HAL
open science

Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques avec elliptocytose : étude bibliographique et revue de la littérature

Anne-Margaux Legland

To cite this version:

Anne-Margaux Legland. Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques avec elliptocytose : étude bibliographique et revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03193720

HAL Id: dumas-03193720

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03193720v1

Submitted on 9 Apr 2021

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques avec elliptocytose : étude bibliographique et revue de la littérature

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 7 Avril 2021

Par Madame Anne-Margaux LEGLAND épouse DEJEAN

Née le 6 juin 1994 à Paris 15eme (75)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancienne élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COSTELLO Régis	**Président**
Madame le Docteur (MCU-PH) LOOSVELD Marie	**Assesseur**
Madame le Docteur FOUCHER Barbara	**Directeur**
Madame le Docteur BERDA-HADDAD Yaël	**Assesseur**
Madame le Docteur VILA Liliana	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques avec elliptocytose : étude bibliographique et revue de la littérature

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 7 Avril 2021

Par Madame Anne-Margaux LEGLAND épouse DEJEAN

Née le 6 juin 1994 à Paris 15eme (75)

Élève de l'Ecole du Val-de-Grâce - Paris

Ancienne élève de l'Ecole de Santé des Armées – Lyon-Bron

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COSTELLO Régis	**Président**
Madame le Docteur (MCU-PH) LOOSVELD Marie	**Assesseur**
Madame le Docteur FOUCHER Barbara	**Directeur**
Madame le Docteur BERDA-HADDAD Yaël	**Assesseur**
Madame le Docteur VILA Liliana	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
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

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

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	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (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)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiqu
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

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 retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

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

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (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) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (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)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

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

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

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

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

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

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

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

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

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

REMERCIEMENTS

MINISTÈRE DES ARMÉES

Liberté
Égalité
Fraternité

Service de santé des armées

ECOLE DU VAL-DE-GRACE

A Monsieur le médecin chef des services Jean-François GALLET

Directeur de l'École du Val-de-Grâce par intérim

Chevalier de l'ordre national de la Légion d'honneur

Chevalier de l'ordre national du Mérite

Chevalier de l'ordre du Mérite maritime

HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES SAINTE-ANNE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Yves AUROY

Médecin chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de l'ordre national la Légion d'honneur

Officier de l'ordre national du Mérite

Médaille de la Défense Nationale échelon or

A Monsieur le Médecin Chef des Services de classe normale Mehdi OULD-AHMED

Médecin chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de l'ordre national de la Légion d'honneur

Chevalier de l'ordre national du Mérite

Chevalier de l'ordre des Palmes académiques

A Monsieur le Médecin Chef des Services Hors classe Philippe REY

Coordinateur pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef du service de pathologie digestive

Chevalier de l'ordre national de la Légion d'honneur

Officier de l'ordre national du Mérite

Chevalier de l'ordre des Palmes académiques

Au Professeur Régis Costello,
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Docteur Barbara Foucher,
Je te remercie de m'avoir confié ce travail, d'avoir été disponible, de m'avoir soutenue et relue tout au long de la rédaction. Mais surtout, je te remercie de m'avoir transmis ton intérêt pour la cytologie.

Aux Docteurs Marie Loosveld, Yaël Berda et Liliana Vila,
Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury, et pour le temps que vous m'avez consacré dans la préparation de ce travail.

Aux biologistes et techniciens des laboratoires de Laveran et de Sainte-Anne,
Je vous remercie pour votre accueil pendant ces années d'internat et pour votre implication dans ma formation.

A Inès, Kilian et Eric,
Je vous remercie pour votre amitié fidèle pendant nos années de médecine, et j'espère que nous pourrons nous revoir bientôt.

A mes relecteurs,
Je vous remercie pour votre œil critique, vos conseils et vos corrections.

A ma famille

A mes parents, mes frères et sœurs

A Anthony, à Eloi

Merci pour votre soutien inconditionnel.

Avec tout mon amour.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX 4
LISTE DES FIGURES 4
1. INTRODUCTION 5
2. GENERALITES SUR LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES 8
2.1 Physiopathologie 9
2.2 Circonstances de découverte et manifestations cliniques 10
2.3 Diagnostic 11
2.3.1 L'hémogramme 11
2.3.2 Le myélogramme 13
2.3.3 L'analyse cytogénétique 16
2.4 Classification 17
2.5 Epidémiologie et facteurs de risque 19
2.6 Thérapeutique 22
2.6.1 Traitement des SMD de bas risque 22
2.6.1.1 Prise en charge des cytopénies 23
2.6.1.2 Le luspatercept 25
2.6.1.3 Le lénalidomide 25
2.6.1.4 Les soins de support 25
2.6.1.5 Les traitements à l'étude 26
2.6.2 Traitement des SMD de haut risque 26
2.6.2.1 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques 27
2.6.2.2 Les agents hypométhylants 28
2.6.2.3 Traitements à l'étude 29
3. PLACE DE LA CYTOGENETIQUE DANS L'ABORD DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES 31
3.1 Méthodes d'étude cytogénétique 32
3.1.1 Cytogénétique conventionnelle 32
3.1.2 Hybridation in situ avec fluorescence (FISH) 32
3.2 Généralités sur la cytogénétique des SMD 34

3.3 Anomalies cytogénétiques des SMD et fréquence 35
3.4 Anomalies cytogénétiques classant SMD 36
3.5 Impact pronostique des anomalies cytogénétiques associées aux SMD 37
3.6 Avancées 42
4. ASSOCIATIONS ENTRE ANOMALIES CYTOGENETIQUES ET ASPECT CYTOLOGIQUE DANS LES SMD 45
4.1 Aspect cytologique des SMD del(5q) 46
4.2 Aspect cytologique des SMD avec mutation de *SF3B1* 49
4.3 Aspect cytologique des SMD avec del(20q) 50
4.3.1 Hémopathies associées à la del(20q) 50
4.3.2 Cytopénies dans les SMD avec del(20q) 51
4.3.3 Anomalies morphologiques dans les SMD avec del(20q) 52
5. L'ELLIPTOCYTOSE 54
5.1 Structure de la membrane érythrocytaire 55
5.2 Définition de l'elliptocytose 57
5.3 Principales causes d'elliptocytose 58
5.4 Exploration d'une elliptocytose 60
6. REVUE DE LA LITTERATURE : SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES ET ELLIPTOCYTOSE 64
6.1 Matériel et méthodes 65
6.1.1 Sujet de la revue 65
6.1.2 Paramètres de la recherche 65
6.1.3 Identification et sélection des articles 66
6.1.4 Admissibilité des articles 67
6.1.5 Inclusion des articles 67
6.2 Résultats 70
6.2.1 Description de la population 70
6.2.2 Les cytopénies 70
6.2.3 Classification des SMD et score IPSS 71
6.2.4 Le caryotype 72
6.2.5 Caractérisation de l'anémie 72
6.3 Discussion 74
6.3.1 Preuve de l'origine acquise de l'elliptocytose 74

6.3.2 Caractéristiques générales des patients 75
6.3.2.1 Classification OMS 75
6.3.2.2 Catégories de risque IPSS-R 76
6.3.2.3 Cytopénies 77
6.3.2.4 Evolution 77
6.3.3 SMD et del(20q) 78
6.3.4 Caryotypes 79
6.3.4.1 Elliptocytose et del(20q) 79
6.3.4.2 Elliptocytose et anomalies du chromosome 14 83
6.3.4.3 Elliptocytose et trisomie 8 84
6.3.5 Etude des hématies 85
6.3.6 Forces et limites 86
7. CONCLUSION 87
8. ANNEXES 90
9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux signes de dysmyélopoïèse observés dans le sang périphérique de patients atteints de SMD 12
Tableau 2 : Principaux signes de dysmyélopoïèse observés sur le myélogramme de patients atteints de SMD 15
Tableau 3 : Classification OMS 2016 des syndromes myélodysplasiques 17
Tableau 4 : Anomalies cytogénétiques classant SMD même en l'absence de dysplasie 36
Tableau 5 : Classification cytogénétique de l'IPSS-R et risque associé 37
Tableau 6 : Valeurs de score pronostique selon l'IPSS-R 39
Tableau 7 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS-R et risque associé 39
Tableau 8 : Valeurs de score pronostique selon l'IPSS 40
Tableau 9 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS et risque associé 40
Tableau 10 : Méthodologie de la revue de la littérature 66

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des différents types de SMD d'après le registre des SMD de Düsseldorf 20
Figure 2 : Options thérapeutiques dans les SMD de faible risque 23
Figure 3 : Options thérapeutiques dans les SMD de haut risque 27
Figure 4 : Nouvelles options après échec des agents hypométhylants 30
Figure 5 : Coupe transversale de la membrane érythrocytaire 55
Figure 6 : Courbes d'ektacytométrie en gradient osmotique typiques de l'elliptocytose 61
Figure 7 : Diagramme de flux PRISMA 69
Figure 8 : Répartition des catégories de risque selon l'IPSS-R 76

1. INTRODUCTION

Le syndrome myélodysplasique (SMD) est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique, caractérisée par une hématopoïèse inefficace à l'origine d'une dysplasie touchant une ou plusieurs lignées myéloïdes, et de cytopénies périphériques [1]. Pour chaque lignée, les anomalies observées peuvent concerner le noyau, le cytoplasme ou la taille des éléments. Des éléments immatures peuvent être présents. L'atteinte de la lignée érythroïde peut également se caractériser par la présence de sidéroblastes en couronne. Des anomalies cytogénétiques sont présentes dans 40 à 60% des cas [2]. Lorsqu'elles sont recherchées, des anomalies moléculaires sont mises en évidence dans 80% des cas [3]. Cette recherche est de plus en plus réalisée en routine afin de préciser le pronostic et d'aider à la décision thérapeutique, mais l'implication de ces mutations dans le développement de la maladie n'est pas toujours connue. Il est probable que les progrès technologiques permettent une progression rapide des connaissances sur ce point dans les années à venir.

L'elliptocytose est la plupart du temps d'origine héréditaire [4] ; des mutations de la protéine 4.1, de l'α- et de la β-spectrine, de la glycophorine C et de la protéine bande 3 ont été décrites. L'elliptocytose d'origine acquise est beaucoup plus rare. Il peut s'agir d'une carence en fer, en folates ou en vitamine B12, d'une hémoglobinopathie, d'une insuffisance rénale, thyroïdienne ou hépatique [4]. De rares cas d'elliptocytose associée à une hémopathie ont été rapportés, et notamment dans le contexte d'un syndrome myélodysplasique. L'elliptocytose serait alors une manifestation de la dysplasie de la lignée érythroïde. Certains auteurs ont suggéré qu'elle soit due à la présence d'une délétion (20q) dans le clone dysplasique et à la diminution du taux de protéine 4.1 chez ces patients [5–10]. Cependant les mécanismes reliant del(20q), déficit en protéine 4.1 et elliptocytose dans les SMD n'ont pas été élucidés jusqu'à présent.

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse des différents cas publiés dans la littérature associant elliptocytose et SMD, et de décrire les caryotypes des patients. Ceci permettra de conforter ou non l'hypothèse selon laquelle cette présentation atypique du SMD est fréquemment associée à une del(20q), et d'expliquer les mécanismes en jeu. Après un rappel bibliographique sur les SMD, la place de la cytogénétique dans leur étude et les associations déjà décrites entre anomalie cytogénétique ou moléculaire et cytologie, nous décrirons les principales causes d'elliptocytose et les moyens à notre disposition pour l'explorer. Nous présenterons ensuite les modalités de réalisation de notre revue des cas

publiés dans la littérature. Puis nous détaillerons et discuterons les résultats obtenus en les comparant aux données récentes de la littérature. Nous nous attacherons à étudier en détail les résultats des différentes explorations réalisées pour tenter de comprendre le mécanisme de l'elliptocytose dans ces SMD, et plus particulièrement l'étude cytogénétique. Nous synthétiserons les différentes pistes actuellement évoquées pour expliquer cette présentation cytologique atypique.

2. GENERALITES SUR LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

2.1 Physiopathologie

Le syndrome myélodysplasique est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique. Une mutation somatique survient dans une cellule souche hématopoïétique, lui conférant un avantage de survie et de croissance, conduisant à la formation locale d'un clone. Il s'agit classiquement d'une mutation d'un gène d'épissage de l'ARN ou de méthylation de l'ADN. Cette première mutation est appelée mutation conductrice fondatrice [1]. Les cellules clonales migrent ensuite du site primaire vers d'autres zones de la moelle osseuse, remplaçant progressivement les cellules myéloïdes normales. Ainsi, la grande majorité des cellules présentes dans le sang périphérique finissent par être issues du clone. Elles peuvent également avoir d'autres mutations qu'elles ont acquises au cours de leur migration, du fait de l'instabilité génomique conférée par la première mutation. Il peut s'agir également d'anomalies chromosomiques.

Une fois que le clone est dominant dans la moelle osseuse, la maladie peut être symptomatique, ou non, selon la mutation somatique en cause : il faut parfois une association de mutations pour que la maladie devienne symptomatique. Les mutations surajoutées à la mutation fondatrice sont appelées mutations coopérantes [1]. On assiste alors à un défaut de maturation et/ou à un excès d'apoptose, conduisant à une dysplasie de la lignée, à une hématopoïèse inefficace et à des cytopénies périphériques [1]. Des anomalies du microenvironnement, notamment du stroma et du système immunitaire, contribuent à ces mécanismes [2] : une dérégulation de l'immunité inflammatoire et lymphocytaire T et NK a été décrite [11].

Les cellules clonales peuvent au cours de l'évolution de la maladie acquérir d'autres mutations, appelées mutations conductrices sous-clonales [1], et ainsi créer des sous-clones. Ces mutations impliquent la plupart du temps des gènes de modification de la chromatine, de régulation de la transcription ou de transduction du signal, altérant les capacités de différenciation et de maturation des cellules. En résultent une augmentation progressive du nombre de blastes au cours de la maladie, et une évolution vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Ainsi, une LAM secondaire à un SMD est généralement constituée de plusieurs sous-clones ayant acquis parallèlement les mutations altérant les capacités de différenciation et de maturation des cellules : le contingent clonal est donc hétérogène [1].

2.2 Circonstances de découverte et manifestations cliniques

Les SMD sont asymptomatiques dans 55% des cas au diagnostic [12] ; le diagnostic est alors évoqué devant la présence de cytopénies et/ou de signes de dysplasie sur un hémogramme réalisé dans le cadre d'une autre pathologie ou d'un examen de routine.

Lorsque le SMD est symptomatique, le tableau clinique est dominé par les manifestations des cytopénies. L'anémie se manifeste par une pâleur cutanéo-muqueuse, une asthénie, une tachycardie, parfois un angor. Ces manifestations sont parfois tardives du fait de l'installation très progressive de la cytopénie. La neutropénie se manifeste par des infections fréquentes et/ou graves, la plupart du temps bactériennes, de localisation pulmonaire ou digestive [2]. La thrombopénie se manifeste par des signes hémorragiques, la plupart du temps un purpura cutanéo-muqueux. Les signes hémorragiques sont plus intenses que ne le voudrait la numération plaquettaire, du fait de la thrombopathie fréquemment associée et qui peut être aggravée par la prise éventuelle d'un traitement antiagrégant plaquettaire.

Des manifestations extra-hématologiques, et notamment auto-immunes, sont observées dans 15-25% des cas : il peut s'agir d'une vascularite des moyens vaisseaux, d'une atteinte cutanée, par exemple une vascularite neutrophilique, ou d'une atteinte rhumatologique comme une polychondrite atrophiante ou une pseudo-polyarthrite rhumatoïde [2].

Une splénomégalie est rare dans les SMD et doit faire rechercher une forme frontière SMD/SMP.

2.3 Diagnostic

Le diagnostic du SMD est biologique et repose sur trois examens principaux : l'hémogramme, le myélogramme et l'analyse cytogénétique.

2.3.1 L'hémogramme

Des cytopénies sont systématiquement présentes au diagnostic. Lorsque la maladie est asymptomatique, ce sont souvent ces cytopénies inexpliquées et persistantes dans le temps qui conduisent le clinicien à une exploration plus poussée et ainsi au diagnostic de SMD. Dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elles sont définies par un taux d'hémoglobine < 100 g/L, des plaquettes < 100 G/L et des polynucléaires neutrophiles < 1,8 G/L [13]. Lorsqu'il s'agit d'une cytopénie isolée, la plus fréquente est de loin l'anémie, qui est alors classiquement normo- ou macrocytaire et arégénérative. La leucopénie avec neutropénie est parfois associée à une blastose périphérique mais celle-ci reste toujours inférieure à 20%, sinon il s'agit d'une leucémie aiguë. Une monocytose > 1 G/L, surtout si elle est associée à une myélémie, doit faire évoquer un syndrome frontière myélodysplasique/myéloprolifératif et en particulier une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). La thrombopénie, quant à elle, est rarement sévère. Ces cytopénies peuvent être isolées, mais peuvent également associer plusieurs lignées hématopoïétiques : on observe alors une bi- voire une pancytopénie.

Les cytopénies sont fréquentes mais non spécifiques des SMD, et c'est l'analyse attentive du frottis sanguin après coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG) qui permet parfois d'évoquer le diagnostic de SMD, lorsqu'elle met en évidence des anomalies qualitatives d'une ou plusieurs lignées. Les principales anomalies observées sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Principaux signes de dysmyélopoïèse observés dans le sang périphérique de patients atteints de SMD [1,14,15]

Signes de dysérythropoïèse
Anisocytose, macrocytose, poïkilocytose, anisochromie, ponctuations basophiles, dacryocytes, double population normo- et hypochrome
Signes de dysgranulopoïèse
- *Anomalies nucléaires* : hyposegmentation du noyau, parfois d'aspect pseudo-Pelger ou en bissac, hypersegmentation irrégulière, projections nucléaires, anomalies de condensation de la chromatine - *Anomalies cytoplasmiques* : hypo- voire dégranulation, anomalie de répartition des grains, persistance de basophilie (corps de Döhle), présence de granulations pseudo-Chediak - *Anomalies de taille des éléments* : macropolycytes, éléments de taille réduite
Signes de dysthrombopoïèse
Anisoplaquettose, macroplaquettes voire plaquettes géantes, dégranulation des plaquettes, contenu hétérogène en grains, micromégacaryocytes
Présence d'éléments immatures
Blastes, érythroblastes

Les signes de dysmyélopoïèse observés dans le sang périphérique ne sont cependant pas spécifiques du SMD et doivent être pris en compte avec précaution. Les signes de dysérythropoïèse notamment sont fréquemment observés par les cytologistes dans diverses situations pathologiques dont la plus classique est la carence en folates et en vitamine B12. S'ils doivent faire évoquer un SMD, les signes de dysérythropoïèse doivent avant tout faire rechercher d'autres causes ; c'est leur persistance dans le temps, après correction d'autres anomalies, qui permettra de retenir plus spécifiquement l'hypothèse du SMD et d'explorer par un myélogramme. Les signes de dysthrombopoïèse sont également peu spécifiques mais plus rarement observés. Les signes de dysgranulopoïèse et la présence d'éléments immatures, quant à eux, sont assez évocateurs d'un SMD et doivent être recherchés avec attention devant la présence d'une ou plusieurs cytopénies. Ils peuvent cependant eux aussi constituer des pièges que le cytologiste doit connaître afin de les éviter. Natelson et Pyatt donnent quelques éléments clés qui doivent alerter le cytologiste car ils ne correspondent pas à la présentation habituelle du SMD [16]. Ils citent notamment :

- le jeune âge du patient (< 40 ans) ;
- la présence de sidéroblastes en couronnes sans augmentation du volume globulaire moyen (VGM), et surtout sans anomalie cytogénétique (ni mutation de *SF3B1*), qui doit faire évoquer une intoxication à l'arsenic ou au plomb, un usage excessif de zinc ou encore un déficit en cuivre, notamment à la suite d'une chirurgie bariatrique ;
- une antibiothérapie prolongée par certains antibiotiques comme le chloramphénicol, le linézolide, certaines tétracyclines et les antituberculeux (pyrazinamide, isoniazide, rifampicine). On observe alors une anémie sidéroblastique, et parfois également des anomalies de segmentation des noyaux des polynucléaires voire des formes pseudo-Pelger ;
- la présence de vacuoles cytoplasmiques et parfois nucléaires des précurseurs myéloïdes et érythroïdes, qui peut être due à la toxicité de certains des antibiotiques cités précédemment, à celle de l'arsenic, de l'alcool, ou au déficit en cuivre ;
- un traitement immunosuppresseur, classiquement dans un contexte de transplantation d'organe, et notamment par le tacrolimus ou le mycophénolate mofétil. On peut alors également observer des formes pseudo-Pelger ;
- l'absence d'anomalie cytogénétique, surtout si des techniques FISH et SNP-arrays ont été utilisées ;
- la thrombopénie avec absence de mégacaryocytes, qui doit faire évoquer notamment un lupus ou un thymome ;
- l'absence d'excès de blastes ne peut évidemment pas faire éliminer un SMD, mais à l'inverse la présence d'un excès de blastes est très en faveur d'un SMD plutôt que d'une dysmyélopoïèse d'une autre cause ;
- une maladie auto-immune systémique ou cutanée, précédant l'apparition de la dysmyélopoïèse. La dysmyélopoïèse observée serait alors une manifestation de la pathologie auto-immune, et il a été observé que le traitement de la pathologie immunitaire permettrait une rémission de la dysmyélopoïèse ;
- une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

2.3.2 Le myélogramme

La moelle est en général de cellularité normale à augmentée, contrastant avec les cytopénies observées en périphérie. La biopsie ostéo-médullaire (BOM) peut trouver son intérêt dans le

cadre des SMD hypocellulaires, notamment pour proposer une thérapeutique adaptée à ce type particulier de SMD [17]. Mais elle est peu réalisée en pratique car si la BOM peut mettre en évidence des signes de dysmyélopoïèse, elle ne permet pas de classer le SMD.

L'analyse du myélogramme après coloration de May-Grünwald-Giemsa permet de rechercher des signes de dysmyélopoïèse des trois lignées. Les lignées dysplasiques ne correspondent pas nécessairement à celles pour lesquelles on a noté des cytopénies en périphérie. Les principaux signes de dysmyélopoïèse observés au niveau médullaire sont présentés dans le tableau 2. D'après la classification OMS, on retient la dysmyélopoïèse d'une lignée lorsqu'au moins 10% des cellules de cette lignée sont morphologiquement anormales [13]. D'après notre expérience, la seule anomalie permettant d'affirmer la dysmyélopoïèse même si elle ne concerne pas 10% de la lignée est la présence de micromégacaryocytes : ils sont rarement observés, mais lorsqu'ils sont présents au niveau médullaire ils signent la dysmégacaryocytopoïèse. On s'attachera également à rechercher des blastes, dont le décompte inclut les blastes indifférenciés, les myéloblastes et les monoblastes. Il s'agit dans la plupart des cas de myéloblastes peu différenciés, mais tous les aspects peuvent être observés.

L'analyse d'un frottis médullaire après coloration de Perls permet d'évaluer les réserves en fer contenues dans les macrophages, mais surtout de rechercher la présence de sidéroblastes. Les sidéroblastes en couronne (ring sideroblasts, RS) sont définis par la présence de grains d'hémosidérine autour du noyau, sur au moins un tiers de son contour. Dans la classification OMS 2016, la présence d'au moins 15% de sidéroblastes en couronne fait classer le SMD dans la catégorie SMD-RS (ou au moins 5% si *SF3B1* est muté) [13].

