène de Raynaud, myalgies, pneumopathie interstitielle évoluant vers de la fibrose, tubulopathie, atteinte neurologique principalement périphérique, ...

Le SGS est dit secondaire s'il survient en association avec une autre connectivité.

Le risque évolutif est la transformation lymphomateuse, nécessitant un suivi prolongé.

7) Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

Selon le type et les caractéristiques des auto-anticorps en cause, on distingue deux types d’AHAI :

- les AHAI à auto-anticorps dits «chauds» actifs à une température comprise entre 37 et 40°C. Elles sont les plus fréquentes (environ 70% des cas) ;
- les AHAI à auto-anticorps dits «froids» actifs à des températures inférieures à 30°C. La «maladie chronique des agglutinines froides» (MAF) est la forme la plus fréquente d’AHAI à auto-anticorps «froids».

Novaretti et al. [35] ont mis en évidence 34.4% d’auto-anticorps anti-hématies et 62% d’agglutinines froides chez 29 SMD, sans hémolyse ni relation avec le taux de gammaglobulines ou les besoins transfusionnels. Ces anticorps étaient plus fréquents au cours des anémies réfractaires et des anémies sidéroblastiques par rapport aux autres SMD.

8) Thrombopénies auto-immunes

La thrombopénie est alors d’étiologie mixte : centrale (SMD) et périphérique (auto-anticorps).

Le diagnostic est porté devant une thrombopénie périphérique améliorative sous corticothérapie ou immunoglobulines humaines normales voire ciclosporine [36].

Objectifs de l'étude

Dans la première partie de notre travail, nous avons mené une étude rétrospective régionale afin de décrire les MAI associées aux SMD (SMD/MAI+), les caractéristiques de leur association et leur impact sur la survie des patients.

Les résultats seront comparés à une cohorte contrôle de patient présentant un SMD sans MAI (SMD/MAI-).

En seconde partie, nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature sur ce sujet.

Matériel et méthodes

Sélection et caractéristiques des patients

Nous avons analysé de manière rétrospective les données clinico-biologiques des patients SMD/MAI+.

Le recueil de données a été réalisé dans les services de médecine interne des hôpitaux de La Timone et de La Conception (AP-HM, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille), ainsi qu'à l'Institut Paoli-Calmettes (IPC).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient adulte, diagnostic de SMD ou LMMC selon les classifications OMS 2016 ou précédentes (analyse sanguine et médullaire) entre 2004 et avril 2016, manifestations auto-immunes.

Les patients qui avaient reçu auparavant un traitement immuno-suppresseur ont été exclus. Le diagnostic d'hypothyroïdie n'était pas retenu comme MAI.

La classification des SMD a été réalisée selon les critères OMS 2016 [12], d'après l'évaluation sanguine et médullaire et l'analyse du caryotype.

Les patients étaient classés selon les scores pronostiques IPSS et R-IPSS précédemment décrits (disponibles pour 75 patients).

Concernant les MAI, les symptômes suivants au diagnostic étaient répertoriés : fièvre, amaigrissement, asthénie, syndrome sec, atteinte pulmonaire, nerveuse, cutanée, ophtalmologique, cardiaque, autre atteinte, maladie thrombo-embolique veineuse.

Sur le plan biologique, les données suivantes au diagnostic de la MAI étaient collectées : hémoglobine, leucocytose, lymphopénie < 1.5 G/L, plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, créatinine, albumine, bilan hépatique, protéine C réactive (CRP), créatinine phosphokinase (CPK), sérologie VIH, sérologie hépatite B, sérologie hépatite C, anticorps anti-nucléaires (positivité et titre), anticorps anti-DNA natifs (positivité et titre), anticorps anti-ECT (positivité et titre), anticorps anti-phospholipides, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (positivité, spécificité anti-myéloperoxydase et anti-protéinase 3), consommation du complément (C3, C4, CH50), cryoglobulinémie, enzyme de conversion de l'angiotensine, facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptide citrulliné, anticorps anti-transglutaminase, anticorps

anti-thyroperoxydase, anticorps anti-récepteur de la TSH, électrophorèse des protéines plasmatiques avec immuno-fixation, protéinurie des 24 heures.

Les résultats anatomopathologiques, en cas de biopsie d'organe, étaient répertoriés.

Le classement des MAI respectait les critères internationaux spécifiques à chaque pathologie.

Les MAI ont été regroupées en 6 catégories, selon l'atteinte d'organe préférentielle :

- Vascularites
- Rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde, pseudo-polyarthrite rhizomélique, RS3PE, spondylarthropathie)
- Dermatoses, dont dermatoses neutrophiliques
- Polychondrites atrophiants
- Cytopénies et troubles de la coagulation (AHAI, thrombopénie immunologique, syndrome d'Evans, hémophilie acquise)
- Autres atteintes, dont aptoses / maladie de Behçet, myosites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique forme diffuse ou limitée de type CREST, myasthénie, syndrome de Gougerot-Sjögren, SAPL, atteintes hépatiques et du tube digestif (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, maladie de Biermer, cirrhose biliaire primitive)

Les différentes lignes thérapeutiques étaient recueillies, ainsi que leur efficacité sur la MAI et le SMD.

La réponse au traitement de la MAI était évaluée par le clinicien, basée sur l'examen clinique du patient, les paramètres biologiques et l'imagerie.

La cortico-dépendance était définie par une récurrence des symptômes et ou aggravation des paramètres biologiques à la diminution de la posologie de corticoïdes, justifiant une corticothérapie au long cours.

Les diagnostics de SMD et MAI étaient considérés comme concomitants s'ils survenaient dans la même année (1 an avant ou après).

Sélection des contrôles

Le groupe contrôle (SMD/MAI-) était constitué de 127 patients suivis à l'IPC, diagnostiqués d'un SMD entre 2001 et 2013.

Le suivi devait être supérieur à 1 an après le diagnostic de SMD lorsque le patient n'était pas décédé.

Analyse statistique

Concernant l'analyse descriptive, les moyennes, dérivations standard, médianes et intervalles de confiance à 95% étaient utilisés pour les variables quantitatives ; les pourcentages étaient utilisés pour les variables qualitatives.

Afin de prendre en compte les données manquantes, les résultats étaient exprimés en fonction des résultats recueillis (données manquantes non prises en compte).

La survie était calculée à partir de la date du diagnostic de SMD.

Une analyse univariée selon le modèle de régression de Cox était réalisée afin d'identifier les facteurs pronostiques associés à la survie.

Les courbes de survie ont été élaborées selon la méthode de Kaplan-Meier puis comparées selon le test du log-rank.

Une p-value inférieure à 0.05 était considérée statistiquement significative.

Résultats

Caractéristiques clinico-biologiques

801 patients présentant un SMD ont été analysés.

89 d'entre eux ont présenté une MAI au cours du suivi soit 11% des patients.

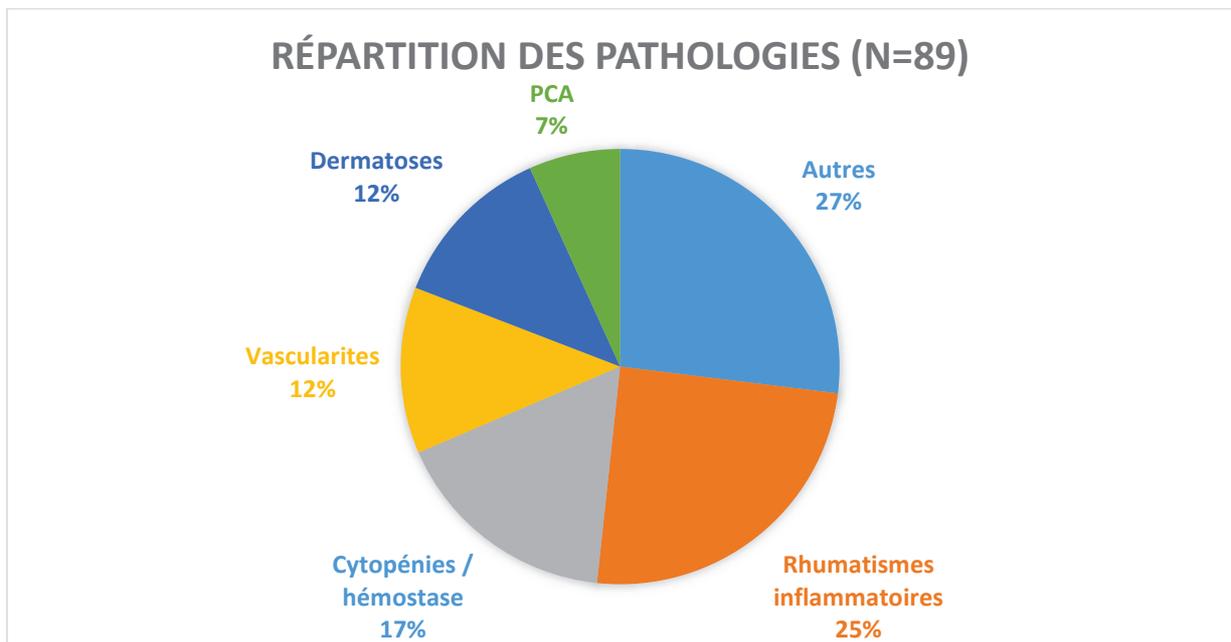
Leurs caractéristiques étaient comparables à celles des 127 contrôles. Elles sont détaillées ci-dessous :