Tableau 2 : Principaux signes de dysmyélopoïèse observés sur le myélogramme de patients atteints de SMD [1,14,15]

Signes de dysmégacaryocytopoïèse
- *Anomalies nucléaires* : noyau hypo- voire monolobé, bi- ou multinucléarité - *Anomalies cytoplasmiques* : vacuoles cytoplasmiques, anomalies de coloration du cytoplasme - *Anomalies de taille des éléments* : micromégacaryocytes, mégacaryocytes de taille réduite ou de trop grande taille
Signes de dysérythropoïèse
- *Anomalies nucléaires* : irrégularité nucléaire, mitoses, multinucléarité, multilobulation du noyau, gigantisme nucléaire, noyau pycnotique, karyorrhexis, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique - *Anomalies cytoplasmiques* : ponctuations basophiles, anomalies de coloration (cytoplasme feuilleté, par défaut d'hémoglobinisation), vacuoles, expansions cytoplasmiques, corps de Jolly - *Anomalies de taille des éléments* : macroérythroblastes/mégaloblastes
Signes de dysgranulopoïèse
- *Anomalies nucléaires* : hyposegmentation du noyau, parfois d'aspect pseudo-Pelger ou en bissac, hypersegmentation irrégulière, projections nucléaires, anomalies de condensation de la chromatine, binucléarité - *Anomalies cytoplasmiques* : hypo- voire dégranulation, hypergranularité (grains azurophiles), persistance de basophilie (corps de Döhle), présence de granulations pseudo-Chediak, de corps d'Auer, de vacuoles cytoplasmiques - *Anomalies de taille des éléments* : macropolycytes, éléments de taille réduite - *Dysmyélopoïèse sur d'autres cellules* : éosinophiles, basophiles, mastocytes, monocytes…
Blastose
Présence de blastes <20%, incluant blastes indifférenciés, myéloblastes et monoblastes
Coloration de Perls
Présence de sidéroblastes en couronne

2.3.3 L'analyse cytogénétique

L'analyse cytogénétique de la moelle osseuse est centrale dans le diagnostic et la prise en charge du SMD. Elle est nécessaire à la classification pronostique et au choix de la stratégie thérapeutique, et permet parfois à elle seule la classification et même le diagnostic du SMD. Nous y reviendrons au chapitre 3.

2.4 Classification

La classification de référence des syndromes myélodysplasiques est la classification OMS 2008 révisée en 2016 [13]. Elle prend en compte le nombre de lignées cytopéniques, le nombre de lignées dysplasiques, le pourcentage de sidéroblastes en couronne, le pourcentage de blastes sanguins et médullaires, et certaines anomalies cytogénétiques et moléculaires. Les principales entités reconnues sont présentées dans le tableau 3. La révision de 2016 permet notamment de classer un SMD dans la catégorie avec sidéroblastes en couronne, dès 5% de sidéroblastes en couronne si *SF3B1* est muté.

Tableau 3 : Classification OMS 2016 des syndromes myélodysplasiques [13]

Pathologie	**Nombre de lignées dysplasiques**	**Nombre de cytopénies**	**Pourcentage de sidéroblastes en couronne**	**Pourcentage de blastes**	**Cytogénétique**
MDS-SLD SMD avec dysplasie unilignée	1	1 ou 2	<15% (ou <5%[1])	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit, sauf critères de SMD avec del(5q) isolée
MDS-MLD SMD avec dysplasie multilignée	2 ou 3	1 à 3	<15% (ou <5%[1])	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit, sauf critères de SMD avec del(5q) isolée
MDS-RS-SLD SMD avec dysplasie unilignée et sidéroblastes en couronne	1	1 ou 2	≥15% (ou ≥5%[1])	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit, sauf critères de SMD avec del(5q) isolée
MDS-RS-MLD SMD avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne	2 ou 3	1 à 3	≥15% (ou ≥5%[1])	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit, sauf critères de SMD avec del(5q) isolée

SMD avec del(5q) isolée	1 à 3	1 ou 2	Quel qu'il soit	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Del(5q) isolée ou associée à une autre anomalie sauf del(7q) ou -7
MDS-EB1 SMD avec excès de blastes - 1	0 à 3	1 à 3	Quel qu'il soit	SP 2 à 4% MO 5 à 9% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit
MDS-EB2 SMD avec excès de blastes - 2	0 à 3	1 à 3	Quel qu'il soit	SP 5 à 19% MO 10 à 19% ou corps d'Auer	Quelle qu'elle soit
MDS-U avec 1% de blastes en SP	1 à 3	1 à 3	Quel qu'il soit	SP = 1%[2] MO < 5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit
MDS-U avec dysplasie unilignée et pancytopénie	1	3	Quel qu'il soit	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit
MDS-U avec anomalie cytogénétique classant SMD	0	1 à 3	<15% (ou <5%[1])	SP <1% MO <5% sans corps d'Auer	Anomalie cytogénétique classant SMD
RCC Cytopénie réfractaire de l'enfant	1 à 3	1 à 3	Aucun	SP <2% MO <5% sans corps d'Auer	Quelle qu'elle soit

SP : sang périphérique ; MO : moelle osseuse ; [1] : si *SF3B1* est muté ; [2] : doit être observé sur au moins deux prélèvements différents.

2.5 Epidémiologie et facteurs de risque

Le recueil de données épidémiologiques fiables pour les SMD est délicat compte tenu des modifications récentes de la classification internationale, et du fait que ces pathologies ne sont pas toujours incluses dans les registres de surveillance sanitaire. En France, un registre des syndromes myélodysplasiques a été créé en juillet 2003 par le Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Il inclut également les leucémies secondaires chimio- ou radio-induites. Le rapport de novembre 2018 sur les résultats de ce registre nous semble constituer l'analyse épidémiologique française la plus récente et la plus exhaustive sur les SMD. Ainsi, de sa création à novembre 2018, 4254 patients ont été inclus. 400 à 500 nouveaux patients sont actuellement inclus par an [12].

Malheureusement, la répartition des SMD décrite dans ce rapport est basée sur la classification OMS 2008. Une large étude, basée sur le registre des SMD de Düsseldorf, a été réalisée afin de valider les propositions de la classification OMS 2016 et de décrire les caractéristiques des nouveaux types de SMD [18]. Ce registre a inclus 3190 patients atteints d'un SMD diagnostiqué à l'hôpital de Düsseldorf entre 1970 et 2015. C'est à notre connaissance l'étude récente la plus large nous permettant de décrire la répartition des différents types de SMD. Cette répartition est présentée dans la figure 1.

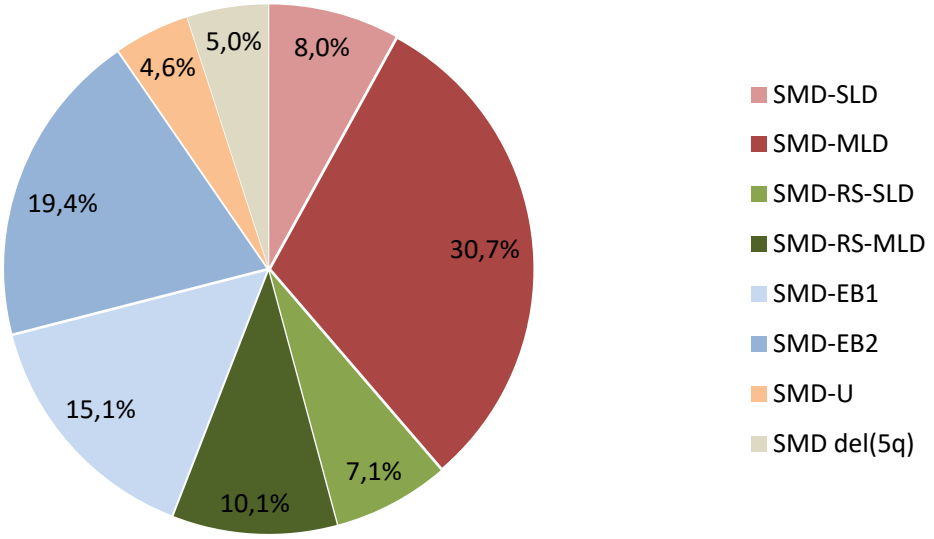

Figure 1 : Répartition des différents types de SMD d'après le registre des SMD de Düsseldorf [18]

Ces données sont cohérentes avec les données du GFM et avec une autre étude épidémiologique française large et aussi exhaustive que possible : l'étude fondée sur les registres de la région Basse-Normandie de 1997 à 2004, ayant inclus 5510 hémopathies malignes dont 13% de SMD [19].

Le SMD est une pathologie du sujet âgé, l'âge moyen au diagnostic étant de 75 ans, et très rare chez l'enfant. La prédominance est masculine, avec 40% de femmes et 60% d'hommes [12]. Avant 60 ans, l'incidence globale est proche de celle des leucémies aiguës myéloïdes, soit 3/100 000 habitants/an. Après 60 ans, l'incidence des SMD augmente avec l'âge : elle atteint 20/100 000 habitants/an à 70 ans, 50/100 000 habitants/an à 80 ans et augmenterait encore au-delà [2]. L'incidence globale est probablement sous-estimée, la maladie étant fréquemment asymptomatique, et le myélogramme n'étant jusqu'à récemment pas toujours réalisé, notamment chez les personnes âgées. Le résultat de cet examen invasif ne modifiait pas significativement la prise en charge, qui reposait dans la plupart des cas sur une prise en charge transfusionnelle. Cependant cela a évolué avec l'utilisation du traitement par azacitidine, qui est efficace dans la correction des cytopénies (surtout de l'anémie) et permet d'éviter des transfusions itératives [20].

Il s'agit d'une forme idiopathique dans 90% des cas. Les 10% restants sont secondaires dans la plupart des cas à une chimiothérapie, par des agents alkylants ou des inhibiteurs de topoisomérases II le plus souvent, et plus rarement par l'hydroxyurée, le pipobroman, l'azathioprine et les analogues des purines ; le risque de SMD secondaire dépend alors de la dose administrée et surtout de la durée du traitement. Il peut s'agir également d'une exposition à des toxiques (benzène, solvants, pesticides, fumée de cigarette, phosphore 32) ou à une irradiation nucléaire ; certaines pathologies hématologiques acquises (aplasie médullaire) ou constitutionnelles (trisomie 21, anémie de Fanconi, neurofibromatose de type 1, syndrome de Schwachman-Diamond, dyskératose congénitale) peuvent également être en cause : les pathologies constitutionnelles expliqueraient 35% des SMD de l'enfant.

2.6 Thérapeutique

Les objectifs possibles du traitement des SMD sont de plusieurs ordres : corriger les cytopénies, notamment l'anémie, ou pallier leurs conséquences ; retarder la transformation en leucémie aiguë ; prolonger la survie et améliorer la qualité de vie.

La priorisation entre ces différents objectifs est faite en fonction de l'âge du patient et de ses comorbidités, et du risque d'évolution en LAM. Ce risque est évalué par les scores IPSS et IPSS révisé (IPSS-R). Le choix thérapeutique en fonction de la stratification du risque est représenté dans les figures 2 et 3. On sépare généralement les patients en fonction de l'IPSS classique en patients à « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé et intermédiaire 2, et patients à « faible risque » associant les patients à risque faible et intermédiaire 1 de l'IPSS. D'une façon générale, on essaiera quand c'est possible chez les patients à risque élevé d'appliquer des traitements visant à empêcher, ou au moins à ralentir l'évolution globale de la maladie ; chez les patients à faible risque, le traitement visera surtout à corriger les cytopénies tout en préservant la qualité de vie. Toutefois, les autres facteurs pronostiques et surtout l'IPSS-R permettent de reclasser certains patients de risque faible en patients de risque plus élevé, pouvant amener à proposer des traitements plus intensifs [21]. Cela dit, les critères selon lesquels les patients à risque intermédiaire selon l'IPSS-R doivent être classés en SMD de haut ou de bas risque sont encore controversés [17].

2.6.1 Traitement des SMD de bas risque

Le patient asymptomatique et présentant des cytopénies peu profondes bénéficie en général d'une simple surveillance. Chez le patient symptomatique, avec notamment des infections fréquentes, et/ou dépendant des transfusions, l'objectif principal du traitement est la correction des cytopénies.

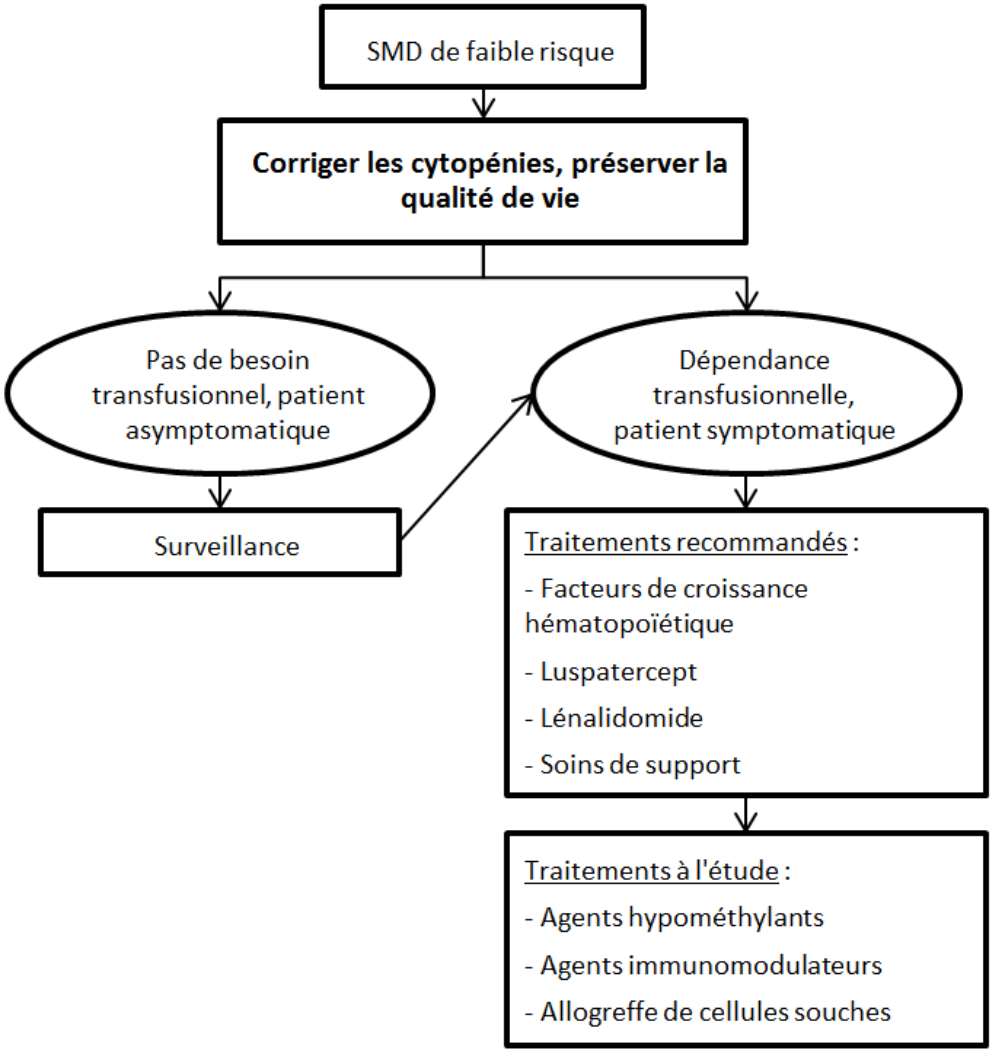

Figure 2 : Options thérapeutiques dans les SMD de faible risque. D'après Garcia-Manero et al [17]

2.6.1.1 Prise en charge des cytopénies

Le traitement symptomatique de l'anémie repose principalement sur les transfusions globulaires, et l'intérêt d'une chélation du fer se discute en cas de transfusions répétées. La surcharge en fer aurait un rôle toxique à terme sur le foie, les glandes endocrines et surtout le cœur. De plus elle jouerait aussi un rôle dans la transformation en LAM et dans la survenue des complications infectieuses [17]. L'indication de la chélation du fer est débattue, puisque le risque d'hémochromatose secondaire, et surtout d'apparition de ses conséquences cliniques, reste souvent hypothétique du fait de l'âge des patients. Elle est donc peu réalisée en pratique. Cependant une étude récente a montré un bénéfice sur la

survie chez les patients atteints d'un SMD à faible risque [22]. Il s'agissait d'un essai de phase II et les résultats nécessitent d'être confirmés par de nouvelles études. Le seuil de ferritinémie à partir duquel la chélation doit être réalisée n'est pas encore déterminé. En revanche elle est indiquée chez les patients allogreffés puisqu'une surcharge martiale même modérée est associée à une réduction de la survie, en raison d'un accroissement de la mortalité liée à la greffe. Les patients éligibles à l'allogreffe doivent donc bénéficier d'un traitement chélateur du fer dès que la ferritinémie dépasse 1000 ng/mL ou si le patient a reçu 20 à 30 concentrés érythrocytaires [21].

Les agents stimulant l'érythropoïèse comme l'érythropoïétine (EPO) peuvent avoir un intérêt : ils apportent un avantage de survie chez les patients répondeurs à faible risque et n'augmentent pas le risque d'évolution en LAM [20]. Ils agissent en bloquant l'apoptose importante des progéniteurs érythroïdes, et en suppléant des taux d'EPO anormalement bas chez certains patients [23]. L'efficacité de ce traitement est majorée par son introduction précoce. Des études ont aussi montré une augmentation de son efficacité lorsqu'il est associé à des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) [17].

Le traitement symptomatique de la neutropénie repose principalement sur le traitement rapide des infections par une antibiothérapie à large spectre. L'intérêt des facteurs de croissance granulocytaires dans cette indication est plus débattu : ils permettraient dans certains cas une correction de la neutropénie et une réduction de la fréquence des infections, mais sans bénéfice sur la qualité de vie [20].

La prise en charge de la thrombopénie profonde avec manifestations hémorragiques repose principalement sur les transfusions de plaquettes. L'androgénothérapie permet d'obtenir une correction de la thrombopénie chez 30% des patients, mais la réponse est généralement courte. Le romiplostim, analogue de la thrombopoïétine (TPO), a montré une bonne réponse chez la moitié des patients. Il peut également être utilisé pour prendre en charge une thrombopénie liée à la toxicité de certains traitements, comme le lénalidomide et les agents hypométhylants [23]. Cependant, une augmentation du pourcentage de blastes a été observée chez 10 à 15% des patients ; elle est réversible à l'arrêt du traitement et sans sur-risque de transformation en LAM, mais impose la prudence quant à son utilisation [20]. L'eltrombopag, autre analogue de la TPO, pourrait également être utilisé dans la correction

de la thrombopénie ; en l'attente de données supplémentaires, son utilisation doit pour l'instant être limitée aux essais cliniques [17].

2.6.1.2 Le luspatercept

Le luspatercept est une protéine de fusion recombinante qui se fixe à des ligands de la voie du transforming growth factor β (facteur de croissance transformant, TGF-β) et réduit la signalisation par les protéines Smad2 et Smad3 ; ces protéines inhibent l'érythropoïèse tardive dans la moelle osseuse, et sont surexprimées dans les SMD-RS. Dans un essai de phase III mené en 2020 par une équipe parisienne, davantage de patients du bras Luspatercept ont obtenu une indépendance transfusionnelle par rapport au bras placebo [24]. Les patients inclus étaient atteints d'un SMD-RS et étaient résistants aux agents stimulant l'érythropoïèse. Les bénéfices sur la survie et sur la qualité de vie n'ont pas été évalués. Ce médicament bénéficie d'une autorisation européenne de mise sur le marché depuis le 25 juin 2020 pour le traitement des syndromes myélodysplasiques et des β-thalassémies.

2.6.1.3 Le lénalidomide

Le lénalidomide est un immunomodulateur indiqué dans le traitement des SMD de faible risque avec une anémie et des anomalies du chromosome 5. Il a montré un bénéfice sur la réduction des besoins transfusionnels en globules rouges [23] et sur la survie [17] des patients avec syndrome 5q-. Il s'agit du traitement de première intention dans les syndromes 5q-. Il peut également être indiqué dans les SMD à faible risque non répondeurs aux agents stimulant l'érythropoïèse, seul ou en association avec ces derniers [23].

2.6.1.4 Les soins de support

Les patients neutropéniques peuvent bénéficier d'une antibiothérapie prophylactique. Peu de données fiables sont cependant disponibles sur son efficacité dans la prévention des infections et son utilisation n'est actuellement pas recommandée en France.

Une chélation du fer peut être réalisée chez les patients présentant une surcharge en fer due aux transfusions répétées de concentrés de globules rouges (CGR). Son indication a été discutée plus haut ; elle est à évaluer au cas par cas en fonction de l'espérance de vie du patient et de la sévérité de la surcharge en fer.

2.6.1.5 Les traitements à l'étude

Peu d'options thérapeutiques sont disponibles actuellement pour les patients réfractaires aux premières lignes de traitement. Les agents hypométhylants ne sont pas utilisés en Europe chez les patients à faible risque. Ils pourraient être utilisés dans le cadre d'essais cliniques, notamment chez les patients réfractaires aux agents stimulant l'érythropoïèse et au lénalidomide. Ces patients ont un risque augmenté de transformation en LAM [17]. Les agents hypométhylants sont utilisés aux Etats-Unis à des doses plus faibles que dans les SMD de haut risque, et de nouvelles molécules ont été développées récemment permettant leur administration par voie orale.

Des agents immunomodulateurs sont en développement afin d'agir sur la dérégulation immunitaire présente dans les SMD, mais leur place est encore mal définie. Le sérum anti-lymphocytaire, la ciclosporine et les stéroïdes peuvent trouver leur intérêt dans les SMD hypoplasiques [17]. Les inhibiteurs du protéasome, les antagonistes de la signalisation TLR (toll-like receptor) et les inhibiteurs de check-points peuvent être utilisés dans des essais cliniques chez les patients chez qui les agents stimulant l'érythropoïèse sont en échec [17].

Enfin, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas recommandée mais peut se discuter dans le cadre d'essais thérapeutiques en cas d'échec des lignes précédentes.

2.6.2 Traitement des SMD de haut risque

Les traitements visant à ralentir l'évolution de la maladie sont de plusieurs ordres [20].

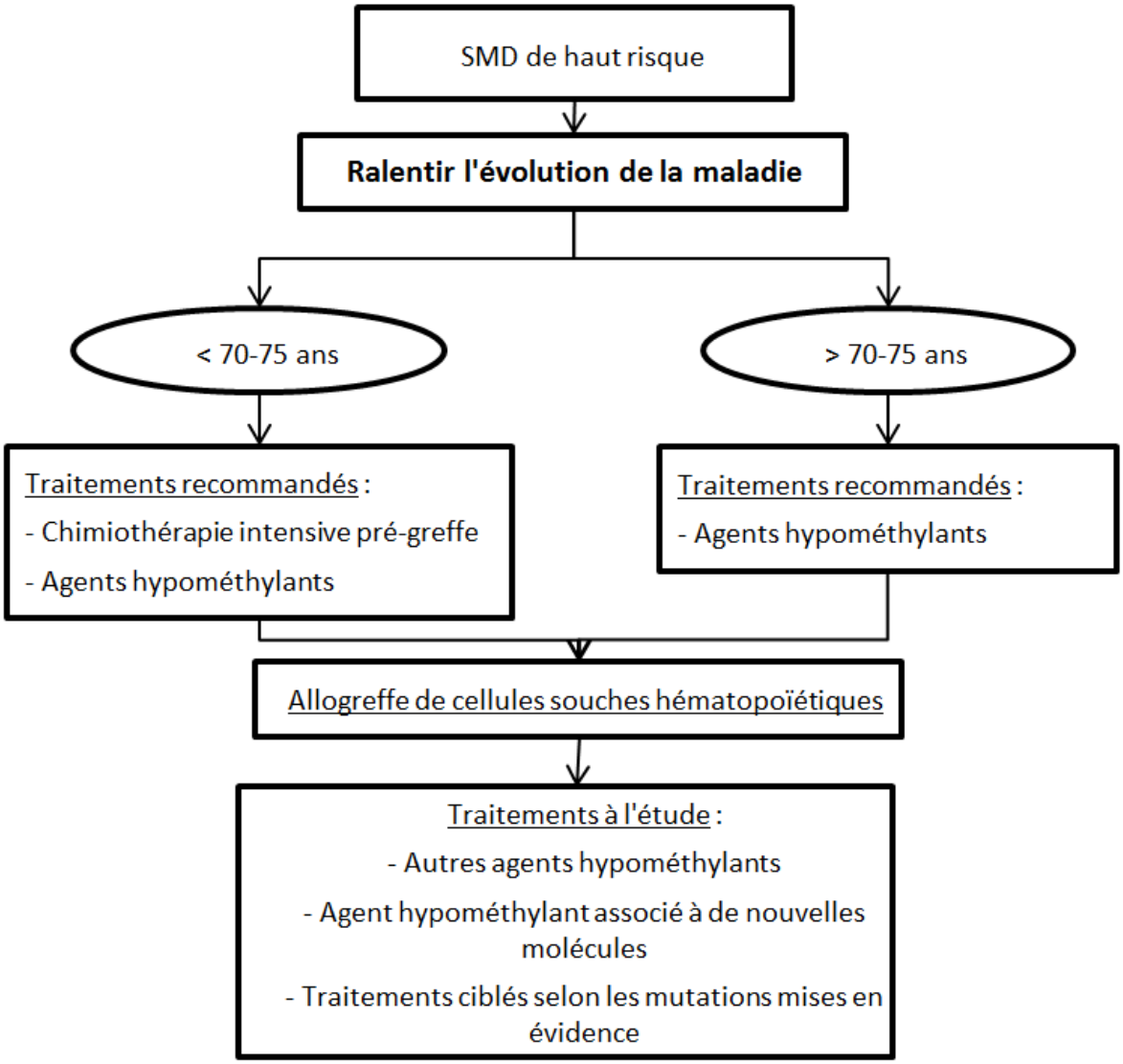

Figure 3 : Options thérapeutiques dans les SMD de haut risque. D'après Garcia-Manero et al [17]

2.6.2.1 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement potentiellement curatif dans les SMD. Elle implique toutefois l'existence d'un donneur identique pour le système human leucocyte antigen (antigène leucocytaire humain, HLA), un âge généralement inférieur à 70-75 ans, l'absence de comorbidités majeures et un SMD de risque suffisamment élevé pour que le bénéfice ne soit pas contrebalancé par la toxicité. Elle ne peut donc concerner que 15 à 20% des patients [20]. Elle peut être réalisée d'emblée ou être précédée d'un traitement pré-greffe par agents hypométhylants ou par chimiothérapie

intensive, combinant généralement une anthracycline à la cytarabine. Le choix du traitement pré-greffe dépend essentiellement de la blastose médullaire, des données cytogénétiques et des caractéristiques du patient (comorbidités, performance status, âge) [25].

Si elle concerne pour l'instant uniquement des patients jeunes, des patients plus âgés peuvent en bénéficier dans le cadre d'études cliniques. Il faut probablement prendre en compte les comorbidités plutôt que l'âge chronologique du patient. Par ailleurs un traitement hypométhylant à faible dose peut se discuter en post-greffe [17].

Cela dit, des résultats récents suggèrent une contre-indication à la greffe chez les patients porteurs d'une mutation de *TP53* puisque les récidives post-greffe seraient fréquentes et la survie mauvaise [17].

2.6.2.2 Les agents hypométhylants

Il s'agit du traitement de première intention dans les SMD de haut risque lorsque l'allogreffe n'est pas indiquée. L'azacitidine (Vidaza®) a montré un allongement de la survie globale [26] et de la survie avant transformation en LAM [27] ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie [28]. Cependant, le clone anormal persiste sous traitement et la déméthylation induite est rapidement réversible lors de l'arrêt, nécessitant de maintenir le traitement de façon prolongée chez les patients répondeurs. Par ailleurs, les non-répondeurs à l'azacitidine représentent environ 40% des patients [17], ce qui rend indispensable la recherche de nouvelles molécules pour la prise en charge des SMD à haut risque. Dans notre expérience la réponse à l'azacitidine est parfois lente à se mettre en place, mais un effet à long terme est ensuite observé chez certains patients, pendant parfois plus de 40 cures. Les effets indésirables les plus fréquents de l'azacitidine sont hématologiques : anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie, et peuvent amener à réduire la dose voire à interrompre le traitement [29]. La toxicité hématologique du traitement à long terme peut être observée sur les myélogrammes de suivi, mais une typologie particulière d'anomalies récurrentes n'a à notre connaissance pas été décrite avec précision dans la littérature. Il serait intéressant d'analyser l'évolution du myélogramme au cours du traitement.

La décitabine, autre agent hypométhylant, n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale et n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en Europe [25].

2.6.2.3 Traitements à l'étude

Le pronostic des patients à haut risque en échec des agents hypométhylants est très mauvais. Ces patients peuvent bénéficier de nouvelles thérapies dans le cadre d'essais cliniques, notamment :

- la guadécitabine, nouvel agent hypométhylant [30] ;
- une bithérapie associant le vénétoclax, inhibiteur de BCL-2, à l'azacitidine. Cette bithérapie montre des résultats très encourageants, avec une réponse complète obtenue chez plus de 70% des patients, mais aussi des effets indésirables hématologiques sévères (neutropénie chez 50% des patients) [30] ;
- une bithérapie associant un inhibiteur de check-point (inhibiteurs de CTLA-4 ou de PD-1) à l'azacitidine [30] ;
- le rigosertib, inhibiteur de multikinase [30] ;
- le bemcentinib, inhibiteur d'AXL, un récepteur de protéine kinase situé sur la membrane des blastes [30] ;
- une bithérapie associant le magrolimab, anticorps anti-CD47, à l'azacitidine [17]. L'expression du CD47 protège les cellules tumorales de la phagocytose en envoyant aux macrophages un signal inhibiteur ;
- le pevonedistat, inhibiteur de l'enzyme activatrice de la voie NEDD8 [17]. Cette voie de conjugaison contrôle la dégradation de nombreuses protéines jouant un rôle important dans le cycle cellulaire, la réparation des dommages de l'ADN et la réponse au stress.

Ces nouvelles molécules et leurs cibles sont présentées dans la figure 4.

Il faut également reconsidérer la possibilité de l'allogreffe.

Enfin, le séquençage de nouvelle génération (NGS) ouvre la porte à de nouvelles options thérapeutiques ciblant les mutations mises en évidence. Ont été développés récemment des traitements ciblant les mutations de *SF3B1*, *IDH2*, *IDH1*, *FLT3*, *TP53* et *NPM1*. Un panel NGS pourrait être réalisé en routine au diagnostic afin de permettre l'utilisation de telles molécules [17].

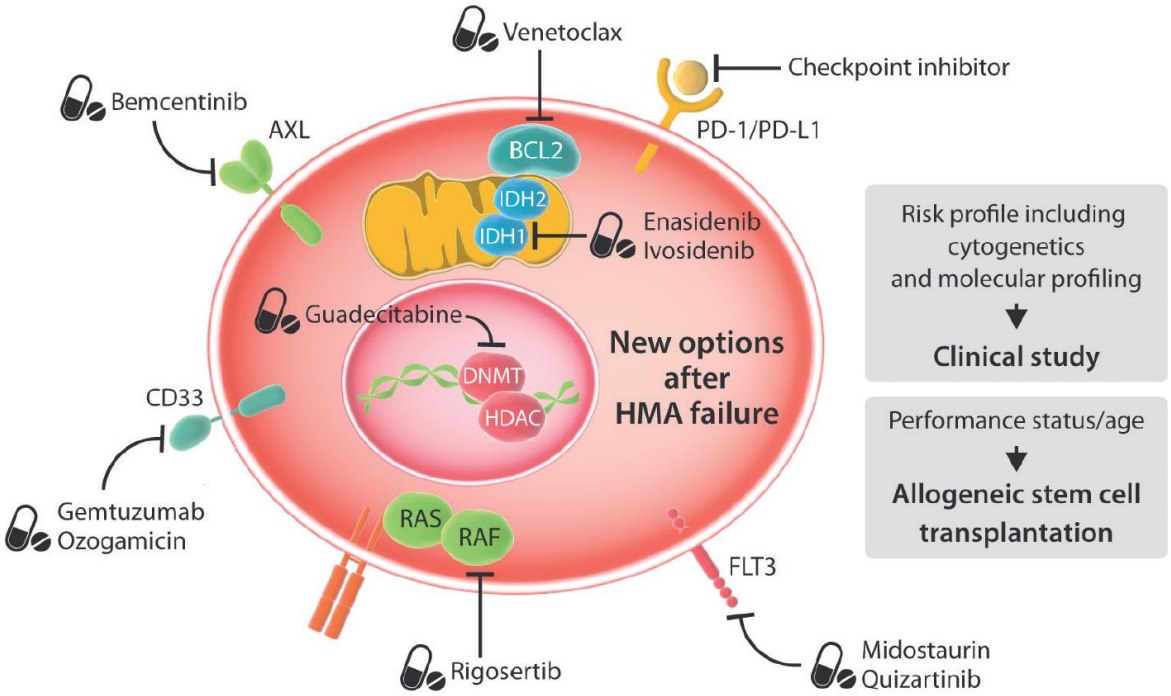

Figure 4 : Nouvelles options après échec des agents hypométhylants [30]

3. PLACE DE LA CYTOGENETIQUE DANS L'ABORD DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES

3.1 Méthodes d'étude cytogénétique

3.1.1 Cytogénétique conventionnelle

La cytogénétique conventionnelle consiste en l'analyse morphologique des chromosomes de cellules en métaphase.

Elle se réalise à partir de moelle osseuse prélevée en tube hépariné. La première étape est la culture cellulaire sur un milieu reproduisant de la façon la plus fidèle possible les conditions *in vivo* et contenant des éléments nutritifs. Les cellules sont ensuite exposées à de la colchicine, poison du fuseau mitotique qui a pour effet de bloquer les cellules au stade de métaphase. Les membranes cytoplasmique et nucléaire sont fragilisées par un choc hypotonique et les constituants cellulaires fixés grâce à un fixateur, par exemple un mélange de méthanol et d'acide acétique. Une fois les cellules étalées sur lame de verre, les chromosomes peuvent être marqués en bandes : les bandes G sont obtenues par dénaturation enzymatique puis coloration au Giemsa ; les bandes R sont obtenues par dénaturation thermique puis coloration au Giemsa. Le caryotype peut alors être lu au microscope optique. L'analyse doit être réalisée sur au moins 20 mitoses sans anomalie afin de pouvoir conclure à un caryotype normal.

Le caryotype a pour intérêt de permettre la visualisation du génome dans sa totalité. Ses limites sont la nécessité d'obtenir des cellules en mitose (c'est-à-dire capables de proliférer *in vitro*), la sélection possible d'un clone lors de la culture, et sa faible résolution (3 mégabases).

3.1.2 Hybridation in situ avec fluorescence (FISH)

La FISH consiste en la détection de séquences d'ADN ciblées à l'aide de sondes d'ADN complémentaire marquées, et révélées par fluorescence.

Les sondes marquées et les chromosomes sont dénaturés afin d'obtenir de l'ADN simple brin, puis incubés ensemble dans des conditions de température précises afin que l'hybridation spécifique puisse avoir lieu. Les sondes non spécifiquement fixées sont ensuite éliminées par lavages, puis les sondes fixées sont révélées par immunofluorescence directe ou indirecte. La lecture est réalisée au microscope à épifluorescence à l'aide de filtres adaptés aux différents fluorochromes utilisés.

Les sondes utilisées sont de plusieurs types [31,32] :

- les sondes centromériques, qui permettent de dénombrer les chromosomes pour l'identification des monosomies et des trisomies ;
- les sondes spécifiques de gènes, qui permettent de détecter une délétion ou une amplification du gène ciblé ;
- des couples de sondes spécifiques, qui permettent de détecter des gènes de fusion ;
- les sondes de peinture chromosomique, qui permettent de colorer un chromosome entier ou un bras chromosomique.

La FISH a pour intérêts de pouvoir être réalisée sur des cellules en métaphase et en interphase et d'avoir une résolution meilleure que le caryotype (1 kilobase). Sa principale limite est qu'elle met en évidence uniquement les anomalies ciblées par les sondes utilisées : il faut donc suspecter l'anomalie afin d'utiliser la sonde adaptée.

Du fait de la grande diversité des anomalies cytogénétiques observées dans les SMD, la méthode de référence pour les étudier reste le caryotype, et non la FISH ou les méthodes de séquençage, malgré leurs performances [13]. Les indications majeures de la FISH sont orientées par le caryotype lui-même.

3.2 Généralités sur la cytogénétique des SMD

L'analyse cytogénétique des SMD révèle l'absence d'anomalie cytogénétique chez 40 à 60% des patients atteints d'un SMD de novo et 20% des patients atteints de SMD secondaires, et une grande hétérogénéité des anomalies cytogénétiques lorsqu'elles sont présentes [2]. On observe plutôt des caryotypes normaux ou anormaux simples (une à deux anomalies) dans les SMD de novo, et des caryotypes complexes (à partir de trois anomalies) dans les SMD secondaires [32]. Les anomalies déséquilibrées (translocations déséquilibrées, délétions étendues, gain de matériel chromosomique) sont plus fréquentes que les anomalies équilibrées, entraînant souvent la perte de fonction ou l'haplo-insuffisance d'un gène suppresseur de tumeur.

Ces anomalies ne sont pas spécifiques du SMD puisqu'elles peuvent être retrouvées dans d'autres hémopathies myéloïdes, mais leur présence est un marqueur important de prolifération clonale et donc un argument diagnostique et pronostique majeur.

3.3 Anomalies cytogénétiques des SMD et fréquence

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées dans les SMD ont été décrites dans une large étude multicentrique internationale menée par Schanz et al en 2012, ayant inclus 2902 patients [33]. Cette étude fait référence puisqu'elle a permis la définition des catégories de risque cytogénétique pour l'évaluation pronostique des SMD. Les auteurs ont recensé les anomalies retrouvées chez plus de 5 patients et leurs fréquences respectives. Seules les anomalies identifiées par cytogénétique conventionnelle ont été prises en compte ; les anomalies retrouvées seulement par FISH n'ont pas été incluses. 55% des patients présentent un caryotype normal. 30% des patients ont une seule anomalie isolée. Parmi les anomalies isolées, la del(5q) est la plus fréquente (6,4% des patients), suivie par la trisomie 8 (4,7%), la perte du Y (2,2%), la del(20q) (1,7%), la monosomie 7 (1,6%), la del(11q) (0,7%), la del(12p) (0,6%), la del(7q) (0,5%), l'i(17)(q10) (0,4%), l'inv(3)/t(3q)/del(3q) (0,4%). Nous rapportons uniquement les dix anomalies isolées les plus fréquentes. La présence d'autres anomalies cytogénétiques isolées plus rares n'est pas inhabituelle dans les SMD : dans cette étude, 9% des patients présentaient une anomalie cytogénétique isolée considérée par les auteurs comme rare, c'est-à-dire retrouvée chez moins de dix des 2902 patients.

Les doubles anomalies étaient fréquentes également (6%) et caractérisées par leur grande hétérogénéité ; seule la del(5q) associée à la trisomie 8 était retrouvée chez plus de 5 patients.

9% patients présentaient un caryotype complexe (3 anomalies ou plus) ; la médiane était alors de 5 anomalies et le maximum était de 20 anomalies.

Ainsi, seule la moitié des patients a un caryotype anormal. A l'exception de la trisomie 8, les anomalies les plus fréquentes sont des pertes de matériel chromosomique. La grande hétérogénéité des syndromes myélodysplasiques, que nous avons déjà constatée au niveau cytologique, s'observe également sur le plan cytogénétique. Du fait de cette hétérogénéité la connaissance des particularités liées aux anomalies les plus rares est limitée.

3.4 Anomalies cytogénétiques classant SMD

En l'absence des critères morphologiques, certaines anomalies cytogénétiques spécifiques permettent de poser malgré tout le diagnostic de SMD. Il s'agit alors d'un SMD inclassable, d'après la classification OMS 2016. La liste de ces anomalies permettant de définir un SMD en l'absence de dysplasie a été établie dans la classification OMS 2008 et n'a pas évolué depuis. Elle est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Anomalies cytogénétiques classant SMD même en l'absence de dysplasie [34]

Anomalies déséquilibrées	**Anomalies équilibrées**
-7 ou del(7q),	t(11;16)(q23;p13.3)
-5 ou del(5q),	t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q) ou t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.2)
-13 ou del(13q)	t(2;11)(p21;q23)
del(11q)	inv(3)(q21q26.2)
del(12p) ou t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	
Caryotype complexe (3 anomalies cytogénétiques ou plus) incluant au moins une des anomalies ci-dessus.	

Cette liste correspond aux anomalies chromosomiques récurrentes les plus fréquemment retrouvées dans les SMD à l'exception de la trisomie 8, de la perte du Y et de la del(20q) : la présence de ces anomalies comme seule anomalie cytogénétique, et en l'absence des critères morphologiques, ne permet pas d'affirmer la présence d'un SMD. La perte du Y est fréquente lors du vieillissement physiologique, or le SMD est une pathologie affectant principalement le sujet âgé (ce qui explique pour une part la fréquence élevée de la perte du Y dans les SMD). La trisomie 8 et la del(20q) peuvent être présentes dans d'autres pathologies hématologiques non-SMD.

3.5 Impact pronostique des anomalies cytogénétiques associées aux SMD

Le caryotype est considéré comme un facteur pronostique indépendant dans les SMD. L'impact pronostique des principales anomalies cytogénétiques associées aux SMD a été évalué à l'aide de larges études multicentriques qui ont permis de définir différentes catégories cytogénétiques en fonction du risque associé. Ces catégories cytogénétiques sont ensuite prises en compte dans des scores pronostiques intégrant d'autres critères cliniques et biologiques.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes sont ainsi classées en 5 sous-groupes selon la survie globale et le risque de transformation en LAM (tableau 5). Ces 5 sous-groupes cytogénétiques ont été définis par Schanz et al dans leur étude multicentrique ayant porté sur 2902 patients, et confirmés par l'analyse de Greenberg et al sur 7012 patients [33,35]. Le sous-groupe de pronostic favorable constitue la catégorie de référence pour l'évaluation du risque relatif de LAM secondaire et de décès dans les autres catégories.

Tableau 5 : Classification cytogénétique de l'IPSS-R et risque associé [33,35]

	Proportion de patients (%)*	**Caryotype**	**Survie médiane***		**Evolution en LAM***	
			Années	Risque relatif	Années jusqu'à 25%	Risque relatif
Très favorable	4	-Y, del(11q)	5,4	0,7	NA	0,4
Favorable	72	Normal, del(5q), del(12p), del(20q), double avec del(5q)	4,8	1	9,7	1
Intermédiaire	13	del(7q), +8, +19, i(17q), autre anomalie simple ou double	2,7	1,5	2,5	1,8
Défavorable	4	-7, inv(3)/t(3q)/del(3q), double avec -7/del(7q), complexe avec 3 anomalies	1,5	2,3	1,7	2,3
Très défavorable	7	Complexe > 3 anomalies	0,7	3,8	0,7	3,6

NA : non atteint ; * : données de l'analyse de Greenberg et al [35].

Le score pronostique le plus utilisé actuellement est l'International Prognostic Scoring System révisé en 2012 (IPSS-R) à partir de la cohorte de Greenberg et al [35]. Il a été défini à l'aide de bases de données de patients atteints de SMD issues de multiples institutions internationales, ce qui a permis d'analyser les données de 7012 patients. Il permet de classer les SMD en 5 catégories de risques de décès et de LAM secondaire en prenant en compte la catégorie cytogénétique, le pourcentage de blastes médullaires, le nombre et la profondeur des cytopénies. Le fait que l'analyse ait porté sur de très larges cohortes a permis d'intégrer dans cette classification la valeur pronostique d'anomalies cytogénétiques relativement rares, qui n'étaient pas prises en compte avant 2012 avec le score IPSS.

Il accorde à chacun de ces critères un nombre de points selon le pronostic associé à chaque critère, et la somme des points permet d'établir la catégorie pronostique et de définir le groupe de risque du patient. Il est présenté dans les tableaux 6 et 7. Ce score n'est cependant utilisable qu'au diagnostic, chez le patient non traité. En outre, le score IPSS-R est pondéré par des critères additionnels, notamment l'âge du patient (le pronostic étant meilleur si le patient a moins de 70 ans pour les catégories à risque très faible, faible et intermédiaire), le performance status de l'OMS, le taux de ferritine sérique, de lactate déshydrogénase (LDH), de bêta-2-microglobuline. Ces critères ont montré leur impact sur la survie, mais pas sur le risque de transformation en LAM [35].

Tableau 6 : Valeurs de score pronostique selon l'IPSS-R [35]

Variable pronostique	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**3**	**4**
Catégorie cytogénétique	Très favorable	-	Favorable	-	Intermédiaire	Défavorable	Très défavorable
Blastes dans la MO (%)	≤2	-	>2 - <5	-	5-10	>10	-
Hémoglobine (g/L)	≥10	-	8 - <10	<8	-	-	-
Plaquettes (G/L)	≥100	50 - <100	<50	-	-	-	-
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	≥0,8	<0,8	-	-	-	-	-

Tableau 7 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS-R et risque associé [35]

Catégorie de risque	**Score de risque**	**Survie médiane (années)**	**Délai jusqu'à 25% de LAM (années)**
Très faible	≤1,5	8,8	NA
Faible	>1,5 – 3	5,3	10,8
Intermédiaire	>3 – 4,5	3,0	3,2
Elevé	>4,5 – 6	1,6	1,4
Très élevé	>6	0,8	0,73

NA : non atteint.

Le score IPSS, proposé en 1997, est établi à partir de l'hémogramme, du pourcentage de blastes et des anomalies cytogénétiques [36]. Il répartit les patients en quatre catégories de risque de décès et d'évolution en LAM : risque faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et risque élevé (tableaux 8 et 9). La catégorisation cytogénétique n'a pu prendre en compte que les anomalies les plus fréquemment retrouvées, l'incidence très faible de nombreuses autres mutations n'ayant pas permis de montrer leur impact pronostique. Le score IPSS n'a pas été totalement abandonné au profit de l'IPSS-R puisque les stratégies thérapeutiques,

ainsi que les AMM des différents médicaments disponibles, sont encore basées sur la stratification de l'IPSS. Le score IPSS-R, en accordant plus de poids aux anomalies cytogénétiques, permet cependant de reclasser certains SMD de risques faible et intermédiaire-1 en SMD de risque plus élevé. Les patients concernés doivent bénéficier d'une thérapeutique adaptée aux SMD de haut risque. Le choix de la stratégie thérapeutique, s'il repose avant tout sur le score IPSS, doit donc prendre en compte également le score IPSS-R.

Tableau 8 : Valeurs de score pronostique selon l'IPSS [36]

Variable pronostique	**0**	**0,5**	**1**	**1,5**
Nombre de cytopénies*	0 ou 1	2 ou 3	-	-
Blastes dans la MO (%)	<5	5-10	-	11-20
Catégorie cytogénétique	Favorable : normal, -Y, del(5q), del(20q)	Intermédiaire : autres	Défavorable : complexe, chromosome 7	-

* Hémoglobine <100 g/L, polynucléaires neutrophiles <1,5 G/L, plaquettes <100 G/L.

Tableau 9 : Catégories de risque pronostique selon l'IPSS et risque associé [36]

Catégorie de risque	**Score de risque**	**Survie médiane (années)**	**Délai jusqu'à 25% de LAM (années)**
Faible	0	5,7	9,4
Intermédiaire-1	0,5-1	3,5	3,3
Intermédiaire-2	1,5-2	1,2	1,1
Elevé	≥2,5	0,4	0,2

Enfin, le score pronostique basé sur la classification OMS (WHO classification-based Prognostic Scoring System, WPSS) proposé en 2007 prend en compte, en plus des critères de l'IPSS, la dysplasie multilignée et la dépendance transfusionnelle [37]. Il classe les patients en 5 catégories avec des médianes de survie de 12 à 103 mois. Il est moins utilisé depuis 2012 et la révision du score IPSS. Il avait l'avantage de permettre un suivi du pronostic au cours du

temps puisque le score pouvait être réévalué en cas de progression de la maladie. Le critère subjectif que constituait la dépendance transfusionnelle a par la suite été remplacé par des seuils d'hémoglobine, plus reproductibles.