		Groupes		
		SMD/MAI+ n=89 n (%)	SMD/MAI- n=127 n (%)	P
Age	<i>(moyenne +/-SD)</i>	68,9 +/- 1,2	69,9 +/-1,1	0,28
Sexe	<i>Masculin</i>	51 (57,3)	86 (67,7)	0,15
	<i>Féminin</i>	38 (42,7)	41 (32,3)	
OMS 2016	<i>SMD-SLD</i>	13 (14,6)	12 (9,4)	0,051
	<i>SMD-MLD</i>	21 (23,6)	18 (14,2)	
	<i>SMD-EB-1</i>	17 (19,1)	22 (17,3)	
	<i>SMD-EB-2</i>	6 (6,7)	25 (19,7)	
	<i>LMMC-1</i>	19 (21,3)	27 (21,3)	
	<i>LMMC-2</i>	1 (1,1)	4 (3,1)	
	<i>SMD-RS-SLD</i>	6 (6,7)	10 (7,9)	
	<i>SMD-RS-MLD</i>	2 (2,2)	6 (4,7)	
	<i>SMD-U</i>	3 (3,4)	0 (0)	
	<i>Del 5Q</i>	1 (1,1)	3 (2,4)	
Caryotype	<i>Normal</i>	49 (65,3)	85 (66,9)	0,88
Caryotype Selon l'IPSS-R	<i>Très favorable</i>	2 (2,7)	0 (0)	0,32
	<i>Favorable</i>	59 (78,7)	95 (74,8)	
	<i>Intermédiaire</i>	7 (9,3)	16 (12,6)	
	<i>Défavorable</i>	6 (8)	15 (11,8)	
	<i>Très défavorable</i>	1 (1,3)	1 (0,8)	
Groupe IPSS	<i>Faible</i>	28 (40)	46 (36,2)	0,43
	<i>Intermédiaire-1</i>	28 (40)	45 (35,4)	
	<i>Intermédiaire-2</i>	11 (15,7)	22 (17,3)	
	<i>Elevé</i>	3 (4,3)	14 (11)	
Groupe IPSS-R	<i>Très faible</i>	7 (10)	21 (16,5)	0,11
	<i>Faible</i>	39 (55,7)	45 (35,4)	
	<i>Intermédiaire</i>	12 (17,1)	29 (22,8)	
	<i>Elevé</i>	7 (10)	21 (16,5)	
	<i>Très élevé</i>	5 (7,1)	11 (8,7)	
LAM		13 (14,6)	35 (27,6)	0,03
Greffe		9 (10,1)	12 (9,4)	1
Décès		36 (40,9)	66 (52)	0,13
Suivi	<i>(médiane, années)</i>	3,7	3,9	0,84

73 patients (82%) avaient bénéficié au cours du suivi d'une réévaluation médullaire : 18 (25%) présentaient une évolution cytologique.

14.6% des patients évoluaient vers une LAM, entre 1 et 79 mois après le diagnostic initial de SMD, contre 27.6% des contrôles (p=0.03).

Les MAI étaient réparties de la manière suivante :



Au diagnostic, 42% des patients présentaient une atteinte articulaire, 37% une atteinte cutanée et 25% une altération de l'état général.

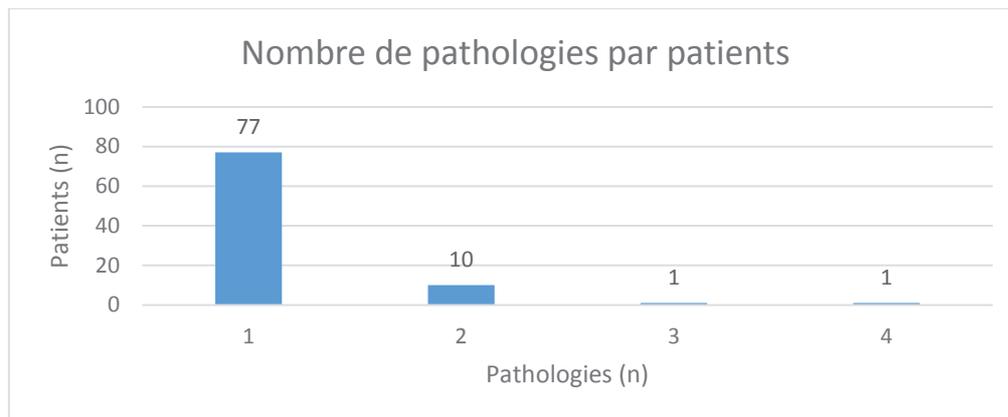
A noter que 10% d'entre eux avaient un antécédent thrombo-embolique veineux.

19% des patients avaient bénéficié d'une biopsie à visée diagnostique, avec une positivité de 70% (12/17 patients).

Le détail des MAI était le suivant :

- 21 rhumatismes inflammatoires : 12 polyarthrites séro-négatives, 4 pseudo-polyarthrites rhizoméliques, 2 polyarthrites rhumatoïdes, 2 spondylarthrites ankylosantes, 1 rhumatisme œdémateux type RS3PE ;
- 15 cytopénies ou troubles de l'hémostase : 9 thrombopénies immunologiques, 4 anémies hémolytiques auto-immunes, 1 syndrome d'Evans, 1 hémophilie acquise ;
- 12 dermatoses : 7 syndromes de Sweet, 1 psoriasis, 1 maladie bulleuse, 1 lupus cutané, 2 pathologies non classifiées ;
- 11 vascularites : 4 artérites à cellules géantes (maladie de Horton), 4 vascularites cutanées, 1 granulomatose avec polyangéite, 1 péri-artérite noueuse, 1 vascularite à ANCA inclassable ;
- 6 polychondrites atrophiantes ;
- 3 myosites : 1 dermatomyosite à anticorps anti-TIF1gamma et anti-MDA5, 1 myosite à inclusion, 1 myosite nécrosante auto-immune ;
- 1 maladie de Behçet, 2 tableaux d'aphtoses récidivantes ;
- 9 atteintes hépatiques ou du tube digestif : 5 maladie de Biermer, 1 recto-colite hémorragique, 1 colite inflammatoire non classifiée, 1 cirrhose biliaire primitive, 1 maladie coéliqua ;
- 9 autres pathologies : 3 syndromes de Gougerot-Sjögren, 1 myasthénie, 1 syndrome des anti-phospholipides, 1 syndrome de CREST, 1 sarcoïdose, 1 fibrose pulmonaire, 1 tableau associant altération de l'état général fébrile, adénopathies médiastinales, éruption cutanée et neuropathie périphérique.

Le nombre de MAI par patient était variable :



Aucune association entre pathologie et type de SMD n'était observée ($p=0.4$), ni entre pathologie et caryotype.

Sur le plan biologique, 19 patients sur 44 (43%) présentaient des anticorps anti-nucléaires positifs : 11 sans spécificité, 2 avec spécificité anti-DNA, 3 anti-SSA, 2 anti-SSB et 1 anti-centromères.

6 patients sur 31 (19%) présentaient des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles positifs, sans spécificité ni MPO ni PR3.

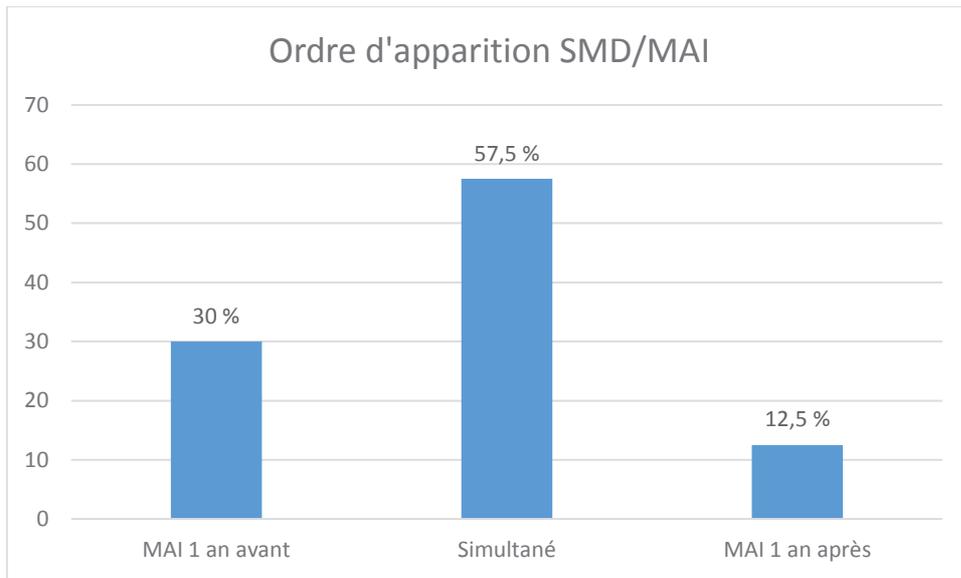
6 patients sur 13 (46%) présentaient des anticorps anti-phospholipides.

Les fractions du complément C3 et C4 étaient consommées chez 6 sur 13 patients (46%), le CH50 chez 4 d'entre eux (31%).

La recherche de cryoglobuline était positive chez 13 sur 23 patients (57%).

Le facteur rhumatoïde était positif chez 5 sur 24 patients (21%).