Par ailleurs, Garcia-Manero et al ont montré que la présence de comorbidités avait un impact indépendant sur la survie et pourrait, évaluée à l'aide d'un score, être intégrée à un nouveau score pronostique [17].

3.6 Avancées

Les progrès techniques récents ont permis de détecter des anomalies cytogénétiques et moléculaires non détectées par les méthodes de cytogénétique conventionnelle et la FISH. Il s'agit notamment de l'hybridation comparative sur micro-puces (CGH-arrays), des puces détectant les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP-arrays) et du séquençage de nouvelle génération (NGS) : séquençage de tout le génome (WGS) et de tout l'exome (WES).

Les nouvelles techniques de séquençage ont ainsi permis de décrire, à l'instar des anomalies cytogénétiques récurrentes, des anomalies moléculaires récurrentes dans les SMD. Une ou plusieurs de ces mutations ont été identifiées chez 78 à 89% des patients, avec une médiane de trois mutations par patient [3]. Il est probable que des anomalies moléculaires acquises soient présentes dans tous les SMD, mais qu'elles ne soient pas toutes détectables avec les méthodes utilisées actuellement en routine. Ceci progresse avec l'évolution des technologies. Pour certaines des mutations connues, leur implication dans le développement de la maladie et leur valeur pronostique sont bien décrits. Pour d'autres, ils restent encore à étudier. Les mutations les plus fréquemment identifiées concernent des gènes intervenant dans l'épissage de l'ARN (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), la méthylation de l'ADN (*TET2*, *DNMT3A*, *IDH1*/*IDH2*), la modification des histones (*ASXL1*, *EZH2*), la transcription de l'ADN et la transduction du signal (*TP53*, *RUNX1*, *NRAS*, *SETBP1*, *JAK2*, *ETV6*), et la cohésion de la chromatine (*STAG2*) [3]. Les études menées ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du développement des SMD ; ainsi, le clone à l'origine du développement de la maladie présenterait dans la plupart des cas une ou plusieurs mutations fondatrices conductrices, alors qu'une anomalie cytogénétique serait présente dans seulement 18% des cas [3]. Les mutations des gènes d'épissage de l'ARN et de méthylation de l'ADN sont la plupart du temps des mutations fondatrices. Les mutations des gènes de modification des histones, de transcription de l'ADN, de transduction du signal et de cohésion de la chromatine sont en général des mutations sous-clonales [1]. La connaissance de ces mutations permet le développement de nouvelles thérapies prometteuses ciblant les mécanismes physiopathologiques impliqués.

La place de la recherche de ces mutations en pratique clinique n'est actuellement pas bien définie. La connaissance de plus en plus précise de ces mutations permet d'envisager d'en

rechercher certaines en routine, afin d'affiner le pronostic ou d'aider à la décision thérapeutique. Ainsi, Hou et al ont proposé en 2018 une révision du score IPSS-R tenant compte de cinq mutations associées à un pronostic défavorable, afin d'améliorer la stratification pronostique [38]. Il s'agit des mutations de *CBL*, *IDH2*, *ASXL1*, *DNMT3A* et *TP53*, pour lesquelles ils ont montré une association à une survie plus courte. Ils proposent une classification en 4 groupes de risque en fonction de l'âge du patient, du score IPSS-R et de la présence d'une de ces mutations. L'utilisation de ce score de risque n'est pour l'instant pas validée en pratique clinique. Garcia-Manero et al ont également montré un effet défavorable sur le pronostic des mutations de *RUNX1*, *TP53* et *EZH2* ; les mutations de *SF3B1* sont au contraire associées à une survie prolongée [17]. Par ailleurs, les mutations touchant les tyrosines kinases telles JAK2 et NRAF pourraient avoir un effet sur la réponse au traitement par les agents hypométhylants comme l'azacitidine [39]. A l'avenir la recherche d'un panel de mutations en routine pourrait aussi être indiquée afin de mettre en œuvre des thérapies ciblées [17].

Les nouvelles techniques de cytogénétique à l'aide de puces à ADN détectent les pertes et gains de matériel chromosomique de petite taille. Les SNP-arrays permettent de détecter ces pertes d'hétérozygotie, y compris lorsqu'il s'agit de disomies uniparentales [39]. Ces pertes d'hétérozygotie et disomies uniparentales sont fréquentes dans les SMD, et dans les SMD à caryotype normal il existe dans 30% des cas des anomalies décelables par SNP-arrays [2]. Les SNP-arrays trouvent leur utilité également lorsque le caryotype est en échec (pas ou peu de cellules en métaphase) ; elles ont l'intérêt de permettre une étude de tout le génome, comme le caryotype et contrairement à la FISH. Dans une étude portant sur 62 patients atteints de SMD pour lesquels le caryotype était en échec, Arenillas et al ont mis en évidence une anomalie cytogénétique dans 50% des cas [40]. L'inconvénient principal des SNP-arrays est qu'elles ne permettent pas de détecter les anomalies chromosomiques équilibrées, mais ce type d'anomalies est assez rare dans les SMD. L'utilisation des puces à ADN en pratique clinique n'est actuellement pas recommandée car très onéreuse et peu développée, mais pourrait permettre d'affiner le pronostic chez les patients au caryotype normal ou en échec.

L'étude cytogénétique et moléculaire participe donc à la classification diagnostique du SMD, à l'évaluation du pronostic et à la décision thérapeutique, et elle permet également de

mieux comprendre la physiopathologie des SMD. Il a été montré pour quelques anomalies qu'elles sont associées à une présentation cytologique particulière. Les anomalies cytologiques décrites dans les SMD sont nombreuses, mais rares sont les cas où elles sont reliées spécifiquement à une anomalie cytogénétique ou moléculaire. Il s'agit notamment de la del(5q), première association décrite entre une anomalie cytogénétique et une présentation cytologique, de la mutation *SF3B1*, caractérisée par la présence de sidéroblastes en couronne, et de la del(20q), pour laquelle quelques études tendent à montrer une association avec la présence d'elliptocytes. Il est important que le cytologiste signale au clinicien ces situations particulières afin que celui-ci puisse les prendre en compte pour le diagnostic, l'évaluation pronostique et parfois le choix thérapeutique. Si ces éléments sont bien décrits pour la del(5q) et dans une moindre mesure pour la mutation *SF3B1*, ils restent à préciser pour la del(20q).

4. ASSOCIATIONS ENTRE ANOMALIES CYTOGENETIQUES ET ASPECT CYTOLOGIQUE DANS LES SMD

4.1 Aspect cytologique des SMD del(5q)

Les SMD avec del(5q) isolée sont une entité à part entière dans le groupe des hémopathies classées SMD, décrite pour la première fois en 1974 par van den Berghe et al [41]. Il s'agit de la première entité décrite associant une anomalie cytogénétique à une présentation clinico-biologique caractéristique.

Lors de la première description, van den Berghe et al décrivent, pour trois patients atteints d'un SMD avec del(5q), un tableau biologique associant anémie arégénérative légèrement macrocytaire, compte des leucocytes normal à modérément diminué, compte des plaquettes normal à élevé ; l'examen de la moelle osseuse montre une hypoplasie érythroïde avec dysérythropoïèse, des mégacaryocytes au noyau unilobé, et un excès de blastes pouvant aller jusqu'à 15% [41].

Ces auteurs ont montré que les caractéristiques typiques du syndrome 5q- étaient retrouvées en présence d'une del(5q) dans les anémies réfractaires (AR) et les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), mais pas dans les anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation (AREB-T) ni les LAM. De même, les caractéristiques typiques du syndrome 5q- étaient absentes s'il y avait des anomalies cytogénétiques surajoutées [42,43].

Ainsi, d'après la classification OMS 2008, les SMD avec del(5q) présentent en général [34] :

- une hypoplasie érythroïde et une anémie macrocytaire ;
- une thrombocytose ;
- une hyperplasie des mégacaryocytes associée à des anomalies cytologiques particulières : mégacaryocytes hypolobés et de taille normale ou légèrement réduite ;
- des lignées érythroïde et myéloïde non dysplasiques.

On parle de syndrome 5q- lorsque sont réunis les critères suivants :

- anémie macrocytaire ;
- compte des plaquettes normal ou élevé ;
- hypoplasie érythroïde ;
- moins de 5% de blastes médullaires et de 1% de blastes périphériques ;
- délétion isolée 5q incluant les bandes q31 et/ou q33.

La classification OMS 2016 élargit cette catégorie avec l'ajout des SMD avec del(5q) associée à une autre anomalie cytogénétique, du fait de l'absence d'effet péjoratif d'une anomalie chromosomique supplémentaire, sauf si cette anomalie est une monosomie 7 ou une del(7q) [13].

Contrairement à ce que l'on observe dans les autres SMD, le SMD avec délétion 5q isolée est caractérisé par une prédominance féminine [2]. Les SMD avec del(5q), isolée ou associée à une autre anomalie cytogénétique, font partie du sous-groupe des SMD à bon pronostic. La del(5q) associée à au moins deux autres anomalies cytogénétiques ou à une délétion du chromosome 7 est classée dans le sous-groupe des SMD à pronostic défavorable.

Les anomalies cytologiques associées au syndrome 5q- ont été décrites plus en détail par Giagounidis et al en 2004 sur une série de 76 patients atteints d'un SMD avec del(5q) isolée ou associée à une anomalie cytogénétique supplémentaire [44]. Dans le sang périphérique, la thrombocytose est fréquente (32% des patients) comme chez van den Berghe et al, avec une anisoplaquettose et des plaquettes géantes dans 50% des cas. L'anémie est présente chez la quasi-totalité des patients, avec un taux d'hémoglobine médian de 84 g/L et des valeurs s'étalant de 34 à 122 g/L. La majorité des patients sont dépendants des transfusions de CGR ou le deviennent au cours de l'évolution de la maladie. L'anisocytose et la poïkilocytose sont fréquentes (respectivement 97 et 71% des patients). La moelle est plus fréquemment hypo- ou normocellulaire que dans les autres SMD, où elle est en général hypercellulaire. Près de la moitié des patients ont une hypoplasie de la lignée érythroïde, définie comme une lignée érythroblastique représentant moins de 20% des éléments nucléés. La dysplasie des lignées érythroïde et granuleuse est plus rare que dans les autres SMD, puisqu'elle est présente respectivement chez 13 et 12% des patients ; au total, la dysplasie des lignées non-mégacaryocytaires est présente chez 22% des patients. 81% des patients ont moins de 5% de blastes médullaires ; 9% en ont entre 5 et 10, 8% entre 10 et 20, et un patient (1%) en a 28%. Tous les patients sauf un avaient des mégacaryocytes mononucléés et au noyau unilobé sphérique, représentant 30 à 80% du compte total des mégacaryocytes. 35% des patients avaient des micromégacaryocytes.

De nombreux oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur, facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse et séquences codant des microacides ribonucléiques (miARN) ont été

localisés dans les régions chromosomiques fréquemment délétées dans les SMD. Cependant, en dehors des SMD avec del(5q), peu de gènes situés dans ces régions ont pu être incriminés avec certitude dans la physiopathologie des SMD. La région habituellement délétée dans le syndrome 5q- (région CDR, common deleted region), située en 5q32-q33, est une région de 1,5 mégabases contenant 40 gènes dont plusieurs sont impliqués dans l'hématopoïèse normale [45,46]. Il s'agit notamment des gènes *RPS14*, *HSPA9*, *CD74* et *CSNK1A1*. Par ailleurs, des mutations de *TP53*, une augmentation de l'expression de *Fli1* et une activation de Wnt/β-caténine peuvent résulter de la del(5q).

- L'haploinsuffisance de *RPS14*, gène impliqué dans la synthèse des ribosomes, est à l'origine d'une diminution de la synthèse protéique et en particulier de la synthèse de la globine. En résulte un excès relatif d'hème dans les précurseurs érythroïdes et une production excessive de dérivés réactifs de l'oxygène, conduisant à la mort cellulaire et ainsi à l'anémie [46].
- L'haploinsuffisance de *HSPA9*, *CD74* et *miRNA-145* est à l'origine de la neutropénie et d'un déficit en lymphocytes B.
- L'augmentation de *Fli1*, due à l'haploinsuffisance de *miRNA-145*, est à l'origine de la thrombocytose. Le facteur de transcription Fli1 serait responsable de la commutation préférentiellement vers la lignée mégacaryocytaire d'un progéniteur commun érythroïde et mégacaryocytaire [46].
- L'haploinsuffisance de *CSNK1A1*, entraînant l'activation de la β-caténine qui est un agent majeur de l'auto-renouvellement des cellules souches [45], et la mutation de *TP53* sont responsables de l'expansion clonale et peuvent conférer une résistance au lénalidomide.

4.2 Aspect cytologique des SMD avec mutation de *SF3B1*

Les SMD avec sidéroblastes en couronne (SMD-RS) sont également une entité à part entière dans la classification des SMD. Elle est définie dans la classification OMS 2008 par la présence d'une anémie et l'absence de blastes dans le sang périphérique, et par la présence d'au moins 15% de sidéroblastes en couronne, d'une dysplasie érythroïde seule et de moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse [47]. La classification OMS 2016 permet d'établir le diagnostic de SMD-RS dès 5% de sidéroblastes en couronne si *SF3B1* est muté. Par ailleurs elle sépare ces SMD-RS en SMD-RS-SLD si une seule lignée est dysplasique, et en SMD-RS-MLD si deux ou trois lignées sont dysplasiques [13].

Les patients atteints se présentent avec une anémie profonde malgré une lignée érythroblastique très riche, des besoins transfusionnels élevés et une résistance aux agents stimulant l'érythropoïèse. Le pronostic est généralement bon avec une médiane de survie de 9 ans et un risque de transformation en LAM de 15%.

Une mutation du facteur d'épissage de l'ARN *SF3B1* est observée dans 20 à 28% des SMD [3] et dans plus de 90% des cas de SMD-RS. *SF3B1* est également muté dans 10 à 15% des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC). Cette mutation est à l'origine d'un épissage alternatif conduisant à la production d'un transcrit variant du gène codant l'érythroferrone, traduit en une protéine variante fonctionnelle qui coexiste avec la version sauvage de la protéine. Des taux élevés d'érythroferrone ont été observés chez les patients avec mutation de *SF3B1*. Or l'érythroferrone produite par les cellules érythroïdes de la moelle osseuse est un répresseur transcriptionnel majeur de l'hepcidine, elle-même principal régulateur de l'absorption du fer au niveau duodénal et du recyclage du fer par les macrophages. L'érythroferrone variante réprime, comme la protéine sauvage, la transcription de l'hepcidine ; l'absorption et le recyclage du fer ne sont donc plus régulés. Ce processus est à l'origine d'une surcharge mitochondriale et systémique en fer [48,49].

4.3 Aspect cytologique des SMD avec del(20q)

4.3.1 Hémopathies associées à la del(20q)

La del(20q) est une anomalie cytogénétique récurrente non spécifique des SMD puisqu'on la retrouve également dans d'autres types d'hémopathies, notamment dans les syndromes myéloprolifératifs (SMP). Il s'agit par ailleurs en terme de fréquence de la deuxième anomalie cytogénétique dans les hémopathies, après la t(9;22) [6]. Sur 84 patients avec une del(20q) isolée, Kurtin et al [6] retrouvaient 47 SMD (56%) répartis en 15 anémies réfractaires (AR), neuf anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne (RARS), cinq AREB, quatre LMMC et 14 SMD inclassables. Les autres patients étaient atteints dans 31 cas (37%) d'un SMP, soit 11 polyglobulies de Vaquez, 11 myélofibroses primitives, cinq thrombocytémies essentielles et quatre SMP non classés. Les six derniers patients étaient atteints dans trois cas d'une LAM, dans deux cas d'une aplasie érythroïde pure et dans un cas d'un lymphome T angio-immunoblastique. Les 23 autres patients de la cohorte avaient une del(20q) associée à une ou plusieurs autres anomalies cytogénétiques. Il s'agissait de 13 SMD (57%), six SMP (26%), deux LAM, un lupus érythémateux systémique et une pathologie auto-immune non spécifiée.

Les SMD représentent donc plus de 50% des pathologies associées à la del(20q), qu'elle soit isolée ou associée à une ou plusieurs autres anomalies. Les SMP constituent la deuxième entité associée à la del(20q), avec en premier lieu des polyglobulies de Vaquez. La del(20q) est par ailleurs présente chez environ 10% des patients atteints de polyglobulie de Vaquez et, comme nous l'avons vu, chez 2 à 5% des patients atteints de SMD [6,33].

La del(20q) semble être une anomalie qui apparaît précocement par rapport au développement de l'hémopathie, et avant les autres anomalies cytogénétiques associées le cas échéant. En effet, la plupart du temps les anomalies associées sont présentes uniquement dans certains clones alors que la del(20q) est présente dans tous les clones anormaux [6]. Les données morphologiques (anomalies préférentielles des lignées mégacaryocytaire et érythroïde) et les différents types d'hémopathies dans lesquelles on retrouve une del(20q) (la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle mais pas leucémie myéloïde chronique) suggèrent que cette anomalie survient dans les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes, et affecte plus particulièrement les

mégacaryocytes et les érythroblastes. Un précurseur commun aux lignées mégacaryocytaire et érythroblastique pourrait être touché. Le mécanisme exact est inconnu ; cependant, plusieurs oncogènes seraient présents dans les régions délétées. Le mécanisme par lequel la del(20q) conduit à une hémopathie plutôt qu'à une autre reste à élucider.

4.3.2 Cytopénies dans les SMD avec del(20q)

Les caractéristiques générales des SMD avec del(20q) ont été décrites dans le détail par Braun et al en 2011 sur une série de 98 patients diagnostiqués entre 1999 et 2009 dans des centres du GFM [50], dont 62 présentaient une del(20q) isolée et 36 une del(20q) associée à une ou plusieurs autres anomalies. Parmi les 62 patients avec une del(20q) isolée, les types de SMD étaient répartis ainsi : 43,5% de RA, 16,1% de RARS, 11,3% de cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM), 1,6% de CRDM-RS, 12,9% d'AREB-1, 11,4% d'AREB-2 et 3,2% de SMD-U. Trois de ces 62 patients avaient une thrombocytose, dont deux ont rétrospectivement été reclassés en anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (RARS-T). Par ailleurs, trois de ces 62 patients présentaient également une splénomégalie. Selon le score IPSS, il s'agissait de 45,2% de SMD à faible risque, de 46,7% de SMD à risque intermédiaire-1, de 8,1% de SMD à risque intermédiaire-2, et de 0% de SMD à haut risque.

Les patients avec une del(20q) isolée ont été comparés aux 1335 patients atteints d'un SMD sans del(20q) inclus dans le registre du GFM entre 2003 et 2009 et pour lesquels les données cytogénétiques étaient disponibles. Les patients avec une del(20q) isolée avaient un taux de plaquettes plus bas (144 vs 196 G/L), et ce même après exclusion des syndromes 5q- ; ils avaient un taux de réticulocytes plus élevé (72,5 vs 51,7 G/L, 21,9% vs 7,6% avec un taux de réticulocytes > 100G/L), sans lien avec la profondeur de l'anémie ou la dysplasie de la lignée érythroblastique ; davantage de patients présentaient une thrombopénie < 100 G/L sans anémie (16% vs 7,3%) ; le pourcentage de blastes médullaires était plus faible (3,9 vs 5,6% de blastes médullaires, 72,6 vs 53,1% des patients avaient moins de 5% de blastes médullaires).

Par rapport aux patients avec del(20q) et une ou plusieurs autres anomalies cytogénétiques, la seule différence significative retrouvée est la plus grande fréquence des AREB chez les patients avec des anomalies cytogénétiques surajoutées (24,2% des patients avec del(20q)

isolée vs 56,5% des patients avec un caryotype complexe). Il n'y avait notamment pas de différence dans la proportion de patients atteints d'une thrombopénie isolée.

Par ailleurs, la thrombopénie isolée est assez rare dans les SMD sans distinction du caryotype (3-7%) [51]. Elle semble être plus fréquente dans les SMD avec del(20q) [50,51], avec une présentation de « pseudo-purpura thrombopénique immunologique », la thrombopénie isolée et les signes modérés de dysplasie conduisant parfois à des erreurs diagnostiques. En cas de doute, l'analyse cytogénétique peut s'avérer nécessaire, et la mise en évidence d'une del(20q) est alors un argument de poids en faveur du SMD.

4.3.3 Anomalies morphologiques dans les SMD avec del(20q)

Les premières anomalies morphologiques décrites associées aux SMD avec del(20q) portaient sur la lignée érythroblastique [52,53]. Dans la série de Vila et al portant sur 48 patients atteints de SMD, seuls les deux patients avec une del(20q) présentaient une dysérythropoïèse isolée [52]. L'un des deux avait également une augmentation du fer de réserve et des sidéroblastes en couronne. Dans la série de Wattel et al, les huit patients atteints d'un SMD avec del(20q) présentaient tous une dysérythropoïèse importante, associée ou non à une atteinte des autres lignées [53]. Deux patients avaient des sidéroblastes en couronne. Malheureusement, dans ces deux séries, les anomalies caractérisant la dysérythropoïèse n'ont pas été décrites dans le détail.

Dans leur série portant sur 78 cas de del(20q) isolée dans des SMD et des SMP, Kurtin et al notaient des anomalies morphologiques des lignées érythroïde et mégacaryocytaire dans la plupart des cas [6] : dysérythropoïèse chez 87,2% des patients atteints d'un SMD et 45,2% des patients atteints d'un SMP, et dysmégacaryocytopoïèse chez 97,9% des patients atteints d'un SMD et 100% des patients atteints d'un SMP. La dysérythropoïèse était caractérisée, dans le sang périphérique, par la présence d'hématies dimorphiques, d'une elliptocytose inexpliquée et de macrocytes ovales ; au niveau médullaire, il s'agissait de mégaloblastes, d'une dysérythropoïèse franche et de sidéroblastes en couronne. La dysmégacaryocytopoïèse était caractérisée par des mégacaryocytes petits et monolobés, ou grands et multinucléés. La dysgranulopoïèse était inhabituelle puisqu'elle était présente chez seulement neuf patients atteints d'un SMD (19,1%) ; il s'agissait de formes pseudo-

Pelger et de polynucléaires hypogranuleux. Aucun des patients atteints d'un SMP ne présentait de dysgranulopoïèse.

Les hémopathies avec del(20q), qu'il s'agisse des SMD ou des SMP, semblent donc fréquemment associées à une dysérythropoïèse et une dysmégacaryocytopoïèse, avec parfois la présence d'elliptocytes dans le sang périphérique.

5. L'ELLIPTOCYTOSE

5.1 Structure de la membrane érythrocytaire

La membrane érythrocytaire est constituée d'une double couche lipidique tapissée sur sa face interne par des protéines, périphériques ou insérées dans la bicouche lipidique par une partie transmembranaire [54]. Cette structure protéique forme un réseau constituant le squelette membranaire, support de la flexibilité et de la solidité de l'hématie. Ce squelette membranaire peut être comparé à un filet dont les mailles correspondent à des interactions protéine-protéine. Ce filet est relié par des liaisons verticales de haute affinité à la bicouche lipidique par l'intermédiaire des protéines intramembranaires. La membrane possède donc un caractère composite : le squelette lui confère son caractère déformable et robuste, alors que la bicouche lipidique fait office de barrière spécifique et de support pour les protéines fonctionnelles. L'architecture de la membrane érythrocytaire est représentée sur la figure 5. Nous nous intéressons plus particulièrement aux caractéristiques des protéines du squelette.