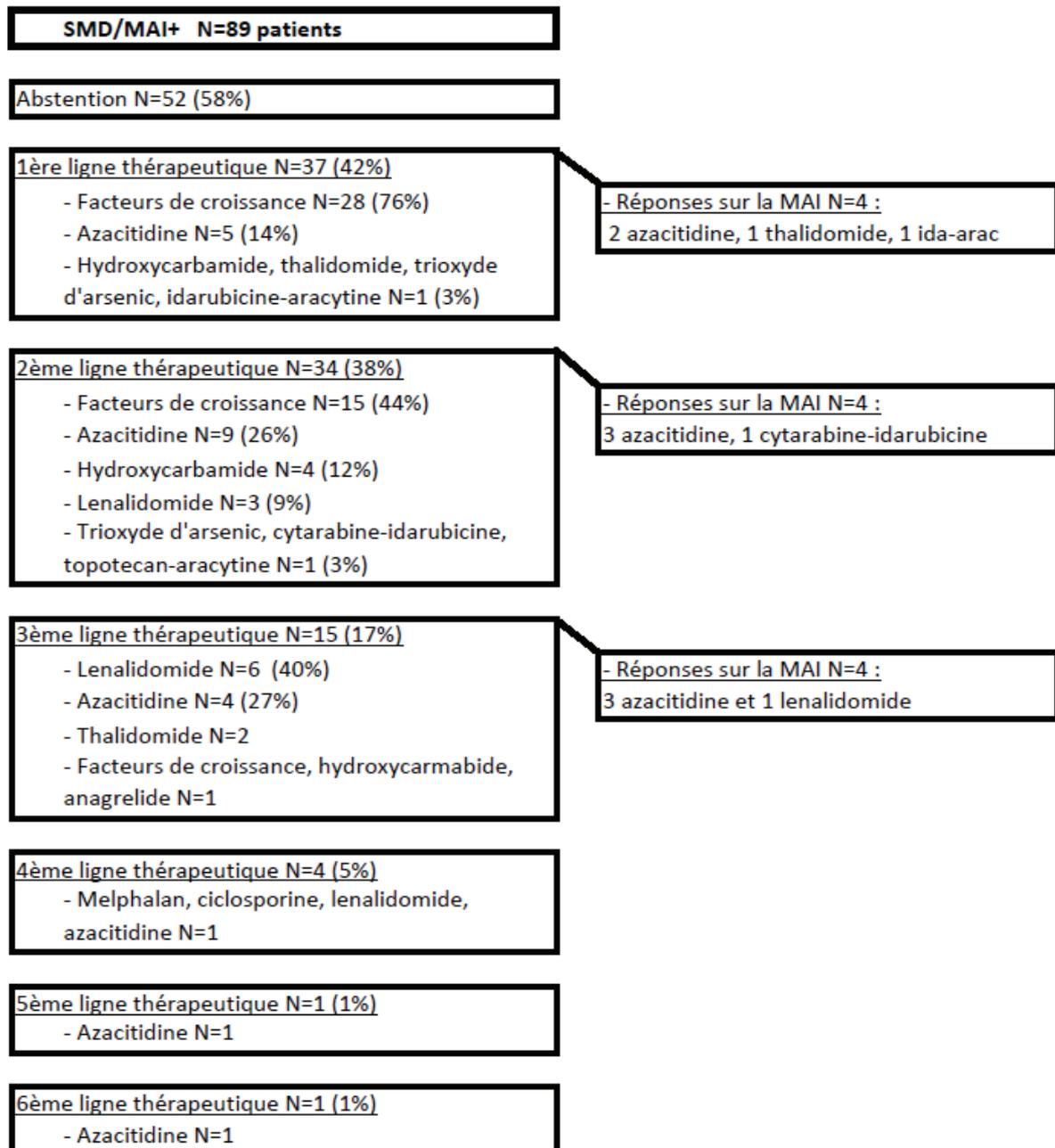
La séquence d'apparition entre MAI et SMD était variable :



5 patients présentaient simultanément des poussées de MAI et une aggravation de leurs cytopénies : 4 présentaient des poussées cutanées (1 syndrome de Sweet, 1 des lésions bulleuses, 1 des lésions eczématiformes, 1 érythème noueux) et 1 présentait une poussée de pseudo-polyarthrite rhumatoïde.

Lignes thérapeutiques

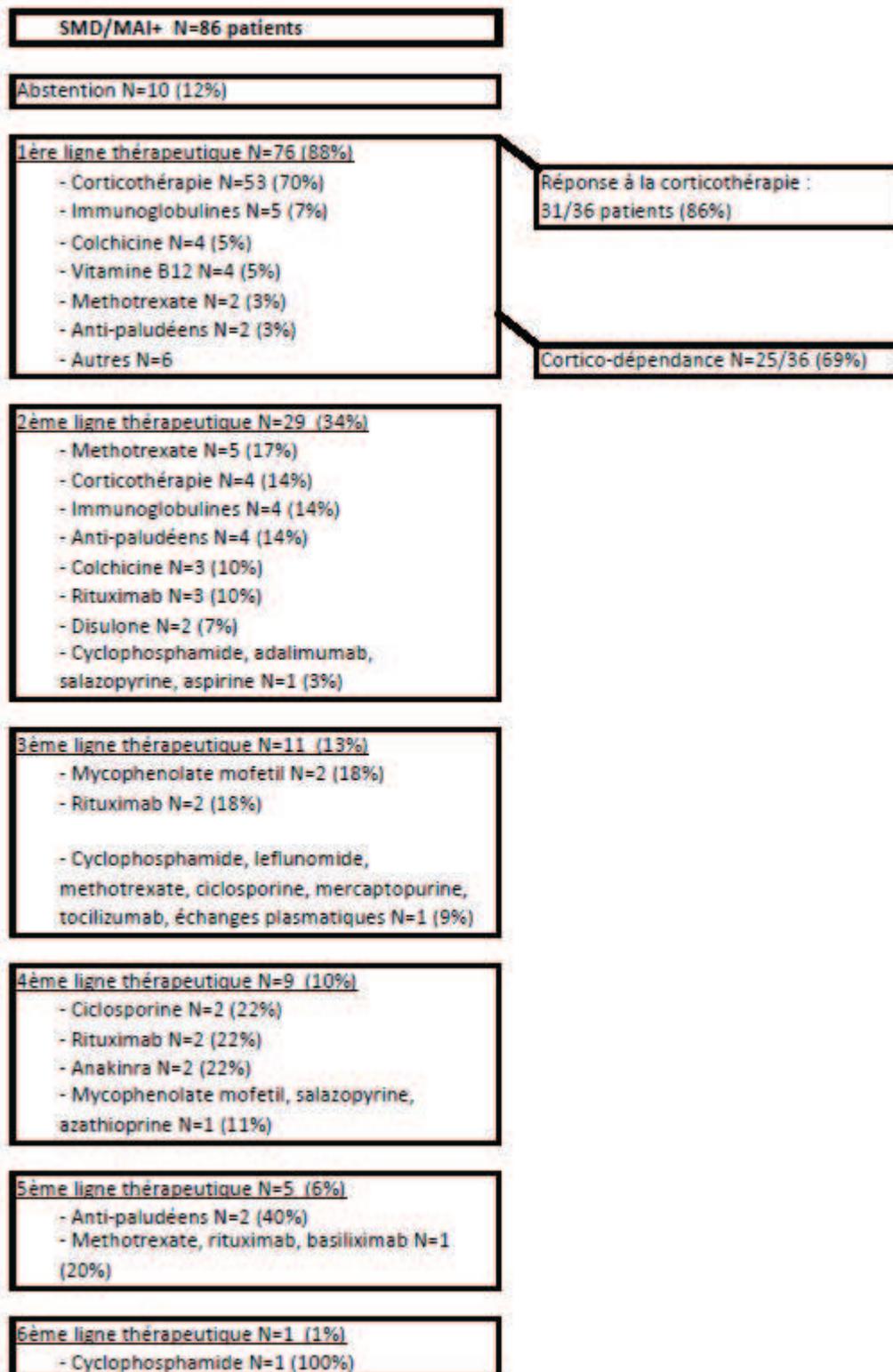
Les différentes lignes thérapeutiques du SMD sont récapitulées ci-dessous :



Au total, sur 37 patients traités pour leur SMD, 12 répondaient sur la MAI dont 8 à l'azacitidine.

10% des patients bénéficiaient d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'effet sur la MAI n'était pas évaluable.

Les différentes lignes thérapeutiques des MAI sont représentées ci-dessous :



Facteurs pronostiques de survie

En analyse univariée, les facteurs associés de manière significative à la survie étaient :

- L'âge : HR 1.03, p=0.01 (IC95%1.006-1.05) ;
- La survenue de la MAI plus d'un an après le diagnostic de SMD : HR 0.2, p=0.02 (IC95%0.05-0.77).

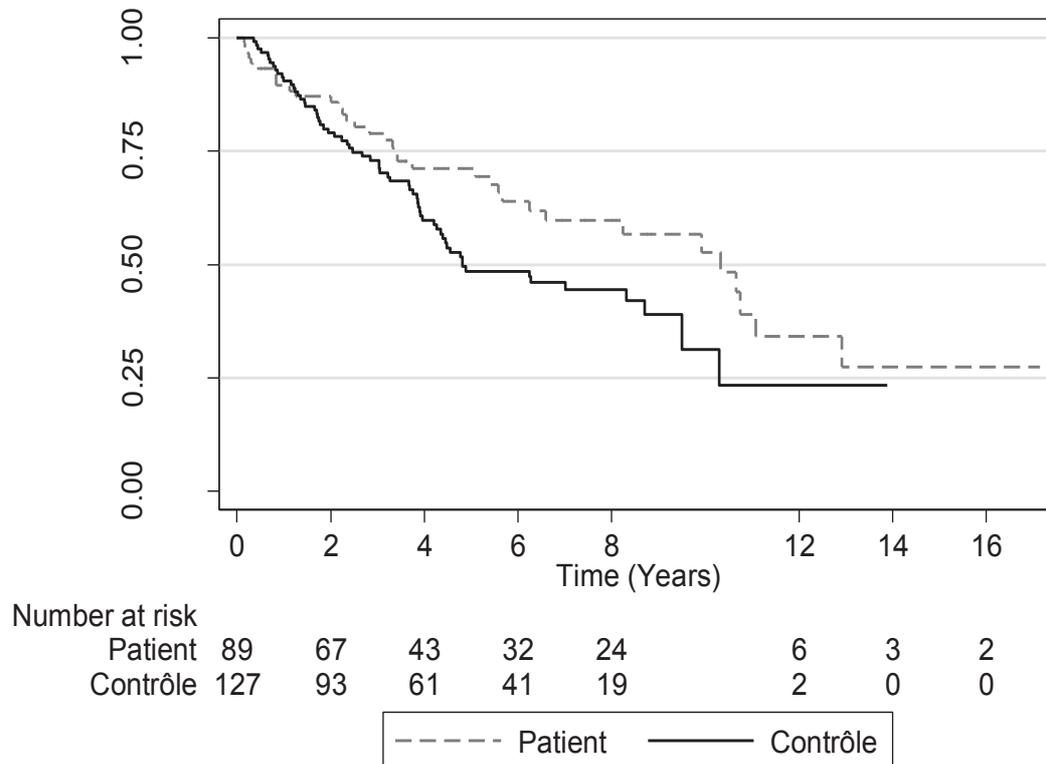
Le sexe du patient, le type de MAI, la cortico-dépendance, l'efficacité du traitement du SMD sur la MAI n'étaient pas associés à la survie.