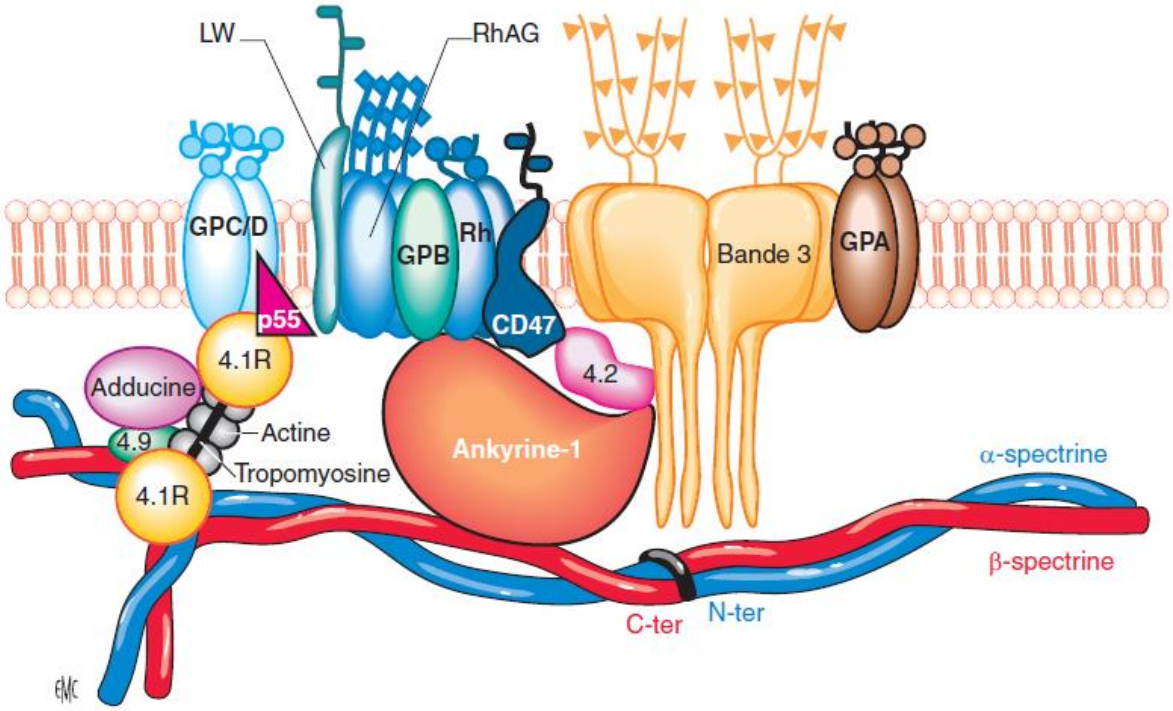

Figure 5 : Coupe transversale de la membrane érythrocytaire [55]

Les protéines extramembranaires, protéines structurales constituant le cytosquelette, tapissent la face cytoplasmique de la membrane. Il s'agit de la spectrine, de l'actine, de l'ankyrine et de la protéine 4.1. Le réseau formé par ces protéines est responsable de la forme biconcave de l'hématie. La protéine majeure de ce réseau est la spectrine. Elle est

composée de deux chaînes polypeptidiques α et β, associées entre elles de façon antiparallèle. Les dimères ainsi formés s'associent à l'une de leurs extrémités à un autre dimère pour former un tétramère. L'autre extrémité se fixe à de courts filaments d'actine ; la liaison entre le dimère de spectrine et le filament d'actine est facilitée par la protéine 4.1. Au total ce sont trois dimères de spectrine qui se fixent à un filament d'actine, et constituent ainsi un réseau à mailles hexagonales.

Les protéines transmembranaires sont insérées dans la bicouche lipidique. La protéine bande 3 est le constituant majeur de cette catégorie. C'est une protéine de transport, qui représente à elle seule 25% des protéines membranaires. La bande 3 est la clé de voûte du « complexe de la bande 3 », qui compte la glycophorine A, l'ankyrine et la protéine 4.2. Les protéines Rh sont le centre d'un autre complexe, le « complexe Rh », constitué de la *Rh-associated glycoprotein* (RhAG), de la protéine CD47, de la protéine LW et de la glycophorine B. Protéine 4.2 et protéine CD47 ont un point de contact, et l'ankyrine interagit avec la protéine 4.2 et les protéines Rh. De la sorte, le complexe de la bande 3 et le complexe Rh s'organisent en un *macro-complex*, qui sur le plan métabolique est spécialisé dans l'échange des gaz.

Le squelette est relié à la membrane par deux points d'attache. Le premier point d'attache est le filament d'actine, relié d'un côté à une molécule 4.1 appartenant au squelette membranaire, et de l'autre à une autre molécule 4.1 qui forme un complexe triangulaire avec des protéines transmembranaires : la protéine p55 et la glycophorine C/D. Le deuxième point d'attache est l'ankyrine, qui établit des liaisons à la fois avec la spectrine et avec la bande 3. La jonction spectrine-actine-protéine 4.1 contient aussi d'autres protéines (dématine, adducine, tropomyosine, tropomoduline) qui régulent les interactions des trois composants majeurs.

5.2 Définition de l'elliptocytose

Au frottis sanguin, l'elliptocytose ne fait en général pas de doute en cas d'elliptocytose héréditaire où elle concerne plus de 20-25% des hématies, et où la forme elliptique est très marquée. En revanche, affirmer l'elliptocytose peut être plus compliqué si elle est plus discrète, et est alors dépendant de l'appréciation du cytologiste. Il paraît donc nécessaire de définir des critères permettant de parler d'elliptocytose afin d'harmoniser la lecture des frottis par les cytologistes, et la définir comme des hématies ovales ou allongées semble insuffisant. Elle est rarement définie de façon objective dans les études. Hartz et al ont utilisé le calcul de l'excentricité [56] : excentricité = $\sqrt{1-\left(\frac{b}{a}\right)^2}$, où b correspond au petit rayon, et a au grand rayon. Cette définition paraît difficile à utiliser au quotidien mais présente l'avantage de donner une valeur chiffrée de l'elliptocytose et donc de pouvoir suivre une éventuelle accentuation avec l'évolution de la maladie. Cependant, ils ne donnent pas de seuil d'excentricité à partir duquel ils parlent d'elliptocytose. Nous préférons la définition utilisée par Broséus et al [4], à savoir un grand axe de taille au moins deux fois supérieure à celle du petit axe, plus simple à utiliser.

5.3 Principales causes d'elliptocytose

Chez le sujet sain, les elliptocytes représentent moins de 5% du total des hématies [4]. Les cas les plus fréquents et les mieux décrits d'elliptocytose sont les elliptocytoses héréditaires et, dans leur forme aggravée, les pyropoïkilocytoses héréditaires. Les elliptocytes représentent alors en général plus de 20-25% des hématies [4]. L'elliptocytose héréditaire est de transmission autosomique dominante. La majeure partie des cas est due à des mutations du gène *SPTA1*, gène codant la chaîne α de la spectrine et situé en 1q23.1 [55]. Les mutations du gène *SPTB*, codant la chaîne β de la spectrine et se trouvant en position 14q23.3, sont plus rares. Les mutations du gène *EPB41*, situé en 1p35.3 et codant la protéine 4.1, sont quant à elles responsables de 30% des cas d'elliptocytose héréditaire. Ces dernières sont à l'origine d'elliptocytes lisses, nombreux et très allongés. Les mutations du gène *EPB41* diminuent la synthèse de protéine 4.1, voire l'abolissent totalement à l'état homozygote, ou altèrent le site de liaison de la protéine 4.1 avec l'actine et la chaîne β de la spectrine. Une elliptocytose avec diminution plus modeste du taux de protéine 4.1 est également observée dans l'anémie dysérythropoïétique congénitale de type 1, due à des mutations du gène de la codanine-1 (*CDAN1*).

L'elliptocytose héréditaire est souvent asymptomatique chez l'adulte, mais une hémolyse chronique est présente dans une minorité des cas. Une hémolyse aiguë peut également être observée dans certaines circonstances favorisantes : infection virale, grossesse, carence. Le tableau clinique est plus marqué pendant les premiers mois de vie, entraînant un ictère hémolytique parfois sévère et une pyropoïkilocytose transitoire évoluant en quelques mois vers une forme peu ou pas symptomatique [57]. La découverte fortuite d'une proportion importante d'elliptocytes au frottis sanguin, même chez le sujet âgé, doit faire évoquer une elliptocytose héréditaire asymptomatique.

Une délétion unique du gène *SLC4A1*, codant la bande 3, est à l'origine de l'ovalocytose du Sud-Est asiatique (SAO). Celle-ci est souvent identifiée fortuitement à cause de l'aspect des hématies en ovalocytes ou en ovalostomatocytes ; elle n'entraîne pas d'hémolyse et est asymptomatique chez l'adulte, mais a la particularité de donner un résultat positif au test de liaison de l'éosine-5'-maléimide (EMA) [57].

Lorsque l'elliptocytose est plus modérée, entre 6 et 19%, plusieurs causes peuvent être évoquées en fonction du contexte. Il peut s'agir d'une carence martiale, d'une hémoglobinopathie de type thalassémie, d'une anémie mégaloblastique, ou d'une insuffisance rénale, thyroïdienne ou hépatique [4]. Enfin, une elliptocytose est également observée dans certaines hémopathies myéloïdes, et notamment dans certains cas de syndromes myélodysplasiques. Une diminution du taux de protéine 4.1 y est parfois associée. Cela dit, l'observation d'une elliptocytose sur le frottis sanguin de patients atteints d'un SMD semble assez rare [58].

5.4 Exploration d'une elliptocytose

L'elliptocytose est évidemment mise en évidence avant tout au frottis sanguin. Elle peut ensuite être objectivée à l'aide d'une ektacytométrie en gradient d'osmolarité, qui constitue le test de référence. L'ektacytométrie étudie la déformabilité des hématies soumises à une force de cisaillement constante en faisant varier de façon continue l'osmolarité du milieu de suspension. Elle renseigne ainsi à la fois sur la résistance osmotique des hématies, leur déformabilité et leur état d'hydratation. L'intérêt de ce test est que le profil de la courbe obtenue est caractéristique de chacune des membranopathies constitutionnelles. Ce test est malheureusement rarement réalisé car peu disponible et nécessitant un prélèvement de moins de 24 heures. Les courbes caractéristiques de l'elliptocytose montrent une réduction de l'index de déformabilité maximale (IDM) et une forme trapézoïdale asymétrique (voir figure 6).

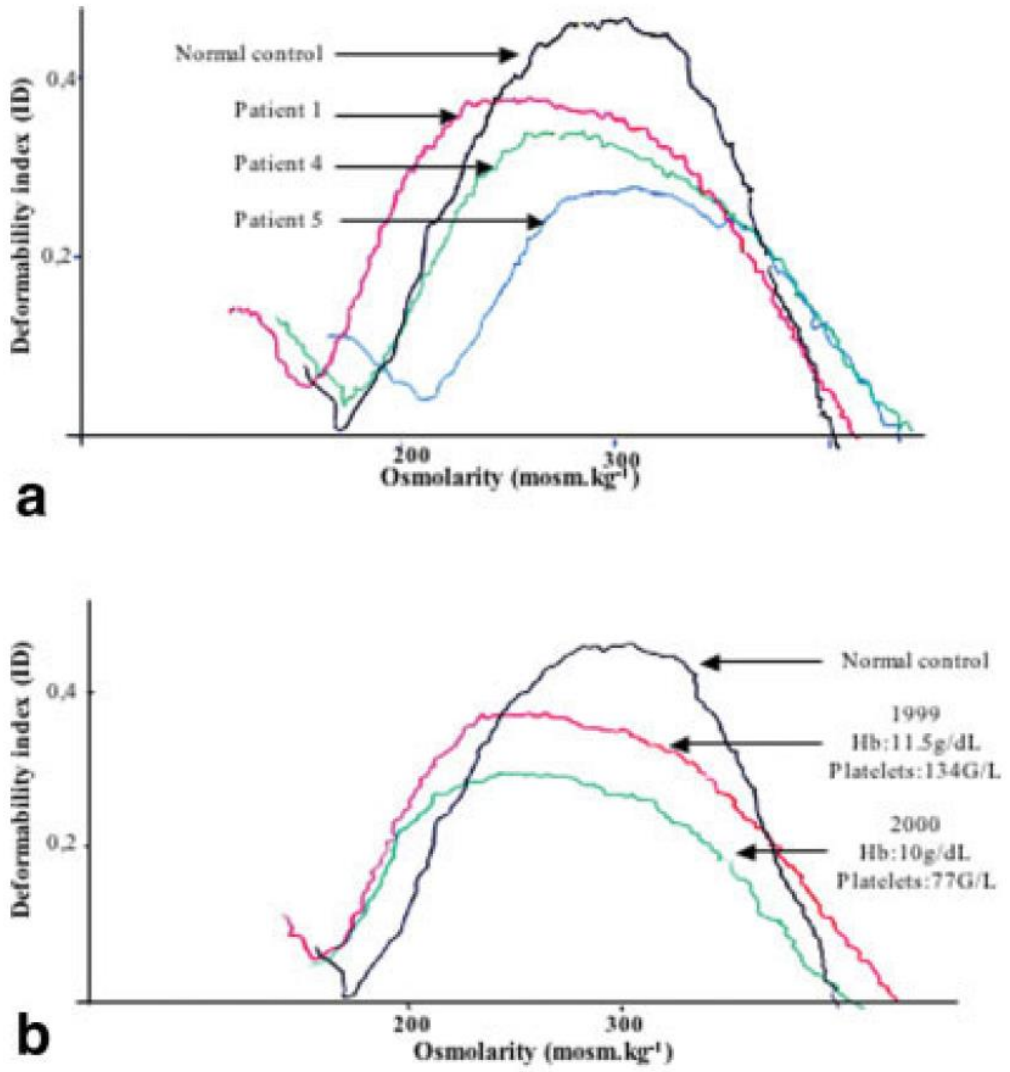

Figure 6 : Courbes d'ektacytométrie en gradient osmotique typiques de l'elliptocytose [9]

(a) Exemple de trois courbes d'ektacytométrie observées dans le déficit acquis en protéine 4.1. Les courbes des patients sont comparées à un contrôle normal. Les trois patients ont une courbe asymétrique avec une réduction de l'index de déformabilité maximale, caractéristiques observées habituellement dans l'elliptocytose héréditaire.

(b) Diminution progressive de l'index de déformabilité maximale, parallèle à la majoration de la thrombopénie et de l'anémie après un an de suivi.

Des tests d'hémolyse peuvent être réalisés afin de rechercher une fragilité des hématies. La mesure de la résistance osmotique des globules rouges est un test historique, peu sensible et peu spécifique. D'autres tests mettant en évidence la fragilité du globule rouge ont été développés tels le « Pink test » et le test d'hémolyse en milieu glycérolé acidifié ; ils ont une bonne sensibilité et spécificité. Enfin, on peut chercher une auto-hémolyse en milieu stérile

pendant 48h à 37°C ; l'hémolyse spontanée de globules rouges sains est inférieure à 5% sans glucose, et à 1% en présence de glucose. Lorsqu'ils présentent une fragilité augmentée du fait d'anomalies membranaires, l'hémolyse spontanée peut être augmentée. Ces tests d'hémolyse sont positifs dans les formes sévères d'elliptocytose, notamment héréditaire, mais ils ne sont pas spécifiques : ils peuvent être positifs dans d'autres anomalies membranaires, notamment la sphérocytose héréditaire.

Le test EMA occupe une place prépondérante. Il utilise la cytométrie en flux pour mesurer la liaison d'un marqueur fluorescent, l'EMA, aux protéines de surface de l'hématie : pour 80% à la protéine bande 3, et pour 20% aux glycoprotéines du complexe Rh. La fluorescence est diminuée dans les formes sévères d'elliptocytose, avec un pic de fluorescence dédoublé typique. Elle est également diminuée dans la SAO. Ce test n'est pas non plus spécifique puisque la fluorescence est diminuée également dans d'autres pathologies impliquant les protéines du squelette de l'hématie, comme la sphérocytose héréditaire.

L'électrophorèse des protéines de membrane de l'hématie sur gel de polyacrylamide en présence de sodium dodécylsulfate (SDS-PAGE) permet de rechercher une anomalie de ces protéines. Les anomalies quantitatives sont détectées par analyse densitométrique du gel, et les anomalies qualitatives par la mise en évidence d'une bande de migration anormale. Cette technique permet notamment d'étudier l'α et la β-spectrine, l'ankyrine, la bande 3, la protéine 4.1, la protéine 4.2, et l'actine. Elle est assez peu sensible aux déficits en spectrine, mais peut permettre d'identifier un déficit en protéine 4.1.

Enfin, la biologie moléculaire, bien que d'indication exceptionnelle, peut aider à poser le diagnostic d'elliptocytose héréditaire. On recherche alors les mutations les plus fréquemment impliquées, c'est-à-dire principalement les mutations des gènes *SPTA1* et *SPTB*, codant les chaînes α et β de la spectrine, et du gène *EPB41*, codant la protéine 4.1. Dans les formes sévères on peut également rechercher des polymorphismes du gène de la chaîne α de la spectrine, et notamment le polymorphisme α^{LELY}. S'il est totalement asymptomatique à l'état hétérozygote, il peut être responsable d'une pyropoïkilocytose lorsqu'il est associé en trans à un autre allèle muté du même gène.

Ces différents tests de laboratoire permettent de caractériser l'elliptocytose, d'explorer les protéines du cytosquelette de l'hématie, de rechercher une étiologie constitutionnelle. En

pratique l’exploration biologique est orientée par le contexte clinico-biologique, qui peut évoquer une carence martiale, une insuffisance rénale, thyroïdienne ou hépatique, une cause héréditaire, un syndrome myélodysplasique.

6. REVUE DE LA LITTERATURE : SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES ET ELLIPTOCYTOSE

6.1 Matériel et méthodes

6.1.1 Sujet de la revue

Notre revue de la littérature a porté sur les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique avec elliptocytose. L'objectif principal de cette revue de la littérature était d'étudier les données du caryotype. Nous avons également étudié les données de l'hémogramme et du myélogramme, le score IPSS-R, les éventuelles analyses complémentaires d'exploration des hématies.

La question posée est la suivante : la présence d'elliptocytes chez des patients atteints de SMD est-elle associée à un caryotype particulier ?

6.1.2 Paramètres de la recherche

Pour réaliser ce travail nous avons suivi la méthode STARLITE :

- Sampling strategy : nous avons choisi une stratégie de recherche exhaustive ;
- Type of studies : les études à inclure étaient les études de cas ;
- Approaches : la recherche a porté uniquement sur des média électroniques ;
- Range of years : les années de recherche n'ont pas été un paramètre limitant compte tenu du faible nombre de publications ;
- Limits : nous nous sommes limités aux articles en anglais et français, portant sur une population humaine ;
- Inclusions and exclusions : l'étude doit porter sur des patients adultes atteints de SMD et chez lesquels ont été observés des elliptocytes. Les articles hors-sujet ont été exclus, notamment ceux traitant d'elliptocytose héréditaire ou d'hémopathies non-SMD ou SMD/SMP ;
- Terms used : les termes de recherche utilisés sur Pubmed sont présentés dans le tableau 10. Dans les autres bases de données, les termes équivalents ont été utilisés ;
- Electronic sources : la recherche a été effectuée à l'aide des sources Pubmed, Cochrane, et de la littérature grise (banque de données du système d'information sur la littérature grise en Europe « Open Grey »).

6.1.3 Identification et sélection des articles

La revue de la littérature a été réalisée sur Pubmed le 3 février 2021. Après suppression des redondances, 38 articles ont été identifiés. Le premier filtre a été appliqué sur le titre et le résumé : nous avons exclu les articles qui semblaient hors-sujet.

La revue de la littérature réalisée sur Cochrane et Open Grey n'a pas permis d'inclure plus d'articles, puisque les articles supplémentaires trouvés traitaient tous d'une elliptocytose héréditaire.

Au total, 14 articles ont été sélectionnés pour la vérification de leur admissibilité.

Tableau 10 : Méthodologie de la revue de la littérature

Source	**Termes de recherche**	**Nombre total d'articles**	**Nombre d'articles inclus**	**Articles exclus**
Pubmed	("Myelodysplastic Syndromes"[Mesh] OR "Preleukemia"[Mesh] OR "Myelodysplastic-Myeloproliferative Diseases"[Mesh] OR "anemia, aplastic"[MeSH Terms]) AND "elliptocytosis"[All Fields]	30	10	20 Hors sujet : 15 dont elliptocytose héréditaire : 7 Langue : 5
Pubmed	((((((myelodysplastic syndromes) OR (myelodysplastic syndrome)) OR (preleukemia)) OR (myeloproliferative myelodysplastic disease)) OR (myeloproliferative myelodysplastic diseases)) OR (aplastic anemia)) AND (elliptocytosis)	38	4	34 Hors sujet : 4 Redondance : 30

6.1.4 Admissibilité des articles

La lecture des articles dans leur intégralité a permis de confirmer qu'ils traitaient de notre sujet et présentaient des études de cas : ils étaient donc tous éligibles. Nous avons choisi d'intégrer à notre analyse le patient 2 décrit par Alanio-Bréchot et al [9], bien que nous l'ayons reclassé en LAM selon la classification OMS 2016 ; selon les auteurs, il s'agissait dans la classification FAB d'un SMD/SMP en phase accélérée. Ils ne détaillent pas la cytologie médullaire mais cette catégorisation nous permet de penser qu'une dysmyélopoïèse était bien présente.

6.1.5 Inclusion des articles

La lecture des références citées dans les articles nous a permis d'identifier un autre article d'intérêt [8]. L'article complet n'était pas disponible, mais le résumé très détaillé permettait de recueillir les informations principales concernant les patients présentés. Ces données sont présentées en italique.

Nous avons finalement inclus quatorze articles, ainsi que les données de l'article pour lequel le texte complet n'était pas disponible. La démarche de sélection des articles est résumée par le diagramme de flux PRISMA (figure 7).