	HR	p	[IC95%]
Sexe	0.69	0.09	0.45-1.05
Age	1.03	0.01	1.01-1.05
Cortico-dépendance	0.52	0.17	0.19-1.33
Efficacité du traitement	0.66	0.46	0.22-1.96
MAI			
<i>Vascularites</i>	1		
<i>Rhumatismes</i>	0.80	0.72	0.02-2.68
<i>Dermatoses</i>	1.26	0.75	0.31-5.18
<i>Cytopénies</i>	1.30	0.67	0.36-4.74
<i>PCA</i>	1.17	0.84	0.26-5.29
<i>Autres</i>	1.35	0.61	0.42-4.34
Diagnostic de MAI			
<i>Avant</i>	1		
<i>Simultané</i>	0.61	0.2	0.28-1.31
<i>Après</i>	0.2	0.02	0.05-0.77

Analyses de survie

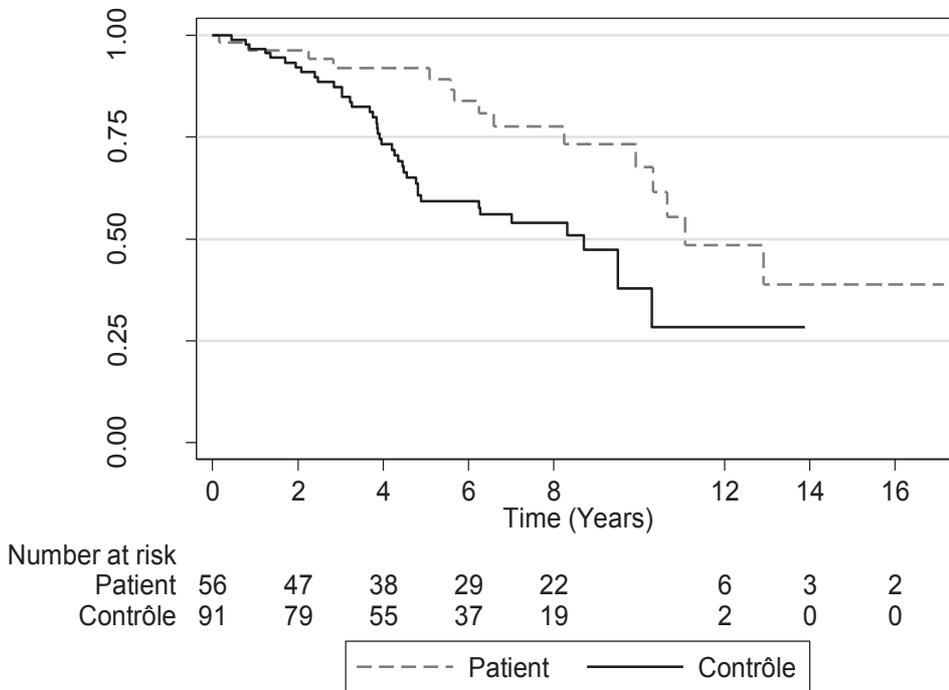
La survie était meilleure pour les patients SMD/MAI+ par rapport aux SMD/MAI- : 10.3 ans +/- 0.6 (IC95% 6.2-12.9) versus 4.8 ans +/- 1.1 (IC95% 4.2-8.7), $p=0.04$.

La courbe de survie est représentée ci-dessous :

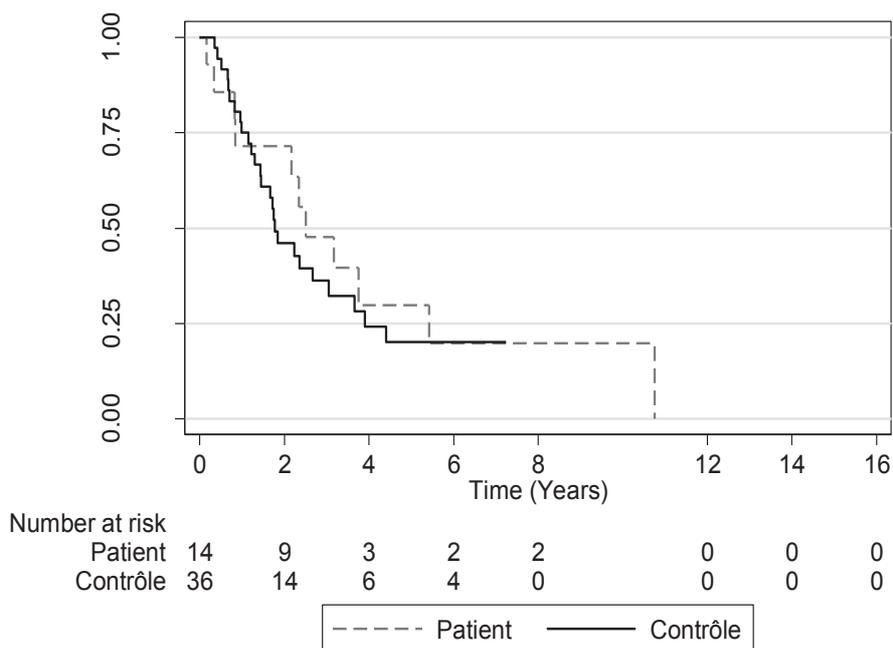


Les survies en fonction des groupes IPSS étaient les suivantes :

- Pour le groupe de bas risque IPSS (IPSS faible et intermédiaire-1), la survie des patients SMD/MAI+ était meilleure : 11.1 ans +/-1.5 (IC95%9.9-NR) versus 8.7 ans +/-1.3 (IC95%4.8-10.3), p=0.006.

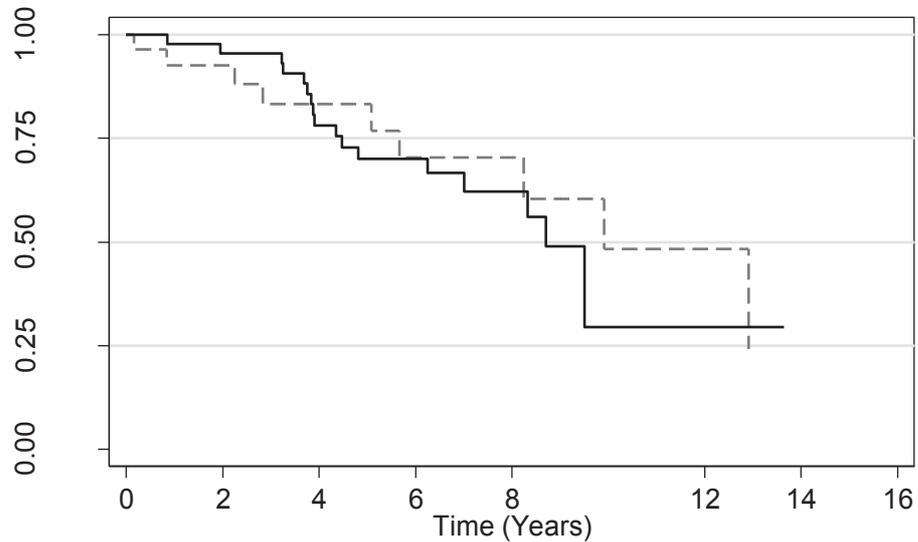


- Pour le groupe de haut risque IPSS (intermédiaire-2 et élevé), la survie n'était pas différente entre les groupes : survie de 2.5 ans +/-0.7 (IC95%0.8-5.4) pour les patients versus 1.8 ans +/-0.4 (IC95%1.3-3.1), p=0.6.



Les résultats de survie pour chaque groupe IPSS étaient les suivants :

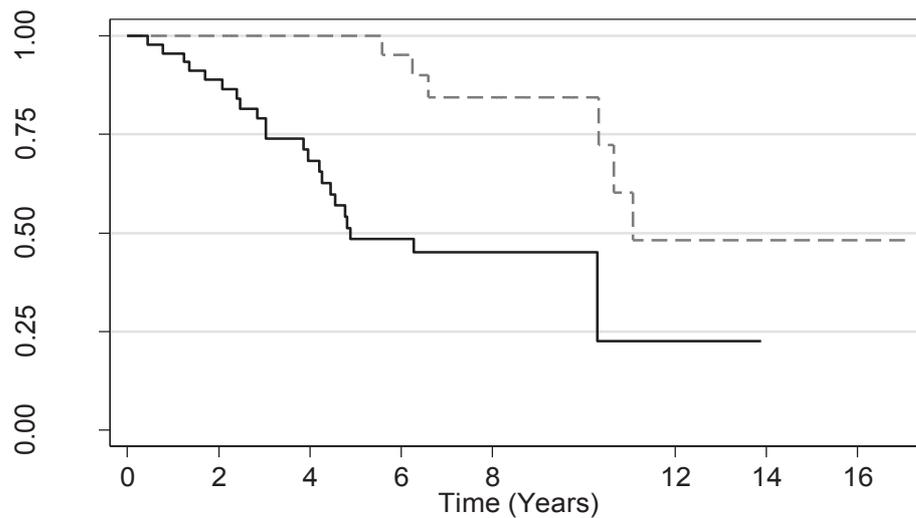
- IPSS faible : pas de différence de survie : 9.9 ans +/- 1.6 (IC95% 5.66-NR) pour les SMD/MAI+ versus 8.7 ans +/- 0.5 (IC95% 8.2-12.9), p=0.62.



Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16
Patient	28	22	15	10	9	3	1	1		
Contrôle	46	41	31	22	10	1	0	0		

----- Patient ———— Contrôle

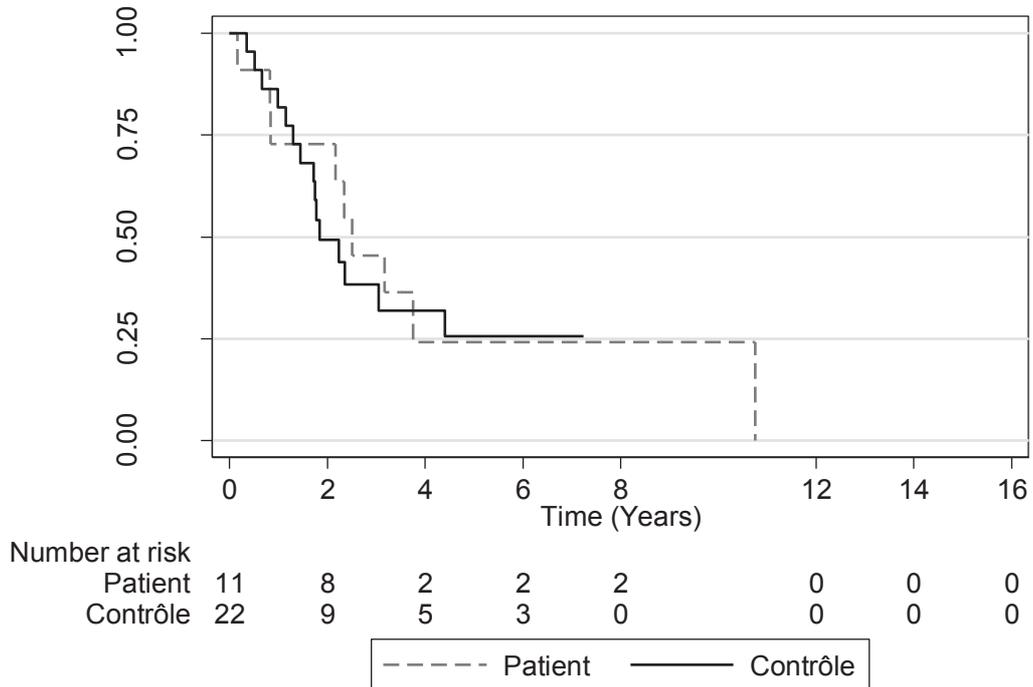
- IPSS intermédiaire-1 : meilleure survie pour les patients SMD/MAI+ : 11.1 ans (IC95%10.3-NR) versus 4.9 ans +/- 1.4 (IC95%4.2-NR), p<0.01.



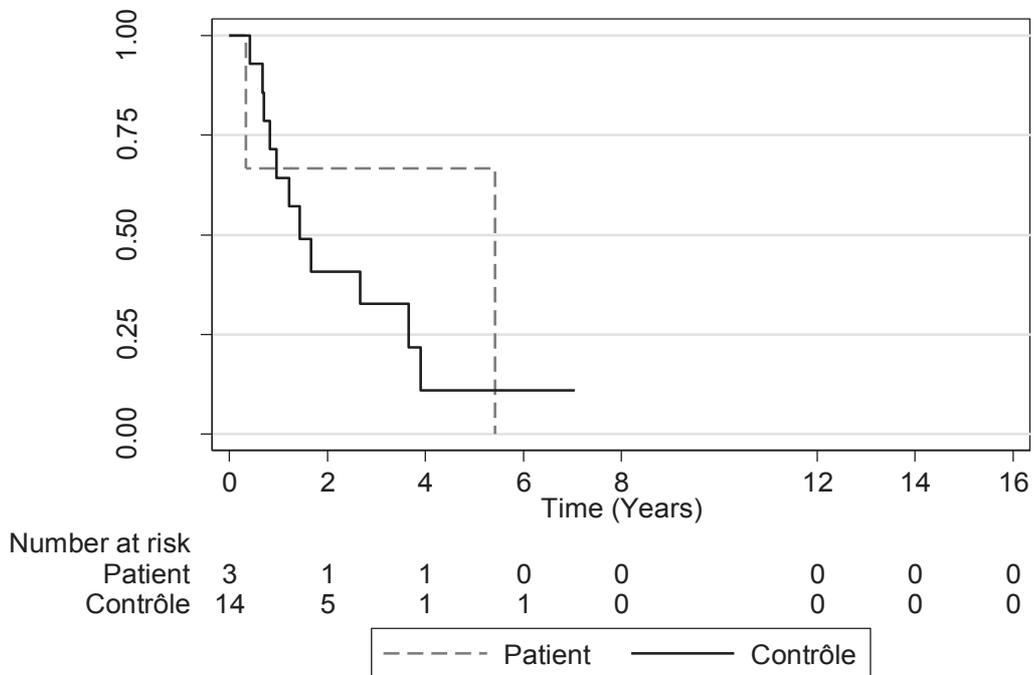
Number at risk		0	2	4	6	8	10	12	14	16
Patient	28	25	23	19	13	3	2	1		
Contrôle	45	38	24	15	9	1	0	0		

----- Patient ———— Contrôle

- IPSS intermédiaire-2 : pas de différence de survie : 2.5 ans +/- 0.5 (IC95%0.8-NR) pour les SMD/MAI+ versus 1.8 ans +/- 0.3 (IC95%1.3-4.4), p=0.78.

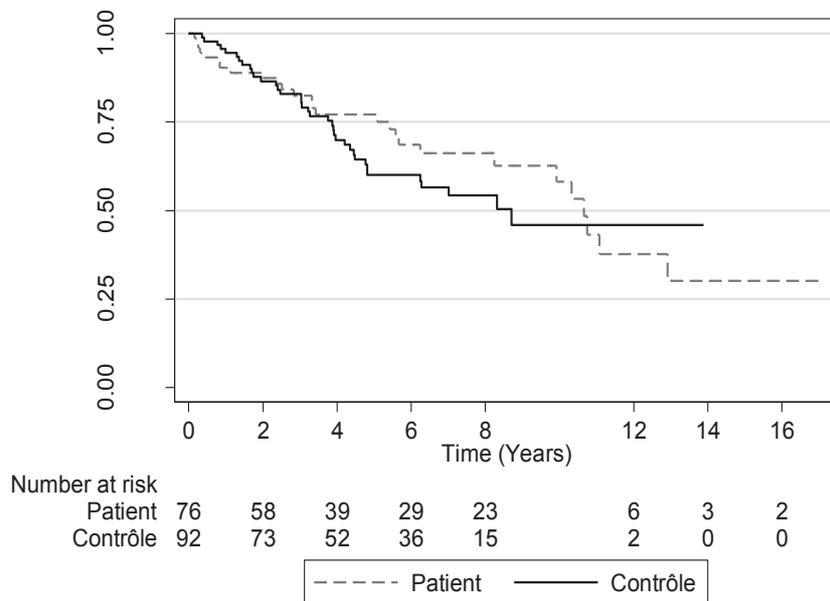


- IPSS haut risque : pas de différence de survie : 5.4 ans +/-1.7 (IC95%0.3-NR) pour les SMD/MAI+ versus 1.4 ans +/- 1.9 (IC95%0.7-3.7), p=0.67.

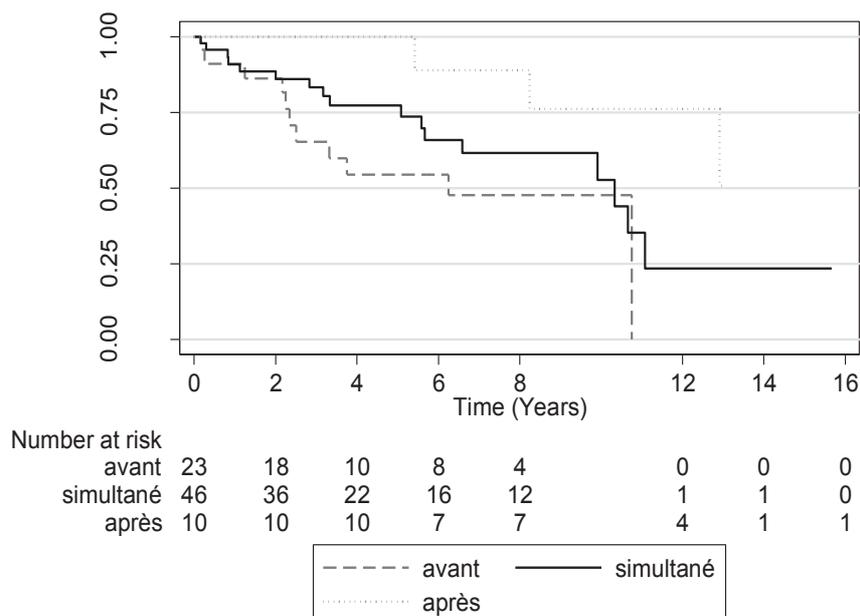


Il n'était pas observé de différences de survie entre patients et contrôles pour chaque groupe IPSS-R.