Les articles inclus sont les suivants :

- Hage-Sleiman M, Zhu J, Guérineau H, Ronez E, Jondeau K, Kosmider O, et al. Reticulocytosis as a whistleblower: a rare case of acquired elliptocytosis in a myelodysplastic syndrome patient with trisomy 8. HemaSphere. févr 2021;5(2):e517. [59]
- Robier C, Hoefler G, Aubell K, Hubmann E. Acquired elliptocytosis as presenting sign of a myelodysplastic syndrome associated with deletion of chromosome 20 and mutations in *TET2*, *DNMT3A*, and *U2AF1*. Ann Hematol. 6 janv 2021. [60]
- Quiroz-Cervantes KS, Juárez-Salcedo LM, Nuevo I, Guillén H, Arbeteta J, Golbano N. Acquired elliptocytosis in a patient with a myelodysplastic syndrome associated with 20q deletion. Br J Haematol. 2019;185(2):206‑206. [61]

- Manthri S, Vasireddy NK, Bandaru S, Pathak S. Acquired elliptocytosis as a manifestation of myelodysplastic syndrome associated with deletion of chromosome 20q. Case Rep Hematol. 2018;2018:6819172. [10]
- Kjelland JD, Dwyre DM, Jonas BA. Acquired elliptocytosis as a manifestation of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia. Case Rep Hematol. 2017;2017:1‑5. [58]
- Boutault R, Eveillard M. Acquired elliptocytosis in the setting of a refractory anemia with excess blasts and del(20q). Blood. 26 mai 2016;127(21):2646‑2646. [62]
- Knight J, Czuchlewski DR. Acquired elliptocytosis of myelodysplastic syndrome. Blood. 24 janv 2013;121(4):572‑572. [63]
- Alanio-Bréchot C, Schischmanoff P-O, Fénéant-Thibault M, Cynober T, Tchernia G, Delaunay J, et al. Association between myeloid malignancies and acquired deficit in protein 4.1R: a retrospective analysis of six patients. Am J Hematol. 2008;83(4):275‑8. [9]
- Hur M, Lee KM, Cho HC, Park YI, Kim SH, Chang YW, et al. Protein 4.1 deficiency and deletion of chromosome 20q are associated with acquired elliptocytosis in myelodysplastic syndrome. Clin Lab Haematol. 2004;26(1):69‑72. [7]
- Ishida F, Shimodaira S, Kobayashi H, Saito H, Kaku M, Kanzaki A, et al. Elliptocytosis in myelodysplastic syndrome associated with translocation (1;5)(p10;q10) and deletion of 20q. Cancer Genet Cytogenet. 15 janv 1999;108(2):162‑5. [64]
- Boavida MG, Ambrósio P, Dhermy D, Silva C, Correia ME. Isochromosome 14q in refractory anemia. Cancer Genet Cytogenet. sept 1997;97(2):155‑6. [65]
- Ideguchi H, Yamada Y, Kondo S, Tamura K, Makino S, Hamasaki N. Abnormal erythrocyte band 4.1 protein in myelodysplastic syndrome with elliptocytosis. Br J Haematol. 1993;85(2):387‑92. [5]
- Rummens JL, Verfaillie C, Criel A, Hidajat M, Vanhoof A, Van den Berghe H, et al. Elliptocytosis and schistocytosis in myelodysplasia: report of two cases. Acta Haematol. 1986;75(3):174‑7. [66]
- Hartz JW, Buss DH, White DR, Bond MG, Scharyj M. Marked elliptocytosis and schistocytosis in hematopoietic dysplasia. Am J Clin Pathol. sept 1984;82(3):354‑9. [56]

- *Baweja M, Moreno-Aspitia A, Menke DM, Roy V, Zubair A. Marked elliptocytosis in myelodysplastic syndromes (MDS) is associated to deletion of chromosome 20q. Blood. 16 nov 2005;106(11):4927 -4927. [8]*

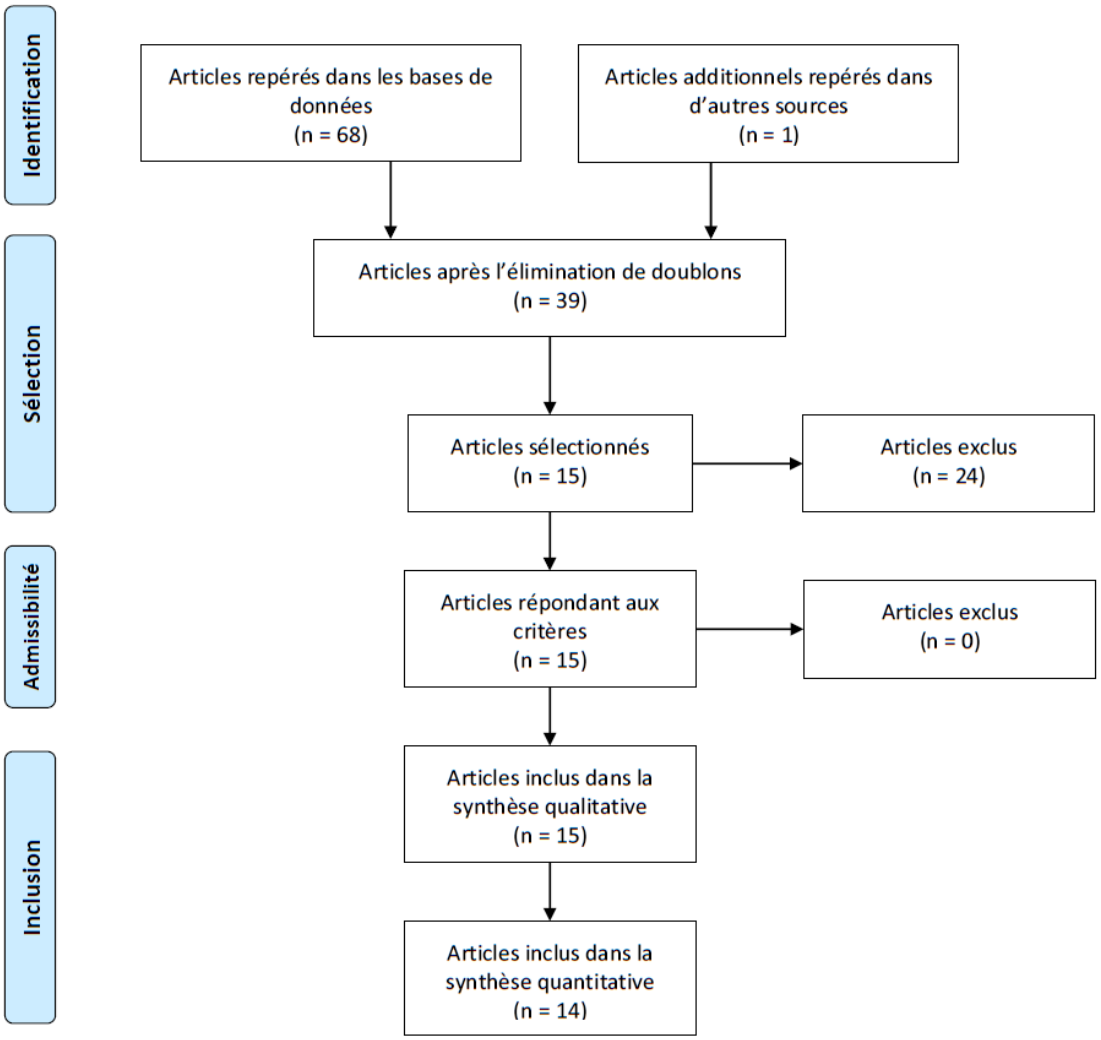

Figure 7 : Diagramme de flux PRISMA [67]

Pour chaque patient décrit dans ces articles, ont été recueillis l'âge et le sexe, les données de l'hémogramme, la description cytologique du sang périphérique et du myélogramme, les données du caryotype, les examens complémentaires d'analyse des hématies et de recherche d'une hémolyse, l'évolution clinique du patient. Les termes décrivant l'elliptocytose sont rapportés tels qu'ils ont été utilisés par les auteurs, traduits le plus fidèlement possible : elliptocytose « frappante », « marquée », « significative », « elliptocytes fréquents », « beaucoup d'elliptocytes ». La classification du SMD et le score IPSS-R ont été recueillis s'ils étaient donnés dans l'article, ou établis à partir des données disponibles dans le cas contraire.

6.2 Résultats

Les résultats sont présentés patient par patient en annexe 1.

6.2.1 Description de la population

Les 15 articles inclus présentent au total 20 cas de SMD avec elliptocytose. L'âge médian est de 72,5 ans, avec un écart interquartile de 65,5-78 ans. Les patients sont âgés de 59 à 82 ans. 90% sont des hommes.

6.2.2 Les cytopénies

Les cytopénies ont été évaluées à partir des valeurs définies dans la classification OMS [13]. Les valeurs de l'hémogramme sont disponibles pour les trois lignées chez seulement 14 des 20 patients ; deux patients ont une pancytopénie, deux une bicytopénie associant pour l'un une anémie et une thrombopénie, pour l'autre une neutropénie et une thrombopénie. Huit patients ont une cytopénie isolée, il s'agit alors dans cinq cas d'une anémie, dans deux cas d'une neutropénie et dans le dernier cas d'une thrombopénie. Enfin, deux patients n'ont pas de cytopénie. Ainsi, 10/20 patients ont une anémie, 6/15 une neutropénie et 8/18 une thrombopénie.

Le taux d'hémoglobine médian est de 94 g/L (écart interquartile 90,50-107,25 g/L). Un seul patient a une anémie sévère, c'est-à-dire un taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L. Le taux de plaquettes médian, disponible pour 16 patients, est de 96 G/L (écart interquartile 43,5-134,5 G/L). Cinq patients ont une thrombopénie marquée, définie par un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L. Pour un patient les auteurs mentionnent une thrombocytose, mais la numération des plaquettes n'est pas disponible [62] ; pour un autre, les plaquettes sont normales mais la numération n'est pas disponible non plus [60]. Le taux de polynucléaires neutrophiles n'est disponible que pour 12 patients ; la médiane est de 1,93 G/L (écart interquartile 0,95-3,10 G/L). Un patient est en agranulocytose, c'est-à-dire a un compte de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L. Le taux de leucocytes est disponible pour 18 patients, sa médiane est donc plus représentative de l'ensemble de nos cas : elle est de 3,475 G/L (écart interquartile 2,7250-5,8775 G/L).

6.2.3 Classification des SMD et score IPSS

Les SMD ont été reclassés selon la classification OMS, à l'aide des données disponibles. Il s'agit de huit SMD-MLD, trois SMD-SLD, deux SMD-RS-MLD, un SMD-EB1 et un SMD-EB2, deux SMD-U et une LAM. Les deux SMD-U sont un SMD avec pancytopénie et dysplasie unilignée, et un SMD avec 1% de blastes en sang périphérique. Dans deux cas il est impossible de trancher entre SMD-SLD et SMD-MLD du fait du manque de données disponibles [8].

Le patient présenté par Boavida et al avait au diagnostic une monocytose à 1,27 G/L [65], mais la persistance dans le temps de cette anomalie n'est pas précisée par les auteurs. Ils avaient classé ce SMD en anémie réfractaire selon la classification FAB. Kjelland et al, dans leur revue de la littérature, l'ont reclassé en LMMC [58]. Nous avons préféré le reclasser en SMD-MLD, et considérer que la monocytose était due à un événement intercurrent, et ce pour plusieurs arguments :

- les auteurs ne l'ont initialement pas classé en LMMC ;
- la monocytose reste assez modérée pour une LMMC, puisqu'elle se situe classiquement entre 2 et 5 G/L [34] ;
- aucune dysgranulopoïèse n'est mentionnée, ce qui est inhabituel pour une LMMC [34] ;
- le patient a été suivi dix mois après le diagnostic, au cours desquels un contrôle de la numération a probablement été réalisé. Le diagnostic de RA aurait sans doute été réévalué si la monocytose avait persisté.

Le score IPSS-R de dix patients ne peut pas être déterminé avec exactitude du fait de données manquantes : pourcentage de blastes médullaires, compte des polynucléaires neutrophiles, caryotype. Dans l'hypothèse la plus défavorable pour ces patients, la répartition est la suivante : un patient à risque très faible, sept à risque faible, six à risque intermédiaire, quatre à risque élevé et un à risque très élevé. Le patient atteint d'une LAM n'est pas inclus dans cette analyse.

6.2.4 Le caryotype

Les données cytogénétiques sont disponibles pour 19/20 patients. 15 patients ont une del(20q) associée ou non à une ou plusieurs autres anomalies cytogénétiques. Les quatre autres patients ont respectivement :

- une trisomie 14 ;
- un isochromosome 14(q10) ;
- une trisomie 8 ;
- un caryotype complexe associant des anomalies des chromosomes 3, 5, 12p, 15, 17p. Il s'agit d'anomalies déséquilibrées, et principalement de pertes de matériel.

Lorsque la délétion sur le chromosome (20q) est précisée, elle est terminale et commence en (q11) dans huit cas, en (q12) dans un cas. Elle est interstitielle et concerne les bandes (q11.2q13.3) dans trois cas. La del(20q) est isolée dans 13/15 cas. Dans un cas il s'agit d'un caryotype complexe puisqu'elle associe un chromosome 1 surnuméraire, une translocation (1;5)(q10;p10) et un chromosome dérivé (1;5)(p10;q10). Dans le dernier cas, il y a un chromosome 20 surnuméraire également porteur de la del(20q).

6.2.5 Caractérisation de l'anémie

Le compte des réticulocytes, disponible chez 11 patients, est supérieur à 100 G/L chez 10/11, indiquant une anémie plutôt régénérative. Le compte médian des réticulocytes est de 184 G/L (écart interquartile 143-195 G/L). Chez un douzième patient, les auteurs indiquent un compte de réticulocytes normal mais sans préciser la valeur. La recherche d'une hémolyse, lorsqu'elle a été réalisée, retrouve au moins un paramètre en faveur d'une hémolyse (LDH augmentée, haptoglobine effondrée, bilirubine totale et/ou directe augmentée) sauf chez deux patients [10,56], chez qui l'anémie est donc régénérative mais non hémolytique. Ces deux articles ne rapportent pas d'élément pouvant expliquer ce type d'anémie, comme une hémorragie récente ou une régénération après une chimiothérapie. L'épreuve directe à l'antiglobuline (EDA) réalisée chez cinq patients est négative.

Le patient présentant une anémie arégénérative, avec un taux de réticulocytes à 38 G/L [64], a par ailleurs un taux de vitamine B12 abaissé à 182 ng/L (normes 200-500 ng/L). Certaines anomalies observées au myélogramme correspondent aux anomalies classiquement décrites

dans les carences vitaminiques, notamment la mégaloblastose, les métamyélocytes géants. Le patient a bénéficié d'une supplémentation en vitamine B12 par injections intramusculaires. L'anémie et la dysérythropoïèse ont persisté après correction de la carence. Les auteurs ne décrivent pas l'évolution des autres lignées après le traitement. Il est probable que la dysmyélopoïèse observée ait été d'origine mixte, carentielle et clonale.

Une ektacytométrie, mesurant l'indice de déformabilité des hématies soumises à des forces de cisaillement, a été réalisée chez cinq patients. Elle montre à chaque fois une réduction de l'indice et objective l'elliptocytose par la forme trapézoïdale asymétrique de la courbe, caractéristique de l'elliptocytose. Un test de fragilité osmotique a été réalisé chez 3 patients. Il est normal chez deux d'entre eux, et révèle une fragilité légèrement augmentée chez le troisième. Un test du sérum acidifié a également été réalisé chez un patient [66] ; il n'est pas en faveur d'une fragilité augmentée des hématies.

Une électrophorèse des protéines de la membrane érythrocytaire a été réalisée chez neuf patients. Elle est normale chez deux patients [64,65]. La protéine 4.1 est diminuée chez sept patients, de 33, 17, 34, 33 [9], 14 [59] et 30% [7] chez les six premiers. Elle présente des anomalies à la fois quantitatives et qualitatives chez le dernier patient [5] : la bande 4.1a est réduite, la bande 4.1b est présente et une bande additionnelle migre en-dessous de la bande 4.1b. La quantification des protéines de membrane a révélé que le ratio de la protéine 4.1 sur l'actine ou la spectrine du patient était réduit, respectivement à 70 et 50% de celui de membranes contrôles. Chez ce patient également la protéine bande 3 migre plus lentement que le contrôle en électrophorèse, en faveur d'un polymorphisme hétérozygote de type bande 3-Memphis, sans lien avec l'hémolyse et l'elliptocytose observées chez le patient. Ce patient présente également une légère diminution de la glycophorine C ; ceci peut être dû à une altération de l'interaction entre cette protéine et la protéine 4.1. Cependant, les auteurs estiment que le déficit en glycophorine C n'est pas assez sévère pour être à l'origine du tableau biologique et notamment de l'hémolyse.

6.3 Discussion

Malgré le caractère exhaustif de notre travail, l'effectif de notre série est trop faible pour nous permettre de réaliser une analyse statistique de nos résultats. Seules des tendances peuvent être dégagées.

6.3.1 Preuve de l'origine acquise de l'elliptocytose

Avant de conclure à une elliptocytose liée à un SMD devant la présence d'elliptocytes au frottis sanguin, il est indispensable d'éliminer une elliptocytose héréditaire. Chez nos 20 patients la recherche des mutations en cause dans l'elliptocytose héréditaire, et notamment de *SPTA1* et d'*EPB41,* n'a pas été réalisée. Mais les auteurs ont éliminé l'hypothèse de l'elliptocytose héréditaire en s'appuyant sur un faisceau d'arguments, et notamment :

- l'absence d'histoire familiale ou personnelle de pathologie héréditaire, d'elliptocytose, d'anémie hémolytique chronique, ou d'un quelconque désordre hématologique [5,7,9,58,59,63,64,66] (l'elliptocytose héréditaire étant de transmission autosomique dominante). Pour un patient cependant (patient 6 d'Alanio-Bréchot et al [9]), une cause constitutionnelle d'hémolyse à laquelle se serait ajouté le SMD ne peut pas être exclue puisqu'il a bénéficié d'une splénectomie avant le diagnostic de SMD ;
- l'absence d'elliptocytose sur des frottis antérieurs, lorsque ceux-ci étaient disponibles [56,58,62,63] ;
- l'aggravation importante de l'elliptocytose avec l'évolution de la maladie [56,66] ;
- la forme elliptique des réticulocytes et des érythroblastes, qui sont classiquement ronds dans l'elliptocytose héréditaire [56] ;
- l'absence d'anomalie de la spectrine, de l'ankyrine et des protéines 4.1 et 4.2 à l'électrophorèse des protéines de membrane des globules rouges par SDS-PAGE [65] ;
- la régression de l'elliptocytose au cours du traitement du SMD [7,10,61] ;
- la découverte de l'elliptocytose à un âge souvent avancé ne permet pas d'éliminer l'elliptocytose héréditaire car elle est souvent asymptomatique chez l'adulte.

Seuls Robier et al n'ont pas discuté la possibilité que l'elliptocytose observée soit héréditaire [60]. Il est probable qu'elle soit d'origine acquise dans le contexte de SMD, mais une cause héréditaire ne peut pas être éliminée.

6.3.2 Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques cliniques de nos patients sont similaires à celles de la population générale atteinte de SMD, avec un âge médian de 72,5 ans et une prédominance masculine, qui est cependant plus prononcée dans notre série.

Il est délicat de comparer le type de SMD de nos patients avec ceux de la population générale. Les anomalies cytologiques observées sont dépendantes de l'œil du cytologiste et de l'état actuel des connaissances, or nos cas ont été étudiés par des cytologistes différents, dans des pays différents et avec 37 ans d'écart entre le premier et le dernier cas. De plus nous avons reclassé dans la classification OMS 2016 tous les cas antérieurs à celle-ci, à partir des éléments rapportés dans les articles. Il est possible que certains SMD aient été mal classés du fait d'éléments manquants, notamment entre les catégories SMD-SLD et SMD-MLD. A ceci s'ajoute enfin le faible effectif pour chaque type de SMD. C'est pourquoi nous ne décomposons pas l'analyse pour chaque type de SMD, mais uniquement pour les SMD avec et sans excès de blastes.

6.3.2.1 Classification OMS

13 patients (68,4%) étaient atteints d'un SMD-SLD ou MLD, sans sidéroblastes en couronne ni excès de blastes. Cela représentait 38,7% des patients de la cohorte de Strupp et al, ayant inclus 3190 patients à partir du registre des SMD de Düsseldorf [18]. Deux patients (10,5%) ont été classés dans la catégorie SMD-RS-SLD ou MLD, contre 17,2 chez Strupp et al. Deux patients (10,5%) avaient un excès de blastes et ont été classés en SMD-EB1 ou -EB2. Cela représentait 34,5% des patients de Strupp et al. Enfin, deux patients (10,5%) avaient un SMD-U contre 4,6 chez Strupp et al. Le patient atteint de LAM est exclu de cette analyse. Nos patients semblent donc avoir moins d'excès de blastes que la population générale atteinte de SMD.

6.3.2.2 Catégories de risque IPSS-R

En ce qui concerne le score IPSS-R et les cytopénies, nous avons comparé les caractéristiques de nos patients à celles des 7012 patients de l'étude de Greenberg et al [35]. Les patients ont été inclus à partir de plusieurs bases de données de 11 pays différents et de celle du groupe de travail international pour l'analyse du risque dans les SMD (IMRAW). Il s'agissait de patients non traités. Cette cohorte semble représentative de la population atteinte de SMD puisqu'elle est internationale et a porté sur un nombre très important de patients. Elle a permis de valider le score IPSS-R et fait donc référence.

Du fait des données manquantes chez nos patients pour la détermination du score IPSS-R, les scores de risque très faible et faible ont été regroupés d'une part, et les scores de risque élevé et très élevé d'autre part. Les résultats sont présentés dans la figure 8. La répartition des catégories selon le score IPSS-R semble assez similaire entre notre série et celle de Greenberg. Cependant le faible effectif de notre série nous empêche d'analyser finement ces résultats.

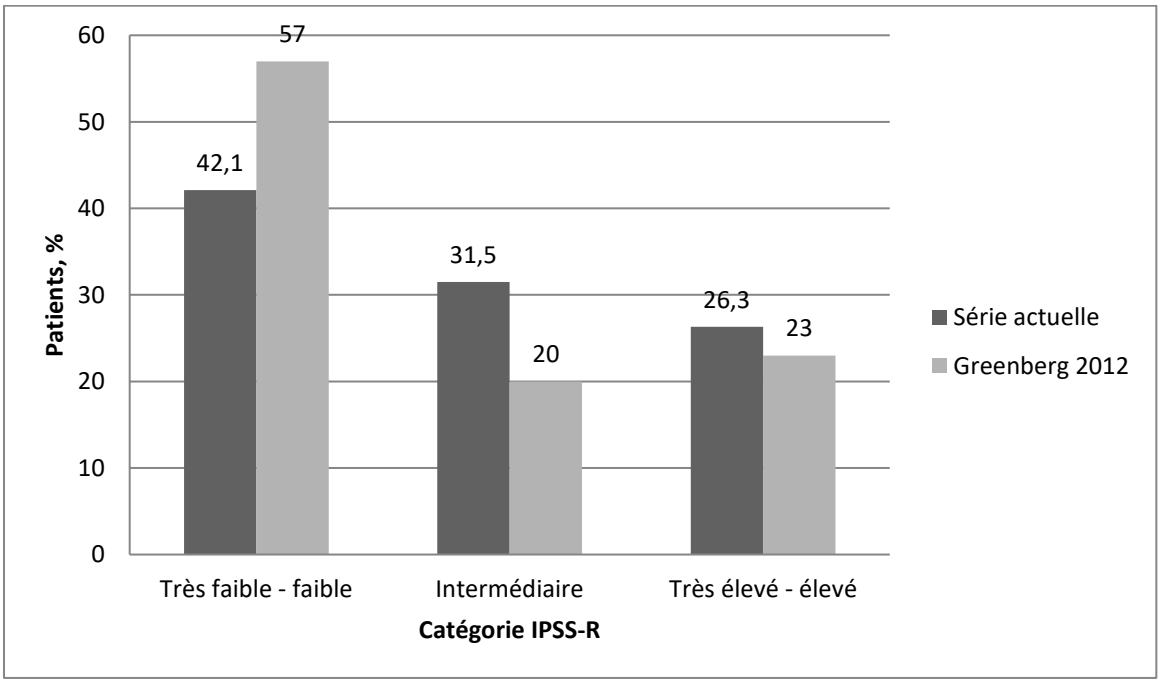

Figure 8 : Répartition des catégories de risque selon l'IPSS-R

6.3.2.3 Cytopénies

Nos patients semblent avoir une anémie moins profonde puisque 45% n'avaient pas d'anémie, 50% avaient un taux d'hémoglobine entre 80 et 100 g/L et 5% une anémie profonde < 80 g/L. Cela représentait respectivement 48, 35 et 17% des patients de Greenberg. Cette différence est assez surprenante du fait de l'elliptocytose, qui fragilise les hématies et dont on pourrait penser qu'elle réduit leur durée de vie. Elle peut être due à la grande fréquence de la del(20q) dans notre étude : une anémie modérée est décrite chez ces patients [50,53,68]. Les taux de polynucléaires neutrophiles étaient comparables avec 85,7% de nos patients qui n'avaient pas de neutropénie, et 14,3% qui avaient une neutropénie < 0,8 G/L. Ces effectifs étaient de 82 et 18% chez Greenberg. Nos effectifs restaient comparables à ceux de Greenberg et al pour ces deux paramètres après exclusion des SMD avec excès de blastes. Les SMD avec excès de blastes n'ont pas été étudiés isolément du fait du trop faible effectif. Une tendance à une thrombopénie plus profonde est observée chez nos patients puisque 27,8% ont une thrombopénie sévère < 50 G/L, contre seulement 19% dans la cohorte de Greenberg et al. Cette tendance persiste après exclusion des SMD avec excès de blastes ; elle concerne alors 25% des patients. La profondeur de ces thrombopénies pourrait elle aussi être expliquée par la del(20q), plus fréquente dans notre cohorte qu'en population générale atteinte de SMD. Pan et al, dans leur cohorte de 144 patients atteints de SMD avec del(20q), ont observé un taux médian de plaquettes de 51,5 G/L [69]. Celui de notre cohorte est de 96 G/L. Il est de 85 G/L pour les patients ayant une del(20q), et de 112,5 G/L pour les patients sans del(20q). Nos patients avec une thrombopénie sévère avaient dans 4 cas une del(20q), et dans le dernier cas un caryotype complexe. Il est vraisemblable que la profondeur de la thrombopénie dans notre série s'explique par la del(20q) : la population décrite dans notre étude se rapproche davantage de celle de Pan et al [69] que de celle de Greenberg et al [35].

6.3.2.4 Evolution

L'analyse de l'évolution des patients est difficile car les données sont disponibles pour seulement dix patients et le suivi était en général assez court lors de la publication des articles. Trois transformations en LAM sont rapportées, en 15, 17 et 22 mois. Deux de ces patients sont décédés et un a bien répondu au traitement. Deux autres patients sont

décédés sans notion de transformation en LAM, en 1 et 32 mois. Un dernier patient est décédé d'un cancer de la prostate après une bonne réponse de son SMD à l'azacitidine. Les quatre derniers patients étaient toujours vivants à la fin du suivi, c'est-à-dire après 10, 18, 54 mois et 36 cycles de traitement. Ces durées courtes de suivi nous empêchent de comparer la survie des patients à celle de la population globale atteinte de SMD. Les transformations en LAM sont survenues chez des patients de catégorie IPSS-R de risque faible pour l'un et intermédiaire pour les deux autres. Les patients décédés (hors décès intercurrent) étaient de catégorie IPSS-R de risque faible pour l'un, intermédiaire pour deux d'entre eux et défavorable pour le dernier.

6.3.3 SMD et del(20q)

L'elliptocytose n'est pas une caractéristique fréquente des SMD avec del(20q) : elle n'est pas mentionnée dans les principaux articles décrivant les caractéristiques des patients ayant un SMD avec del(20q) [50,53,68,69]. Ces patients ont classiquement une thrombopénie profonde, une anémie modérée (> 110 g/L), un pourcentage de blastes médullaires faible, un compte de réticulocytes élevé, une dysplasie minime portant sur les lignées érythroïde et mégacaryocytaire. [50,51,68].

Nous retrouvons ces caractéristiques dans notre série, notamment en ce qui concerne les cytopénies, les réticulocytes et le faible nombre de blastes médullaires. Ces observations sont probablement dues à la fréquence élevée de la del(20q) dans notre série.

Le patient 2 de Rummens et al [66] présentait initialement la dysplasie minime caractéristique de la del(20q) décrite dans la littérature [51,68], et conduisant parfois au diagnostic erroné de purpura thrombopénique immunologique (PTI). En revanche pour les autres patients, la dysplasie observée ne correspond pas toujours à ce qui a été décrit précédemment [50,51,68], et ce même en ne considérant que les 11 patients avec del(20q) isolée. En effet, 6/11 patients avaient une dysplasie de la lignée granuleuse. Et les anomalies observées, quelle que soit la lignée, sont souvent décrites comme « frappantes » ou « importantes » et non pas minimes comme décrit précédemment [50,51,68].

6.3.4 Caryotypes

6.3.4.1 Elliptocytose et del(20q)

L'analyse cytogénétique de nos patients révèle chez 65% d'entre eux une del(20q) isolée. Sur la population générale atteinte de SMD, la del(20q) isolée ne représente que 1,7% des patients [33]. L'elliptocytose dans les SMD semble donc fortement associée à la del(20q). Cela avait déjà été suggéré par certains auteurs [6,7], mais notre étude représente à notre connaissance la plus large série de patients associant SMD et elliptocytose.

De plus, un patient présente une del(20q) associée à un chromosome 20 surnuméraire (47, idem, +del(20)), et un autre patient présente un caryotype complexe associant une del(20q) à d'autres anomalies (47,XY,+1,der(1;5)(q10;p10),t(1;5)(p10;q10),del(20)(q11)[14]/46,XY[6]). Au total 75% de nos patients ont une del(20q), isolée ou associée à une ou plusieurs autres anomalies.

Le mécanisme par lequel la del(20q) est à l'origine d'une elliptocytose, dans les SMD comme dans les SMP [6], n'est pas encore totalement élucidé. Il est probable que soient en jeu des anomalies de la protéine 4.1. Ces anomalies, qu'elles soient qualitatives et/ou quantitatives, pourraient diminuer l'interaction spectrine-actine et ainsi fragiliser le squelette de l'hématie [5]. Alanio-Bréchot et al rapportent une série de six patients associant hémopathie myéloïde et déficit en protéine 4.1 [9]. Ces patients sont atteints dans 3 cas d'un SMD (3 RA), dans 2 cas d'un SMP dont une myélofibrose, et dans le dernier cas d'un SMD/SMP que nous avons reclassé en LAM du fait de la présence de 25% de blastes médullaires. Chez ces six patients sont observés des elliptocytes, en proportion variable. Le caryotype de ces patients révèle 4 del(20q) (chez 2 patients atteints de SMD, le patient atteint de LAM et la myélofibrose), une trisomie 14 (chez un patient atteint de SMD), une trisomie 8 avec del(1p) (chez un patient atteint de SMP). Hur et al présentent également un cas de patient atteint d'un SMD avec elliptocytose, chez lequel sont retrouvés un déficit en protéine 4.1 et une del(20q) au caryotype. Ils ne proposent pas d'explication physiopathologique à ce lien entre elliptocytose, déficit en protéine 4.1 et del(20q).

Ce lien pourrait impliquer le gène *EPB41*, qui code la protéine 4.1. Il se trouve sur le bras court du chromosome 1. Les délétions étendues voire la perte totale du chromosome (1p)

semblent rarement impliquées dans l'elliptocytose associée au SMD, puisqu'aucun de nos patients ne présente une telle délétion. Un seul présente des anomalies du chromosome 1 [64] ; il s'agit d'une translocation (1;5)(p10;q10), avec le chromosome dérivé (1;5), associés à un chromosome 1 surnuméraire et à une del(20)(q11). Les anomalies du chromosome 1 n'étant pas isolées il est difficile d'affirmer que l'elliptocytose soit directement liée à une anomalie touchant le gène *EPB41*. De plus l'électrophorèse des protéines de membrane des hématies réalisée chez ce patient ne montre pas d'anomalie de la protéine 4.1. Il est plus probable qu'un mécanisme n'impliquant pas directement la protéine 4.1 soit en jeu chez ce patient. Il peut aussi s'agir d'une anomalie qualitative mineure de la protéine 4.1 qui n'aurait pas entraîné de modification du profil électrophorétique. Chez les patients présentant un déficit de la protéine 4.1, des réarrangements plus petits dans la région du gène *EPB41* pourraient être en cause, non accessibles en cytogénétique conventionnelle. Il pourrait également s'agir d'anomalies moléculaires de ce même gène. Plus vraisemblablement, la réduction du taux de la protéine 4.1 pourrait être liée à des modifications des facteurs de transcription ou d'épissage de l'ARN messager du gène *EPB41* : un gène de régulation du gène *EPB41* serait situé sur le chromosome (20q) [9].

Lorsque la délétion sur le chromosome (20q) a été évaluée plus finement, elle implique systématiquement la zone (q11.2q13.3) (11 patients sur 15 avec une del(20q)), sauf chez un patient pour lequel la délétion est terminale à partir de (q12) [60]. On peut donc supposer que le gène évoqué soit situé dans cette zone. Plusieurs gènes d'intérêt sont évoqués :

- ***L3MBTL1***

Perna et al ont décrit le rôle du gène *L3MBTL1*, gène suppresseur de tumeur situé en 20(q13.1), dans la différenciation érythroïde[70] ; il compacte la chromatine et agit comme un frein épigénétique sur la différenciation érythroïde. L'haploinsuffisance de ce gène contribue au développement de syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques, et induit la différenciation des cellules clonales vers la lignée érythroïde. Manthri et al ont suggéré que la délétion de ce gène dans les SMD avec del(20q) soit impliquée dans l'apparition de l'elliptocytose [10]. Le mécanisme par lequel la délétion de ce gène induirait une elliptocytose, impliquant ou non une modification de l'expression du gène *EPB41*, n'est pas connu.

- ***ASXL1***

Le gène *ASXL1*, situé en 20(q11.21), interagit avec le complexe PRC2 qui possède une activité histone-méthyltransférase : *ASXL1* intervient donc dans la régulation épigénétique par méthylation des histones. Il est muté dans 14 à 23% des SMD, mais également dans 40 à 49% des LMMC, 5 à 11% des SMP et 5 à 17% des LAM. Il est impliqué dans la différenciation et dans l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques. Il a été démontré sur modèle murin qu'une perte de fonction d'*ASXL1* était à l'origine d'une dysplasie et de cytopénies [71]. Il n'a pas été évoqué d'impact préférentiel sur la lignée érythroïde, mais si une implication particulière d'*ASXL1* dans la différenciation érythroïde était démontrée, elle pourrait constituer une hypothèse pour expliquer l'elliptocytose.

- **Autres gènes**

Shiseki et al ont étudié l'expression des gènes situés dans la région CDR dans la del(20q) [72]. Parmi les huit gènes dont l'expression est diminuée dans les SMD avec del(20q) par rapport aux contrôles, trois nous semblent d'intérêt puisqu'ils ont un impact dans la régulation de l'expression génique ou dans la différenciation cellulaire. Le gène *SFRS6* est impliqué dans l'épissage de l'ARN. Le gène *YWHAB* est impliqué dans la mitose et la régulation du cycle cellulaire. Le gène *ADA* code l'adénosine désaminase, qui joue un rôle important dans le système immunitaire ; un déficit pourrait induire des perturbations immunologiques qui sont décrites dans la physiopathologie des SMD. Ces trois gènes pourraient avoir une implication dans le développement du SMD et de l'elliptocytose. Des études approfondies sont cependant nécessaires afin d'explorer cette hypothèse.

Si l'haploinsuffisance de *L3MBTL1* ou de *ASXL1* peut expliquer le développement de la maladie, leur implication dans le développement de l'elliptocytose reste à démontrer : elle n'est probablement pas seule en cause puisque l'elliptocytose n'est pas systématiquement présente dans les SMD avec del(20q) et dans les SMD avec des mutations de *L3MBTL1* et de *ASXL1* [6]. Robier et al ont décrit le premier cas d'elliptocytose associée à un SMD avec la mise en évidence de mutations de *TET2*, *DNMT3A* et *U2AF1* [60]. Ces gènes régulent l'expression d'autres gènes puisqu'ils sont impliqués dans la méthylation de l'ADN pour les

deux premiers et dans l'épissage de l'ARN pour le dernier. S'ils sont impliqués dans l'expression du gène *EPB41* ou d'un autre gène intervenant dans le cytosquelette de l'hématie, ils pourraient être responsables de l'elliptocytose. L'électrophorèse des protéines de membrane de l'hématie n'a malheureusement pas été réalisée chez ce patient. Cela dit, ces mutations sont fréquentes dans les hémopathies [3] et pas toujours accompagnées d'une elliptocytose. Elles sont probablement impliquées dans le développement du SMD, mais leur lien avec l'elliptocytose dans ce cas reste à démontrer.

Ainsi, l'identification d'un ou plusieurs gènes régulant l'expression d'*EPB41*, qu'il s'agisse des gènes *L3MBTL1*, *ASXL1* ou d'autres, nous permettrait de mieux comprendre les mécanismes de l'elliptocytose dans les SMD avec del(20q). Il est probable que la région 20(q12q13.3) soit clé dans le développement de l'elliptocytose. Cependant le chromosome 20 est petit et il est difficile d'évaluer avec précision les breakpoints en cytogénétique conventionnelle. Des méthodes plus précises comme la CGH-array permettraient de localiser avec plus de précision la zone constamment délétée chez ces patients et ainsi de déterminer l'emplacement présumé de ces gènes. La FISH peut être utile pour objectiver des délétions de petite taille. Comme elle n'est pas réalisée systématiquement devant un SMD, il est possible de passer à côté de certaines petites délétions. Il pourrait être utile de la réaliser devant un SMD avec elliptocytose, en ciblant cette région 20(q11.2q13.3) qui semble clé dans le développement de l'elliptocytose.

Cela dit, le taux de protéine 4.1 n'ayant été mesuré que chez neuf de nos 20 patients, il reste difficile d'évaluer avec certitude son association à l'elliptocytose dans les SMD. Il est parfois normal alors qu'il y a une del(20q). La del(20q) et donc l'haploinsuffisance d'un gène de régulation du gène *EPB41* ne seraient donc pas responsables à elles seules du déficit en protéine 4.1. A contrario, dans certains cas le taux de protéine 4.1 est abaissé en l'absence d'anomalie du chromosome (20q) ou du chromosome 1 sur le caryotype. Il est probable que d'autres facteurs intervenant dans la régulation de l'expression de la protéine 4.1 soient en jeu, ou qu'il s'agisse d'anomalies non détectables en cytogénétique conventionnelle.

Enfin, dans un de nos cas [65], le taux de protéine 4.1 est normal et aucune anomalie des chromosomes 1 et (20q) n'est mise en évidence en cytogénétique conventionnelle. Il s'agit alors sans doute d'autres mécanismes induisant une elliptocytose, liés ou non au

chromosome (20q). Il peut s'agir d'anomalies trop petites pour être mises en évidence en cytogénétique conventionnelle, d'anomalies d'autres gènes intervenant dans la régulation du taux de protéine 4.1, ou d'autres gènes intervenant dans la structure de l'hématie.

6.3.4.2 Elliptocytose et anomalies du chromosome 14

2 patients ont une anomalie du chromosome 14 : l'un une trisomie [9], et l'autre un isochromosome 14(q10) [65]. Le patient porteur de l'i(14)(q10) a une perte du matériel génétique présent sur le bras court, et un doublement du matériel situé sur le bras long à partir de (q10). Il s'agit d'une monosomie partielle et d'une trisomie partielle. Le chromosome 14 est dit acrocentrique, c'est-à-dire que le bras p est très court. Les chromosomes acrocentriques portent sur leur bras court de l'hétérochromatine et des régions impliquées dans l'organisation nucléolaire et codant pour l'ARN ribosomal. La perte du bras court est généralement sans conséquence [72]. Ainsi, un i(14)(q10) en plus d'un chromosome 14 normal contient quasiment le même matériel génétique qu'une trisomie 14.

La trisomie 14 est rare dans les hémopathies et concerne principalement les hémopathies myéloïdes. Elle a été décrite dans des SMD, des SMP, des SMD/SMP et notamment des LMMC, des LAM [72]. La trisomie comme l'isochromosome semblent apparaître précocement dans le développement de la maladie. Le mécanisme par lequel ils sont à l'origine d'une hémopathie n'a pas encore été décrit. Dans les SMD comme dans les SMD/SMP, la dysplasie touche la plupart du temps les trois lignées et plus particulièrement la lignée érythroblastique [73]. Une thrombocytose est fréquente ainsi qu'un excès de blastes [72]. Nos patients ne présentent pas toutes ces caractéristiques typiques : le premier a une thrombopénie, une dysplasie unilignée, pas d'excès de blastes [9] ; le second a une dysplasie des lignées érythroblastique et mégacaryocytaire, pas d'excès de blastes, pas de thrombocytose [65].

Ces deux cas sont à notre connaissance les seuls associant SMD, elliptocytose et anomalie du chromosome 14. Le mécanisme de l'elliptocytose est inconnu. Le gène *SPTB*, codant la chaîne β de la spectrine est situé en 14q23.3. Trois copies de ce gène sont donc présentes chez nos deux patients, et il est possible que l'anomalie de nombre ait induit une anomalie de synthèse de la spectrine. Cela dit, l'électrophorèse des protéines de membrane de l'hématie révélait une diminution du taux de protéine 4.1 chez le premier patient [9], et

aucune anomalie chez le second [65]. Elle ne montrait pas d'anomalie qualitative ni quantitative de la bande de la β-spectrine, ce qui n'est pas en faveur d'une implication de cette protéine dans l'elliptocytose observée chez nos patients.

6.3.4.3 Elliptocytose et trisomie 8

La trisomie 8 isolée est une des anomalies cytogénétiques les plus fréquemment rencontrées dans les SMD, représentant environ 5% des SMD [36]. Elle n'est cependant pas spécifique des SMD puisqu'elle peut être observée dans d'autres hémopathies, et elle ne fait donc pas partie des anomalies cytogénétiques classant SMD même en l'absence de dysplasie [47].

Les caractéristiques hématologiques des SMD avec trisomie 8 ont été assez peu décrites dans la littérature. Drevon et al présentent une série portant sur 138 patients atteints d'un SMD avec trisomie 8. L'excès de blastes semble fréquent puisqu'ils rapportent 44,9% de SMD-EB1 ou SMD-EB2 [74]. 29,7% des patients sont atteints d'un SMD-MLD, 10,1% d'un SMD-SLD, 10,9% d'un SMD-RS et 4,3% d'un SMD-U. Les SMD/SMP ont été exclus de l'analyse. 39,1% des patients présentent une myéloprolifération, au diagnostic ou apparue au cours de l'évolution de la maladie. Les caractéristiques morphologiques des différentes lignées n'ont malheureusement pas été décrites.

Dans leur étude des corrélations entre anomalies cytogénétiques et morphologiques dans les SMD, Vila et al présentent trois patients avec une trisomie 8 isolée. Quelles que soient les lignées atteintes, la dysmyélopoïèse observée est toujours modérée. Les trois patients ont une dysérythropoïèse sans sidéroblastes en couronne et une dysmégacaryocytopoïèse avec des mégacaryocytes atypiques. Les patients atteints d'une LMMC et d'un SMD-MLD (anémie réfractaire) ont tous deux une atteinte trilignée, avec des formes Pelger chez les deux et une hypogranulation chez le premier. Le dernier patient, atteint d'une SMD-EB-1 (AREB-1) avec 7% de blastes, ne présente pas de dysplasie de la lignée granuleuse. Les caractéristiques de la lignée érythroblastique n'ont pas été décrites en détail : bien qu'elle ne soit pas mentionnée, nous ne pouvons pas exclure qu'une elliptocytose ait été présente.

Un seul patient dans notre série a une trisomie 8. Il est atteint d'un SMD-MLD, sans excès de blastes, avec une dysplasie sur les lignées érythroïde et granuleuse. Ce cas représente à notre connaissance le premier cas décrit dans la littérature d'elliptocytose dans un contexte

de SMD avec trisomie 8 isolée. La dysplasie de la lignée érythroïde semble fréquente, mais une étude sur un effectif plus important est nécessaire pour confirmer cette tendance et évaluer la fréquence de l'elliptocytose dans ce contexte.

Enfin, le dernier patient présente un caryotype complexe : 44,XY,-3,-5,12p+,-15,17p[4]/ 45,XY,-5,12p+,-15,17p[2].

6.3.5 Etude des hématies

L'anémie régénérative observée dans la plupart des cas de notre série est inhabituelle dans les SMD. Elle indique une participation périphérique à l'anémie centrale. Elle est ici la plupart du temps d'origine hémolytique. Elle peut s'expliquer par l'elliptocytose qui diminue la déformabilité des hématies et augmente leur fragilité [9]. Des tests de fragilité des hématies ont été réalisés chez trois patients et sont normaux chez deux d'entre eux, mais leur sensibilité est médiocre. Cela dit, un compte de réticulocytes élevé est décrit chez les patients avec une del(20q) [50,68]. En l'absence de population de référence avec une del(20q) mais pas d'elliptocytose dans notre étude, il nous est impossible de déterminer si la réticulocytose dans notre population est due à l'elliptocytose elle-même ou à la del(20q) de façon indépendante.

Hartz et al [56] décrivent une augmentation du taux d'elliptocytes chez leur patient avec la progression de la maladie, évaluée grâce au pourcentage d'elliptocytes parmi les hématies totales, mais aussi grâce à l'IDM qui a diminué avec la progression de la maladie. Alanio-Bréchot et al [9] décrivent également une réduction de l'IDM des hématies à l'ektacytométrie lors du suivi à un an de leur patient 1, objectivant une aggravation de l'elliptocytose. On observe aussi chez ce patient une majoration des cytopénies. Hur et al [7] décrivent une réduction importante de l'elliptocytose après la chimiothérapie.

L'anémie régénérative peut aussi s'expliquer en partie par la présence d'autres anomalies des hématies associées aux elliptocytes, chez 8 patients, et notamment des schizocytes (5 patients), des sphérocytes (2 patients), une poïkilocytose (5 patients). Un patient présentait une microcytose due à une alpha-thalassémie acquise. La schizocytose non liée à une microangiopathie thrombotique semble pourtant être une caractéristique assez rare dans

les SMD puisqu'elle n'a été décrite à notre connaissance que dans 5 cas. Elle était à chaque fois associée à une elliptocytose et ces 5 cas ont été étudiés dans ce travail.

6.3.6 Forces et limites

Les limites de notre étude tiennent principalement au fait qu'il s'agisse d'une analyse rétrospective de cas publiés dans la littérature. Certaines données d'intérêt sont parfois manquantes, notamment le compte des réticulocytes et les analyses des hématies. Il est possible qu'il y ait un biais de publication : du fait de la tendance à une association entre elliptocytose et del(20q) dans les SMD, déjà évoquée dans la littérature, les auteurs peuvent être plus enclins à publier des cas qui appuient cette hypothèse. Les cas d'elliptocytose sans del(20q) sont peut-être sous-publiés. Notre mode de recherche par mots clés ne nous permet pas d'étudier les cas où l'elliptocytose ne constitue pas le principal sujet de l'article, et ne fait donc pas partie des mots clés. Par ailleurs, les myélogrammes et frottis de sang périphérique ont été lus par des cytologistes différents et aucune double lecture n'est mentionnée. Ceci peut induire des biais dans la comparaison des cas. Enfin, l'elliptocytose est une caractéristique rare dans les SMD et très peu de cas sont publiés. L'effectif de notre série reste faible malgré l'exhaustivité de notre travail, ce qui nous limite dans l'analyse statistique.

Notre étude constitue la synthèse de la littérature la plus récente et la plus complète sur l'elliptocytose dans les SMD. Une précédente synthèse de la littérature avait été publiée en 2017 [58] ; nous avons inclus 5 patients supplémentaires et notre analyse était plus poussée sur toutes les caractéristiques des cas décrits : cytogénétique, cytopénies, classification OMS et score IPSS-R, explorations complémentaires des hématies.

7. CONCLUSION

20 cas de SMD avec elliptocytose ont été publiés dans la littérature. 75% des patients sont porteurs d'une del(20q), qui est isolée dans 86,7% des cas. Ainsi, la présence d'elliptocytes dans les SMD n'est pas associée à une anomalie cytogénétique spécifique mais dans trois cas sur quatre à la del(20q). Un gène clé dans le développement de l'elliptocytose serait situé dans la zone 20(q11q13), constamment délétée dans nos cas. Parmi les gènes candidats, on compte notamment *L3MBTL1* et *ASXL1*. Ces gènes interviennent dans la régulation de l'expression d'autres gènes. Il est probable qu'ils régulent notamment l'expression du gène *EPB41*, qui code la protéine 4.1. Cette protéine intervenant dans le cytosquelette de l'hématie était fréquemment altérée, qualitativement et/ou quantitativement, chez nos patients. Cela dit, l'haploinsuffisance des gènes situés en 20(q11q13) ne suffit pas au développement de l'elliptocytose puisque nombreux sont les cas de SMD avec del(20q) sans elliptocytose. La piste d'une synergie entre la del(20q) et des mutations de gènes de régulation, comme *TET2*, *DNMT3A* et *U2AF1*, a été évoquée [60]. Malheureusement les panels de séquençage ne sont pas encore réalisés systématiquement en routine, et n'ont été réalisés que chez un seul de nos patients. Cette hypothèse devra donc être vérifiée par des recherches ultérieures. La généralisation de la réalisation d'un panel de séquençage au diagnostic devrait permettre de progresser rapidement sur ce point, et plus généralement de mieux comprendre la physiopathologie des SMD, d'affiner le pronostic et d'utiliser des thérapies ciblées.