La survie sans transformation en LAM n'était pas différente entre patients et contrôles : 10.7 ans +/- 0.3 (IC95%8.2-NR) versus 8.7 ans (IC95%4.8-NR), p=0.39.



La survie des patients était meilleure lorsque la MAI était diagnostiquée plus d'un an après le SMD : 21.1 ans +/- 2.6 (IC95%5.4-NR) versus 10.3 ans +/- 1.4 (IC95%5.7-11.1) si le diagnostic est fait dans la même année, versus 6.2 ans +/-1.5 (IC95%2.3-NR) si le diagnostic de MAI était antérieur à celui de SMD, p=0.04.



Revue de la littérature

Nous avons réalisé une revue de la littérature via MEDLINE (National Library of Medicine, Bethesda, MD), sur les articles parus entre 1981 et 2017, sous les mots-clés suivants : « myelodysplastic syndrome and autoimmunity » retrouvant 87 références, et « myelodysplastic syndrome and autoimmune disease » retrouvant 641 références.

14 articles sur 87 et 91 sur 641 ont paru pertinents, après exclusion des cas pédiatriques et des articles dans une langue autre que le français ou l'anglais.

Sur les 105 articles, 17 ont été retenus : exclusion des doublons, des « case report » de moins de 10 patients et des articles aux données insuffisantes.

Les résultats sont synthétisés de la manière suivante : caractéristiques de l'étude et des patients, caractéristiques du SMD, caractéristiques de la MAI, et caractéristiques biologiques.

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques des études et des patients :

Référence	Année	Pays et centres	Design	Patients inclus	Années d'étude	Classification SMD	Groupe contrôle	SMD-MAI (%) (n SMD-MAI/n SMD total)	Femmes (%)	Age (médiane)	SMD secondaire (%)	Survie globale (mois, médiane, IQR)	Décès (%)	Suivi (mois, médiane)
2	2013	USA Unicentrique Buffalo	Rétrospectif	Tous les SMD (+ 10 cas de la littérature)	2007-2010	FAB	Non	8.1 (10/123)	30	59.2 (r 16-82)				
6	2005	Algérie Unicentrique Alger	Prospectif	SMD au diagnostic	1998-2003	FAB 1982	Non	50 (20/40)	70	49.5 +/- 15.38 (moyenne, SD)			45	
37	2016	France Multicentrique (26 centres)	Rétrospectif	Tous les SMD avec MAI	1993-2013	OMS 2008	Oui (n=665)	123 (patients, n)	33.3	74 (IQR 62-79)		72 (59-105)	44	25 (IQR 12-58)
38	2016	USA, GB Bicentrique Floride et Londres	Rétrospectif	Tous les SMD		OMS	Non	28 (391/1408)	44	75% > 60 years		60 (50-70)		74 (IQR 69-78)
39	2016	Corée Unicentrique Séoul	Rétrospectif	Tous les SMD avec MAI	2000-2014	OMS 2008	Oui, appareillés sur l'âge et le sexe (n=134)	67 (patients, n)	55.2	54.5 +/- 17.1 (moyenne, SD)				40.7 +/- 45.5 (mean, SD)
40	2014	France Multicentrique	Rétrospectif	Tous les SMD avec rhumatisme inflammatoire		OMS 2008	Non	22 (patients, n)	45.5	77.5 (r 69-81)			50	29 (IQR 9-76)
41	2012	Corée Unicentrique Yeouido	Rétrospectif	Tous les SMD	2001-2004	OMS 2008	Non	22.5 (25/111)						
42	2011	France Unicentrique Angers	Rétrospectif	Tous les SMD	2002-2009	OMS 2008	Non	19.5 (46/235)	46	78 (IQR 68-93)			67	
43	2009	USA Multicentrique	Rétrospectif	Tous les SMD	1987-2002		Non	23 (574/2471)						
44	2008	Grèce Unicentrique Athènes	Prospectif	SMD au diagnostic	2002-2005	FAB 1982	Non	25 (21/84)						
45	2006	Serbie Unicentrique Belgrade	Rétrospectif	Tous les SMD	1990-1999	FAB 1982	Non	7 (20/284)		64.5		37	50	
46	2004	Grèce Unicentrique Athènes	Prospectif	SMD au diagnostic	1999-2003	FAB 1982	Non	18.6 (13/60)	46.1	67 (min 51-max 80)				18
47	2001	France Unicentrique Besançon	Rétrospectif	Tous les SMD	1990-1999	FAB 1982	Oui, appareillés sur l'âge et le sexe, sans myélodysplasie (n=120)	23 (14/60)	29	83 (moyenne, range 74-98)				
48	2000	France Unicentrique Nantes	Prospectif	Une partie de 200 patients avec hémopathies	1992-1998	FAB 1982	Non	60 (patients, n)						
49	1995	USA Unicentrique Minnesota	Rétrospectif	Tous les SMD avec MAI	1980-1992	FAB 1982	Non	7.4 (30/221)	46.7	63 (r 7.5-87)				25 (3.5-142)
50	1995	Suède Unicentrique Helsingborg	Rétrospectif	Tous les SMD	1981-1994	FAB 1982	Non	12 (10/82)	30	66 (r 53-77)		7		

Les patients SMD/MAI+ sont principalement des hommes [2, 37-38, 40, 42, 46-47, 49-50], d'âge médian supérieur à 70 ans [37-38, 40, 42, 47].

La survie globale par rapport au diagnostic de SMD varie de 7 à 72 mois selon les séries [37-38, 45, 49-50].

Le pourcentage de décès est supérieur ou égal à 50% [40, 42, 45].

Les SMD les plus associés aux MAI sont les anémies réfractaires, sans [2, 6, 42, 44, 46, 49-50] ou avec excès de blastes [2, 6, 37-40, 42, 44, 46-50], et les LMMC [41, 44, 46, 48, 50].

Le caryotype est le plus souvent anormal [37, 39-40, 46, 50] mais en grande majorité favorable (37-38, 46], avec 3 à 39% de délétion 5q et 2 à 23% de trisomie 8.

Les patients sont principalement classés en bas risque selon le score IPSS [37-40].

Le taux de transformation en LAM varie de 7 à 23% [37-38, 42, 46, 49] et 8 à 21% des patients ont pu bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques [39, 42, 46].

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques des SMD :

Les MAI les plus fréquemment rencontrées sont les vascularites systémiques et cutanées, les dermatoses neutrophiliques et les rhumatismes inflammatoires.

Les patients sont traités par corticothérapie dans 50 à 100% des cas [2, 37, 40, 47, 49-50], avec une dépendance cortisonique variant de 1/3 [37] à 2/3 des patients [49].

Le diagnostic de SMD et de MAI est concomitant dans plus de la moitié des cas [2, 45].

Les vascularites semblent apparaître préférentiellement avant les SMD [42, 49].

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques des MAI :

Référence	Vasculrite systémique (%)	Vascularite cutanée (%)	Connectivite (%)	Dermatose neutrophilique (%)	Polyarthrite inflammatoire (%)	Hypothyroïdie (%)	Autre (%)	Fièvre (%)	Atteinte cutanée (%)	Atteinte articulaire (%)	Neuropathie périphérique (%)	Atteinte rénale (%)	Atteinte pulmonaire (%)	Atteinte ophtalmologique (%)	Corticothérapie (%), (mg/jour moyenne SD)	Dépendance cortisonique (%)	MAI antérieure au SMD (%)	Diagnostic concomittant (%)	MAI postérieure au SMD (%)	
2	27			13	18	9	7% AHAI								72.8			56		
6			35		10												15	55	30	
37	32		25	10	23		14% non classé	35	55	70	12	10	17	16	91 (41+/-21)	32	18.7			
38					10 % PR	44	12% PTI, 7% psoriasis													
39	11.9			35.8	RA 13.4		14.9% Behcet										Behcet, PR	Myosite, vascularite, dermatose neutrophilique		
40					31% PR, 26% PPR, 12% RS3PE, 31% arthrite indéterminée										73 (27.5 r16-35)		55	27	18	
41		24	16% SLE				12% photo-sensibilité	13												
42										13	10	8					Vascularites			
43	4		2.6% SGS		26% PR, 9.6% PPR	1.7	1% AHAI, 9.9% psoriasis													
44		23.4		9.5			28.6% photo-sensibilité													
45		25	10% SGS	10	20% RA		10% AHAI													
46																				
47	43				21		14% amylose AA								50				28.5	
48	15			3.3	1.7															
49	60		16.7												100	66.6	23.3% vascularites	23.3	53.3	
50		50		10		10		50	90	30					80					

Sur le plan de l'auto-immunité biologique, on note une positivité des anticorps anti-nucléaires chez plus de 20% des patients [37, 42, 46, 49].

Le facteur rhumatoïde est souvent positif [37, 42, 44, 46, 49], de même que la recherche de cryoglobulinémie [37, 42].

Une positivité des ANCA est retrouvée dans 3.3 à 8% des cas [37, 42, 49].

Le test de Coombs direct est positif chez plus de 20% des patients [44, 46, 49].

La recherche d'ACC revient positive chez 10% des patients [37, 49].

Le tableau ci-dessous reprend les caractéristiques biologiques :

Référence	Hb (g/dL)	GB (G/L, médiane, min-max)	Plaquettes (G/L, moyenne)	Hyper-gamma-globulinémie (%)	Hypo-gamma-globulinémie (%)	ACAN positifs (%)	Facteur rhumatoïde positif (%)	Cryoglobulinémie (%)	ANCA positifs (%)	Coombs direct positif (%)	APL (%)	ACC (%)	Biopsie (%)
6	6.57 (médiane)	55% neutropéniques	46% < 150										
37						23	13.5	9	8		28	9.8	54.5 (70% positivité)
40	9 (médiane, IQR 8-11)		163 (IQR 62-657) (médiane, min-max)										
42	8.6 (6.9-11.9) (moyenne, range)	2.95 (0.21-22.4)	53 (4-725) (moyenne, range)			28	8	8	4				
44							28.6			28.6			
46	9.18 +/- 2.15 (moyenne, SD)	3 (1.4-13.7)	86.39 +/- 57.15 (moyenne, SD)	76.9	7.7	30.8	23.1			23.1			
49	80% < 11	36% < 4	56.7% < 150	69.2	6.7	46.7	6.7	16.7	3.3	20		13.3	

Discussion

Notre étude a consisté en un recueil rétrospectif multicentrique (Hôpital de la Timone, Hôpital de la Conception et Institut Paoli Calmette) de données clinico-biologiques de patients présentant un SMD avec MAI, et de patients contrôles présentant un SMD seul.

Les objectifs étaient de décrire les caractéristiques de cette association et son impact sur la survie.

Sur 801 patients analysés, 89 ont été inclus : l'association est fréquente, de l'ordre de 11%, comparable aux résultats de la littérature (7 à 28%) [45, 38].

La survie de nos patients présentant un SMD avec MAI était statistiquement meilleure que celle des patients avec SMD isolé.

Un des point fort de notre étude est la comparaison à un groupe contrôle de patients présentant un SMD sans MAI, aux caractéristiques similaires. Afin d'être exhaustif, toutes les MAI ont été recueillies.

Cependant, du fait du design rétrospectif, un certain nombre de données sont manquantes. Notamment, l'évaluation de la réponse au traitement est difficile (données non standardisées).

Les données sont hétérogènes en fonction de la spécialité du service ayant pris en charge le patient : plus de données sur le SMD pour les patients suivis en hématologie, notamment caryotype initial et réévaluation médullaire quasi-systématique.

Pour les patients pris en charge en médecine interne, on note des données plus complètes sur les MAI. La réalisation du caryotype au diagnostic n'a pas été systématiquement associée à la cytologie médullaire, ce qui fait que les scores IPSS et IPSS-R n'ont pas pu être calculés systématiquement.

Il faut noter que la classification OMS des SMD a été révisée en 2016 : c'est la classification utilisée pour notre travail, contrairement aux articles issus de la littérature (classifications antérieures).

Dans notre cohorte, l'âge, le sexe et le type de SMD étaient similaires chez les SMD/MAI+ et les SMD/MAI-. Le caryotype des patients de notre étude était le plus

souvent normal (65%), à l'inverse d'autres travaux [2, 42]. L'association historique de la maladie de Behçet avec la trisomie 8 n'était pas retrouvée [28, 30, 37].

Les MAI les plus fréquemment associées aux SMD, dans notre travail, sont les rhumatismes inflammatoires (25%), le plus souvent séro-négatifs, les cytopénies et troubles de l'hémostase (17%), les dermatoses (12%) neutrophiliques ou non et les vascularites (12%). La fréquence des polychondrites atrophiantes est de 7%.

Cela est cohérent avec les données de la littérature [2, 37, 39, 45].

Les atteintes cutané-articulaires sont les plus fréquentes, associées à de la fièvre et une altération de l'état général : ces résultats sont similaires aux études de Mekinian [37] et Billström [50].

On peut supposer que ces manifestations correspondent à une même entité (formes incomplètes de polychondrite atrophiante).

Nous avons volontairement choisi de ne pas inclure les patients présentant une hypothyroïdie, de par leur fréquence dans la population générale, de l'absence le plus souvent de données immunologiques et de l'absence de date précise de diagnostic.

Komrokji et al. décrivent la plus grosse cohorte s'intéressant spécifiquement aux SMD et MAI avec 391 patients sur 1408 [29]. Il faut cependant noter que les patients présentant une hypothyroïdie ont été inclus et représentent 44% des MAI. Or l'hypothyroïdie est la pathologie auto-immune la plus fréquente dans la population générale, pouvant amener à surestimer la fréquence de l'association SMD-MAI.

La fréquence des antécédents thrombo-emboliques veineux (10%) est importante dans notre série. Nous n'avons pas retrouvé de données sur ce sujet dans la littérature.

Le diagnostic de MAI est antérieur ou concomitant à celui du SMD dans 87.5% des cas, comme précédemment retrouvé par Mekinian [40], ou Bouali [6], à l'inverse des travaux d'Enright (dans plus de 50% des cas, diagnostic de MAI après celui de SMD) [49]. Cependant, la notion de simultanéité n'est pas détaillée dans les études. Pour notre étude, nous avons considéré que MAI et SMD étaient concomitants dans un délai de 1 an, le délai diagnostique pour la MAI étant généralement de cet ordre.

Nos résultats retrouvent une meilleure survie lorsque les MAI se déclenchent après le SMD.

Beaucoup de données biologiques sont manquantes pour nos patients, et leur fluctuation dans le temps rend leur interprétation délicate.

43% présentent des anticorps anti-nucléaires positifs, taux supérieur à la prévalence dans la population générale qui est de 20 à 25% chez les plus de 60 ans (augmentation avec l'âge). La présence d'anticorps anti-cytoplastes des polynucléaires neutrophiles, sans spécificité PMO ou PR3, n'a aucune valeur diagnostique.

46% de nos patients présentent également des anticorps anti-phospholipides positifs, et malgré 10% d'antécédents thrombo-emboliques veineux, leur significativité sans contrôle à 3 mois est incertaine.

La positivité des biopsies d'organe à visée diagnostique était importante (70%), similaire à celle de l'étude de Mekinian et al. [37].

Chez 5 patients, on note lors des poussées de MAI une aggravation parallèle des cytopénies (4 poussées cutanées et 1 poussée articulaire). Mekinian ne retrouvait pas d'association entre l'activité de la MAI et le SMD ($p=0.3$) [37]. Nous n'avons pas pu préciser la lignée hématologique atteinte, mais une part inflammatoire à l'aggravation d'une anémie ne peut être exclue.

88% de nos patients étaient traités pour leur MAI par une corticothérapie systémique, avec une réponse de l'ordre de 86% et une cortico-dépendance à 69%. Ces résultats sont cohérents avec les études de Mekinian [37] et Enright [49] : corticothérapie de 91 à 100% des patients, cortico-dépendance de 32 à 66.6%.

La réponse au traitement, que ce soit pour le SMD ou la MAI, est difficile à évaluer : les critères de réponses ne sont pas formalisés. Une évaluation de la réponse par les critères IWG [15] pour le SMD aurait permis une meilleure standardisation.

L'azacitidine est le traitement du SMD le plus efficace sur les MAI pour nos patients. Fraison et al. [51] avaient déjà démontré son efficacité sur le contrôle de la MAI et l'épargne cortisonique.

L'azacytidine a une activité pro-apoptotique directe sur les cellules myélodysplasiques, mais aussi des fonctions immuno-modulatrices : augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs [52], inhibition de l'expansion des lymphocytes T CD4+ cytotoxiques diminution de l'expression de cytokines inflammatoires comme l'interferon-gamma [53] ou l'interleukine-6 [54].

Nous avons volontairement exclu de l'étude les SMD d'allure secondaire. Ils appartiennent en effet à un groupe différent dans la classification OMS 2016, celui des néoplasies myéloïdes post-traitement (SMD-t). Les principaux médicaments impliqués sont l'azathioprine et le cyclophosphamide, dans un délai de 3 à 10 ans. La physiopathologie de développement du SMD est alors différente; ils ont un pronostic plus péjoratif et des anomalies génétiques différentes [55-57]. Ces t-SMD sont relativement fréquents, même si l'on ne peut affirmer avec certitude leur origine cytotoxique. 40% des patients de la série de Billstrom et al. avaient reçu auparavant une chimiothérapie ou une radiothérapie [50].

Les analyses de survie pour notre cohorte retrouvent une meilleure survie pour les patients SMD/MAI+ par rapport aux SMD/MAI- ($p=0.04$).

Seule l'étude récente de Komrokji [38] mettait également en évidence un avantage de survie significatif pour les SMD/MAI+ versus SMD/MAI- (survie globale médiane de 60 mois (IC95% 50-70) vs 45 mois (IC95% 40-49), $p=0.006$).

Les autres travaux retrouvaient des différences non significatives [6, 37, 41, 42, 45, 46, 49].

Conclusion

La survenue de manifestations systémiques au cours des syndromes myélodysplasiques n'est pas fortuite : l'association SMD-MAI est fréquente et doit être recherchée activement.

L'apparition d'une altération de l'état général, parfois fébrile, de poly-arthralgies ou de lésions cutanées, notamment chez le sujet âgé, doit faire évoquer le diagnostic de MAI associée au SMD.

Les patients présentant des MAI associées à un SMD ont dans notre étude une meilleure survie que ceux présentant un SMD isolé, l'activation du système immunitaire pouvant permettre de contrôler la prolifération des cellules clonales anormales.

La physiopathologie du SMD est complexe, associant une anomalie clonale au niveau des cellules souches hématopoïétiques et une réponse immunologique aberrante. Ces SMD secondaires à une dérégulation du système immunitaire peuvent répondre aux traitements immunosuppresseurs.

Les MAI associées aux SMD sont cortico-sensibles mais cortico-dépendantes, pouvant justifier la mise en route d'un traitement par azacitidine qui permet de prendre en charge les deux pathologies.

Une surveillance attentive de la numération sanguine chez un patient suivi pour une MAI doit évoquer un SMD sous-jacent ou consécutif aux traitements immunosuppresseurs. Un myélogramme doit rapidement être réalisé après éviction des causes classiques de cytopénies.

La collaboration entre internistes et hématologues est primordiale pour la prise en charge. Nos résultats doivent être complétés par des études prospectives afin de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et physiopathologiques de ces associations, afin d'aboutir à des thérapeutiques optimales sur les deux pathologies.

Bibliographie

- [1] Celada A, Farquet JJ, Muller AF. Refractory sideroblastic anemia secondary to autoimmune hemolytic anemia. *Acta Haematol.* 1977;58(4):21-36.
- [2] Al Ustwani O, Ford LA, Sait SJ, et al. Myelodysplastic syndromes and autoimmune diseases-case series and review of literature. *Leuk Res* 2013;37:894-9.
- [3] Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with auto-immune conditions. *Br J Cancer* 2009;100:822–8.
- [4] Wilson AB, Neogi T, Prout M, Jick S. Relative risk of myelodysplastic syndromes in patients with autoimmune disorders in the general practice research database. *Cancer Epidemiol* 2014;38:544-9.
- [5] Kristinsson SY, Björkholm M, Hultcrantz M, et al. Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2011;29:2897-903.
- [6] Bouali F, Berrah A, Si Ahmed-Bouali D, Harrieche F, Benhalima M, Hamladji RM, Arrada M. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Prospective study (series of 40 patients), *Rev Med Interne.* 2005 Oct;26(10):777-83.
- [7] T Okamoto, M Okada, A Mori, *et al.* Correlation between immunological abnormalities and prognosis in myelodysplastic syndrome patients. *Int J Hematol*, 66 (1997), pp. 345-351.
- [8] Haute autorité de Santé (HAS) : Guide du parcours de soins : Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques, mai 2015.
- [9] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982;51:189.

[10] Vardiman JW, Lee Harris N, Brunning RD. The world organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002 ; 100 : 2292-302.

[11] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.

[12] Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016.

[13] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079_88.

[14] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2012;120(12):2454-65.

[15] Cheson BD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006 Jul 15;108(2):419-25. Epub 2006 Apr 11.

[16] Baumann I, Scheid C, Koref MS et al. Autologous lymphocytes inhibit hemopoiesis in long-term culture in patients with myelodysplastic syndrome. *Exp Hematol* 2002;30(12):1405-11.

[17] Zeng W, Miyazato A, Chen G et al. Interferon-gamma-induced gene expression in CD34 cells: identification of pathologic cytokine-specific signature profiles. *Blood* 2006;107(1):167-75.

- [18] Maciejewski J, Selleri C, Anderson S et al. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. *Blood* 1995;85(11):3183-90.
- [19] Claessens YE, Bouscary D, Dupont JM et al. In vitro proliferation and differentiation of erythroid progenitors from patients with myelodysplastic syndromes: evidence for Fas-dependent apoptosis. *Blood* 2002;99(5):1594-601.
- [20] Lazarini M, Traina F, Winnischofer SM et al. Effects of thalidomide on long-term bone marrow cultures from patients with myelodysplastic syndromes: induction of IL-10 expression in the stromal layers. *Leuk Res* 2011;35(8):1102-7.
- [21] Zhou L, Nguyen AN, Sohal D et al. Inhibition of the TGF-beta receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. *Blood* 2008;112(8):3434-43.
- [22] Giannouli S, Tzoanopoulos D, Ritis K et al. Autoimmune manifestations in human myelodysplasia: a positive correlation with interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):578-82.
- [23] Kordasti SY, Ingram W, Hayden J et al. CD4+CD25+high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2007;110:847-50.
- [24] Braun T, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes (MDS) and autoimmune disorders (AD) : Cause or consequence ? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:327-36.
- [25] Kordasti SY, Afzali B, Lim Z et al. IL-17 producing CD4(+) T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2009;145(1):64-72.
- [26] Kotsianidis I, Bouchliou I, Nakou E et al. Kinetics, function and bone marrow trafficking of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia* 2009;23(3):510-8.

[27] Kiladjian JJ, Visentin G, Vieu E, Chevret S, Eclache V, Stirnemann J, et al. Activation of cytotoxic T-cell receptor gammadelta T lymphocytes in response to specific stimulation in myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2008;93:381–9.

[28] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:1–11.

[29] Fain O, Paries J, Hamidou M et al. Vasculitides and cancers: 60 cases. *Arthritis Rheum* 2004;50:S436.

[30] Baron F, Suciú S, Amadori S et al. Value of infliximab (Remicade®) in patients with low-risk myelodysplastic syndrome: final results of a randomized phase II trial (EORTC trial 06023) of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica* 2012;97(4):529-33.

[31] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and malignancy. *Am J Med* 1987;82:1220–6.

[32] Reuss-Borst MA, Pawelec G, Saal JG et al. Sweet's syndrome associated with myelodysplasia: possible role of cytokines in the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 1993;84(2):356-8.

[33] Delluc A, Limal N, Puéchal X et al. Efficacy of anakinra, an IL-1 receptor antagonist, in refractory Sweet syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67(2):278-9.

[34] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjogren's syndrome/ Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria

proposed by the American European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61(6): 554-8.

[35] Novaretti MC, Sopelete CR, Velloso ER, Rosa MF, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DA. Immunohematological findings in myelodysplastic syndrome. *Acta Haematol.* 2001;105:1–6.

[36] Park SJ, Han CW, Lee JH, Eom HS, Lee SH, Jeong DC, et al. Cyclosporine A in the treatment of a patient with immune thrombocytopenia accompanied by myelodysplastic syndrome and nephrotic syndrome. *Acta Haematol* 2003;110:36–40.

[37] Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):291-300.

[38] Komrokji RS, Kulasekararaj A, Al Ali NH, et al. Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2016;91(5):E280-E283.

[39] Lee SJ, Park JK, Lee EY, et al. Certain autoimmune manifestations are associated with distinctive karyotypes and outcomes in patients with myelodysplastic syndrome: a retrospective cohort study. *Med (Baltimore).* 2016;95(13):e3091.

[40] Mekinian A, Braun T, Decaux O et al. Inflammatory arthritis in patients with myelodysplastic syndromes: a multicenter retrospective study and literature review of 68 cases. *Medicine* 2014;93:1_10.

[41] Ki-Jo Kim, Seung-Ki Kwok, Yun-Jung PARK, Wan-Uk Kim and Chul-Soo CHO. Low C3 levels is associated with neutropenia in a proportion of patients with myelodysplastic syndrome: retrospective analysis, *International Journal of Rheumatic Diseases* 2012; 15: 86–94.

[42] De Hollanda A, Beucher A, Henrion D, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia : a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res.* 2011;63(8):1188-1194.

[43] Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. *Br J Cancer.* 2009;100(5):822-828.

[44] Dalamaga M, Karmaniolas K, Matekovits A, Migdalis I, Papadavid E. Cutaneous manifestations in relation to immunologic parameters in a cohort of primary myelodysplastic syndrome patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(5):543-548.

[45] Marisavljević D, Kraguljac N, Rolović Z. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes: clinical features and characteristics of the lymphoid population. *Med Oncol.* 2006;23(3):385-391.

[46] Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(5):626-632.

[47] S. Berthier, N. Magy, H. Gil, M.B. Schneider, D.A. Vuitton, J.L. Dupond. Myélodysplasies et maladies systémiques : une association non fortuite. *Rev Med Interne*, 22 (2001), pp. 428-432.

[48] Hamidou MA, Derenne S, Audrain MA, Berthelot JM, Boumalassa A, Grolleau JY. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology (Oxford).* Apr; 2000 39(4):417-20.

[49] Enright H, Jacob HS, Vercellotti G, Howe R, Belzer M, Miller W. Paraneoplastic autoimmune phenomena in patients with myelodysplastic syndromes: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1995;91(2):403-408.

[50] Billström R, Johansson H, Johansson B, Mitelman F. Immune-mediated complications in patients with myelodysplastic syndromes: clinical and cytogenetic features. *Eur J Haematol.* 1995;55(1):42-48.

[51] Jean-Baptiste Fraison, Arsene Mekinian, Eric Grignano, Jean-Emmanuel Kahn, Jean-Benoit Arlet, et al. Efficacy of Azacitidine in Autoimmune and Inflammatory Disorders associated with Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Leukemia Research*, Elsevier, 2016, 43, pp.13-17.

[52] Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2012;119:3361–9. doi:10.1182/blood-2011-09-377044.

[53] Frietsch JJ, Dornaus S, Neumann T, Scholl S, Schmidt V, Kunert C, et al. Paraneoplastic inflammation in myelodysplastic syndrome or bone marrow failure: case series with focus on 5-azacytidine and literature review. *Eur J Haematol* 2014;93:247–59. doi:10.1111/ejh.12311.

[54] Poplutz MK, Wessels I, Rink L, Uciechowski P. Regulation of the Interleukin-6 gene expression during monocytic differentiation of HL-60 cells by chromatin remodeling and methylation. *Immunobiology* 2014;219:619–26. doi:10.1016/j.imbio.2014.03.016.

[55] Churpek JE, Larson RA. The evolving challenge of therapy-related myeloid neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:309-17.

[56] Kwong YL. Azathioprine : Association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J Rheumatol* 2010;37:485-90.

[57] McCarthy CJ, Sheldon S, Ross CW, McCune WJ. Cytogenetic abnormalities and therapy-related myelodysplastic syndromes in rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1998;41:1493-6.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