Un mécanisme associant del(20q) et déficit en protéine 4.1 semble donc le plus fréquent et expliquerait l'elliptocytose dans la majorité de nos cas. Mais ce mécanisme n'est pas unique puisque le déficit en protéine 4.1 n'est pas constant, et la del(20q) est parfois absente. Il est possible que des anomalies du chromosome 14 notamment puissent être en cause puisque nous rapportons deux cas de trisomie 14 avec elliptocytose, or cette anomalie chromosomique est extrêmement rare dans les SMD.

Une des principales difficultés de notre travail a porté sur le manque d'homogénéité des différents auteurs dans l'évaluation de l'elliptocytose. Les critères permettant de parler d'elliptocytose n'étaient dans la plupart des cas pas mentionnés. L'elliptocytose a rarement été quantifiée ; quand elle l'était, elle était évaluée en pourcentage du total des hématies ou de façon semi-quantitative mais sans définition précise. Afin d'homogénéiser les pratiques, nous proposons de définir l'elliptocyte comme une hématie dont le grand axe est au moins

deux fois plus long que le petit. Cette définition nous semble simple à utiliser au coup d'œil lors de la lecture des frottis. Nous proposons une évaluation quantitative de l'elliptocytose, exprimée en pourcentage des hématies totales ; ce compte nous semble plus reproductible qu'une estimation semi-quantitative.

Il serait intéressant d'étudier spécifiquement les SMD avec del(20q) afin de déterminer la prévalence de l'elliptocytose, de la quantifier et d'évaluer son éventuelle association avec une présentation clinique et biologique particulière. Une comparaison avec des SMD sans del(20q) permettrait de mettre en évidence une éventuelle différence statistique et d'éviter le biais de publication. La relecture des frottis par un seul biologiste, ou la mise en œuvre de critères objectifs d'évaluation de l'elliptocytose, permettraient de faciliter la comparaison des résultats.

8. ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des cas publiés de SMD avec elliptocytose

Réf.	Âge, sexe	Données de l'hémogramme	Morphologie des hématies sur SP	Cytologie MO Et classification	Caryotype	IPSS-R	Analyses complémentaires	Evolution
[59]	69 ans, homme	Hb 93 g/L, VGM 96 fL GB 7,4 G/L PNN 4,39 G/L Plaquettes 115 G/L	Poïkilocytose marquée : nombreux ovalocytes, quelques elliptocytes, acanthocytes, hématies fragmentées, dacryocytes Absence de schizocytes	Dysplasie des lignées érythroïde et granuleuse : SMD-MLD	47,XY,+8 [8]/46,XY [12]	4	Réticulocytes 235 G/L Haptoglobine 0,34 g/L Bilirubine 40 µmol/L LDH 226 IU/L Ektacytométrie : elliptocytose atypique Protéine 4.1 diminuée de 14%[1] EDA normale Absence d'HPN, de déficit en PK, en G6PD	Transformation en LAM et décès par hémorragie cérébrale 15 mois après le diagnostic
[60]	78 ans, homme	Hb 92 g/L, VGM 104 fL PNN 1,2 G/L Plaquettes normales	Anisopoïkilocytose, elliptocytose marquée (> 25% d'elliptocytes et d'ovalocytes)	Dysplasie trilignée : SMD-MLD	46,XY,del(20)(q12)	3	FISH : délétions del(20)(q12) et del(20)(q13.12) NGS : mutations *TET2*, *DNMT3A*, *U2AF1*	ND
[61]	61 ans, homme	Hb 120 g/L, Ht 37%, VGM 101,2 fL GB 2,7 G/L PNN 1 G/L	Elliptocytose frappante	Dysplasie trilignée : SMD-MLD	46,XY,del(20)(q11)[13]/46,XY[5]	1	Réticulocytes normaux	36 cycles d'azacitidine puis évolution en SMD-EB1

Réf.	Âge, sexe	Données de l'hémogramme	Morphologie des hématies sur SP	Cytologie MO Et classification	Caryotype	IPSS-R	Analyses complémentaires	Evolution
		Plaquettes 104 G/L						
[10]	73 ans, homme	Hb 93 g/L, Ht 28% GB 1,8 G/L PNN 0,8 G/L Plaquettes 36 G/L	Elliptocytes fréquents, dacryocytes, schizocytes, sphérocytes occasionnels	Dysplasie trilignée ; 20-25% de RS : SMD-RS-MLD	46,XY,del(20)(q11.2q13.3)[19]/46,XY	3,5	Réticulocytes 184 G/L Bilirubine 1,2 mg/dL LDH 196 IU/L EDA négative	Bonne réponse à l'azacitidine, décès par rechute d'un cancer de la prostate
[58]	70 ans, homme	Hb 76 g/L, VGM 91,1 fL GB 5,2 G/L PNN 4,6 G/L Plaquettes 28 G/L	Elliptocytose marquée	Dysérythropoïèse et dys-mégacaryocytopoïèse ; > 15% de RS ; 3% de blastes : SMD-RS-MLD	46,XY,del(20)(q11.2q13.3)/47,idem,+del(20)[6]	5,5	Fragilité osmotique normale Réticulocytes 190 G/L Bilirubine 4,5 mg/dL LDH 349 IU/L	Décès 1 mois après le diagnostic
[62]	67 ans, femme	Hb 92 g/L « normocytaire hypochrome ; pas de neutropénie ; thrombocytose marquée[2] »	Elliptocytose significative	Dysgranulopoïèse ; érythrophagocytose fréquente ; 10,5% de blastes : SMD-EB2	46,XX,del(20)(q11q13)[20]	5	Haptoglobine effondrée	ND
[63]	75 ans, homme	Hb 102 g/L, VGM 101,3 fL GB 2,8 G/L, PNN 1,6	Elliptocytose frappante	Dysgranulopoïèse et dys-mégacaryocytopoïèse :	del(20)(q11.2)	2-3[3]	ND	Apparition de l'elliptocytose lors de

Réf.	Âge, sexe	Données de l'hémogramme	Morphologie des hématies sur SP	Cytologie MO Et classification	Caryotype	IPSS-R	Analyses complémentaires	Evolution
		G/L Plaquettes 23 G/L		SMD-MLD				l'évolution de la maladie
[9][4]	78 ans, homme	Hb 115 g/L, VGM 91,4 fL GB 3,65 G/L PNN 2,26 G/L Plaquettes 134 G/L	Elliptocytose ++[5]	Blastes < 5% : SMD-SLD	46,XY,del(20)(q11.2)	1-2[3]	Réduction de l'IDM[6] (ektacytométrie); protéine 4.1R diminuée de 33%[1] ; Réticulocytes 112 G/L	ND
[9] [4]	64 ans, homme	Hb 155 g/L, VGM 65,9 fL GB 2,13 G/L PNN 0,75 G/L Plaquettes 138 G/L	Elliptocytose +++[5,7]	Blastes 25% : LAM Classé en "SMD/SMP en phase accélérée"	46,XY,del(20)(q11.2)	NC (LAM)	Réduction de l'IDM (ektacytométrie) ; protéine 4.1R diminuée de 17%[1] ; Réticulocytes 184 G/L	ND
[9] [4]	74 ans, femme	Hb 85 g/L VGM 75,2 fL GB 6,07 G/L PNN 2,67 G/L Plaquettes 110 G/L	Elliptocytose +++[5]	Blastes < 5% : SMD-SLD	47,XX,+14*	3-4[3]	Réduction de l'IDM (ektacytométrie) ; protéine 4.1R diminuée de 34%[6] ; Réticulocytes 115 G/L	ND
[9] [4]	77 ans, homme	Hb 108 g/L, VGM 95,8 fL GB 6,94 G/L PNN 2,29 G/L Plaquettes 136 G/L	Elliptocytose +++[5]	Blastes < 5% : SMD-SLD	46,XY,del(20q)	1-2[3]	Réduction de l'IDM (ektacytométrie) ; protéine 4.1R diminuée de 33%[1] ; Réticulocytes 183 G/L	ND

Réf.	Âge, sexe	Données de l'hémogramme	Morphologie des hématies sur SP	Cytologie MO Et classification	Caryotype	IPSS-R	Analyses complémentaires	Evolution
[7]	66 ans, homme	Hb 94 g/L, Ht 27,9% GB 2,3 G/L (lymphocytes 1,4 G/L, neutropénie) Plaquettes 88 G/L	Elliptocytose marquée	Blastes 1,4% ; Pas de dysmyélopoïèse évidente sauf elliptocytes : SMD-U : pancytopénie et dysplasie unilignée	46,XY,del(20)(q11.2)[20]	2,5-3[8]	FISH : del(20q) dans 169/200 cellules ; Protéine 4.1 diminuée de 30%[1]	Evolution en LAM en 17 mois, rémission sous traitement. > 22 mois (vivant)
[64]	72 ans, homme	Hb 86 g/L GB 5,3 G/L Plaquettes 144 G/L	Elliptocytose marquée	Dysérythropoïèse ; Dysgranulopoïèse ; Plaquettes géantes : SMD-MLD	47,XY,+1,der(1;5)(q10;p10),t(1;5)(p10;q10), del(20)(q11)[14]/ 46,XY[6]	5	Electrophorèse de membrane des GR[1] : normale Réticulocytes 38 G/L Haptoglobine normale Vitamine B12 182 ng/L	Suivi 18 mois, progression de l'anémie (vivant)
[65]	81 ans, homme	Hb 86 g/L, VGM 87,4 fL GB 9,1 G/L PNN 5,3 G/L monocytes 1,27 G/L Plaquettes 149 G/L	anisopoïkilocytose légère à modérée ; beaucoup d'elliptocytes et de schizocytes	Dysmégacaryocyto-poïèse légère, 3% de RS : SMD-MLD	46,XY,i(14)(q10)[15]/46,XY[35]	3-4[3]	Electrophorèse des protéines de membrane des GR[1] : normale	> 10 mois sans traitement (vivant)
[5]	59 ans, homme	Hb 81 g/L, Ht 23,6% GB 1,4 G/L PNN 0,210 G/L Plaquettes ND	Elliptocytose marquée, poïkilocytose	Dysplasie trilignée : SMD-MLD	46,XY,del(20q)[20]	2,5-4,5[3]	Fragilité osmotique légèrement élevée Anomalies qualitatives et quantitatives de la protéine 4.1[1] ;	ND

Réf.	Âge, sexe	Données de l'hémogramme	Morphologie des hématies sur SP	Cytologie MO Et classification	Caryotype	IPSS-R	Analyses complémentaires	Evolution
							diminution interaction actine-spectrine[1] Légère diminution de la glycophorine C Réticulocytes 200 G/L Bilirubine élevée LDH 644 IU/L Haptoglobine effondrée EDA négative	
[66]	63 ans, homme	Hb 94 g/L GB 3,3 G/L Plaquettes 22 G/L Blastes 1%	Elliptocytose, schizocytose	Dysplasie trilignée Pas d'excès de blastes : SMD-U : 1% de blastes en SP	44,XY,-3,-5,12p+,-15,17p[4]/45,XY,-5,12p+,-15,17p[2]	7	ND	> 54 mois de suivi (vivant)
[66]	60 ans, homme	Hb 103 g/L GB 3,3 G/L PNN 1,8 G/L Plaquettes 46 G/L	Elliptocytose marquée (25%), schizocytose, autres poïkilocytes irréguliers	Dysplasie trilignée 5% de blastes SMD-EB1	del(20q)	4	Réticulocytes 208 G/L Bilirubine totale 15,4 µmol/L, directe 12 µmol/L LDH 353 IU/L Pas de carence vitaminique EDA négative	Progression en LAM en 22 mois puis décès en 3 mois

Réf.	Âge, sexe	Données de l'hémogramme	Morphologie des hématies sur SP	Cytologie MO Et classification	Caryotype	IPSS-R	Analyses complémentaires	Evolution
							Tests de fragilité des hématies normaux Electrophorèse de l'Hb normale	
[56]	78 ans, homme	Hb 106 g/L GB 4,2 G/L Plaquettes ND	Elliptocytose (63%), poïkilocytes irréguliers, schizocytes, macrocytes ovales, sphérocytes	Erythroblastes elliptiques Dysplasie trilignée : SMD-MLD	ND	0-5[2,9]	Réticulocytes 171 G/L LDH normale	Décès 32 mois après le diagnostic
[8]	82 ans, homme	Hb 118 g/L, Ht 34,4% GB 3 G/L Plaquettes 82 G/L	Elliptocytose marquée	SML-MLD ou SMD-SLD	46 XY, del (20)(q11.2)	1,5-3[3,8]	Réticulocytes 4,3% LDH 350 IU/L EDA négative	ND
[8]	79 ans, homme	Hb 107 g/L, Ht 31,9% GB 11,5 G/L Plaquettes 79 G/L	Elliptocytose marquée	SML-MLD ou SMD-SLD	46 XY, del (20)(q11.2)	1,5-2,5[3]	ND	ND

Abréviations : SP : sang périphérique ; MO : moelle osseuse ; GR : globules rouges ; Hb : hémoglobine ; Ht : hématocrite ; VGM : volume globulaire moyen ; GB : globules blancs ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; ND : donnée non disponible ; RS : ring sideroblasts, sidéroblastes en couronne ; LDH : lactate déshydrogénase ; EDA : épreuve directe à l'antiglobuline ; HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; PK : pyruvate kinase ; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase ; IDM : index de déformabilité maximale.

1. Electrophorèse des protéines de membrane des globules rouges par SDS-PAGE
2. Absence de mutation de JAK2, CALR ou MPL.
3. Blastes <5% mais peut-être > 2%.

4. Alanio-Bréchot et al ont décrit dans cet article 6 patients : 3 atteints d'un SMD, 2 atteints d'un SMP et 1 atteint d'un SMD/SMP ayant évolué en LAM ; nous décrivons les résultats des 3 SMD et du SMP/SMD ayant évolué en LAM.
5. Dans cet article, les auteurs ont coté l'elliptocytose en sang périphérique de + à +++.
6. Le patient a présenté une elliptocytose deux ans après le diagnostic de SMD ; l'index de déformabilité maximale des hématies a diminué avec la progression de la maladie.
7. Le patient a présenté une elliptocytose 16 ans après le diagnostic
8. PNN non disponibles
9. Cytogénétique non disponible

* Ce caryotype était écrit « 46,XX,t(14) » dans l'article d'Alanio-Bréchot et al. Les auteurs nous ont confirmé qu'il s'agissait d'une trisomie 14. Nous avons retranscrit le caryotype selon la nomenclature actuelle.

Annexe 2 : liste des sigles et acronymes

A

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

AR : anémie réfractaire

AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes

AREB-T : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

ARN : acide ribonucléique

B

BOM : biopsie ostéo-médullaire

C

CDR : *common deleted region*, region habituellement délétée

CGH : *comparative genomic hybridization*, hybridation génomique comparative

CGR : concentré de globules rouges

CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée

E

EB : excès de blastes

EDA : épreuve directe à l'antiglobuline

EMA : éosine-5'-maléimide

EPO : érythropoïétine

F

FISH : *fluorescence in situ hybridization*, hybridation in situ avec fluorescence

G

G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase

GB : globules blancs

G-CSF : *granulocyte-colony stimulating factor*, facteur de croissance granulocytaire

GFM : Groupe francophone des myélodysplasies

GR : globules rouges

H

HLA : *human leucocyte antigen*, antigène leucocytaire humain

HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne

I

IDM : index de déformabilité maximale

IMRAW : *international MDS risk assessment working group*, groupe de travail international sur l'évaluation du risque dans les SMD

IPSS : *international prognostic scoring system*, score pronostique international

IPSS-R : *revised international prognostic scoring system*, score pronostique international révisé

L

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LDH : lactate déshydrogénase

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique

M

MGG : May-Grünwald-Giemsa

MLD : *multilineage dysplasia*, dysplasie multilignée

MO : moelle osseuse

N

NA : non atteint

ND : non disponible

NGS : *next generation sequencing*, séquençage de nouvelle génération

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

P

PK : pyruvate kinase

PNN : polynucléaires neutrophiles

R

RARS : *refractory anemia with ring sideroblasts*, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne

RARS-T : *refractory anemia with ring sideroblasts and thrombocytosis*, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose

RCC : *refractory child cytopenia*, cytopénie réfractaire de l'enfant

RS : *ring sideroblasts*, sidéroblastes en couronne

S

SAO : ovalocytose du Sud-Est asiatique

SDS-PAGE : électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de sodium dodécylsulfate

SLD : *single lineage dysplasia*, dysplasie unilignée

SMD : syndrome myélodysplasique

SMD/SMP : syndrome frontière myélodysplasique/myéloprolifératif

SMD-U : syndrome myélodysplasique inclassable

SMP : syndrome myéloprolifératif

SNP : *single nucleotide polymorphism*, polymorphisme d'un seul nucléotide

SP : sang périphérique

T

TGF-β : *transforming growth factor β*, facteur de croissance transformant

TLR : *Toll-like receptor*, récepteur de type Toll

TPO : thrombopoïétine

V

VGM : volume globulaire moyen

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

W

WES : *whole exome sequencing*, séquençage de tout l'exome

WGS : *whole genome sequencing*, séquençage de tout le génome

WHO : *World health organization*, Organisation mondiale de la santé

WPSS : *WHO classification-based prognostic scoring system*, score basé sur la classification de l'OMS

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. Blood. 12 déc 2013;122(25):4021‑34.

2. Park S, Cluzeau T, Fenaux P, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. Généralités, diagnostic et classification. EMC - Hématologie. 2014;9(2):1-12 [13-018-K-10].

3. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. The genetic and molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes. Eur J Haematol. 2018;101(3):260‑71.

4. Broséus J, Roth-Guépin G, D'Aveni-Piney M, Perrot A, Lesesve J-F, Perrin J. Une cause inhabituelle d'elliptocytose. Ann Biol Clin (Paris). 1 nov 2016;74(6):704‑7.

5. Ideguchi H, Yamada Y, Kondo S, Tamura K, Makino S, Hamasaki N. Abnormal erythrocyte band 4.1 protein in myelodysplastic syndrome with elliptocytosis. Br J Haematol. 1993;85(2):387‑92.

6. Kurtin PJ, Dewald GW, Shields DJ, Hanson CA. Hematologic Disorders Associated With Deletions of Chromosome 20q: A Clinicopathologic Study of 107 Patients. Am J Clin Pathol. 1 nov 1996;106(5):680‑8.

7. Hur M, Lee KM, Cho HC, Park YI, Kim SH, Chang YW, et al. Protein 4.1 deficiency and deletion of chromosome 20q are associated with acquired elliptocytosis in myelodysplastic syndrome. Clin Lab Haematol. 2004;26(1):69‑72.

8. Baweja M, Moreno-Aspitia A, Menke DM, Roy V, Zubair A. Marked elliptocytosis in myelodysplastic syndromes (MDS) is associated to deletion of chromosome 20q. Blood. 16 nov 2005;106(11):4927‑4927.

9. Alanio-Bréchot C, Schischmanoff P-O, Fénéant-Thibault M, Cynober T, Tchernia G, Delaunay J, et al. Association between myeloid malignancies and acquired deficit in protein 4.1R: a retrospective analysis of six patients. Am J Hematol. 2008;83(4):275‑8.

10. Manthri S, Vasireddy NK, Bandaru S, Pathak S. Acquired elliptocytosis as a manifestation of myelodysplastic syndrome associated with deletion of chromosome 20q. Case Rep Hematol. 2018;2018:6819172.

11. Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski D, Colla S, Yang H, Cabrero-Calvo M, et al. Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. Leukemia. juill 2015;29(7):1458‑69.

12. CCM : Connaitre & Combattre les Myelodysplasies. Le Registre des Syndromes Myélodysplasiques par le Groupe Francophone des Myélodysplasies [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.myelodysplasies.org/connaitre/50/registre-des-syndromes-myelodysplasiques.html

13. Hong M, He G. The 2016 Revision to the World Health Organization Classification of Myelodysplastic Syndromes. J Transl Intern Med. 30 sept 2017;5(3):139‑43.

14. Rauh MJ. Standardizing dysgranulopoiesis in MDS and AML: Refining diagnostics and laying the foundation for novel morphological-genetic correlations. Leuk Res. avr 2014;38(4):428‑9.

15. Andrieu V, Imbert M, Lemaire P, Lusina D, Siguret V, Sudaka I, et al. Diagnostic des syndromes myélodysplasiques. GFM, GFHC, Celgene, Novartis; 2016.

16. Natelson EA, Pyatt D. Acquired Myelodysplasia or Myelodysplastic Syndrome: Clearing the Fog. Adv Hematol. 2013;2013.

17. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020;95(11):1399‑420.

18. Strupp C, Nachtkamp K, Hildebrandt B, Giagounidis A, Haas R, Gattermann N, et al. New proposals of the WHO working group (2016) for the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS): Characteristics of refined MDS types. Leuk Res. juin 2017;57:78‑84.

19. Troussard X, Malet M, Duchenet V, Mouchel D, Chéze S, Collignon A. Épidémiologie des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs (SMD/SMP): Expérience du Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie. Rev Francoph Lab. 1 juin 2009;2009(413):25‑9.

20. Park S, Cluzeau T, Fenaux P, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. Traitement. EMC - Hématologie. 2014;9(2):1-10 [Article 13-018-K-20].

21. Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Consensus français sur les syndromes myélodysplasiques et la leucémie myélomonocytaire chronique : diagnostic, classifications, traitement [Internet]. 2015 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: http://www.gfmgroup.org/recommandation.php?rid=11

22. Angelucci E, Li J, Greenberg P, Wu D, Hou M, Montano Figueroa EH, et al. Iron Chelation in Transfusion-Dependent Patients With Low- to Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 21 avr 2020;172(8):513‑22.

23. Meunier M, Park S. Traitement des syndromes myélodysplasiques de bas risque. Corresp En Onco-Hématologie. 2017;XII(1):4.

24. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med. 8 janv 2020;382:140‑51.

25. Saillard C, Vey N. Traitement des syndromes myélodysplasiques de haut risque. Corresp En Onco-Hématologie. 2017;XII(1):4.

26. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. mars 2009;10(3):223‑32.

27. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, et al. Randomized Controlled Trial of Azacitidine in Patients With the Myelodysplastic Syndrome: A Study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol. 15 mai 2002;20(10):2429‑40.

28. Kornblith AB, Herndon JE, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of Azacytidine on the Quality of Life of Patients With Myelodysplastic Syndrome Treated in a Randomized Phase III Trial: A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 15 mai 2002;20(10):2441‑52.

29. Scott LJ. Azacitidine: A Review in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia. Drugs. 1 mai 2016;76(8):889‑900.

30. Kubasch AS, Platzbecker U. The wolf of hypomethylating agent failure: what comes next? Haematologica. août 2019;104(8):1505‑8.

31. Sebaa A, Eclache-Saudreau V. Apport de l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) pour la détection des anomalies cytogénétiques dans les syndromes myélodysplasiques. Rev Francoph Lab. juin 2011;2011(433):65‑72.

32. Raynaud S, Mozziconacci M-J. Apport de la cytogénétique au pronostic et aux décisions thérapeutiques dans les hémopathies malignes myéloïdes. EMC - Hématologie. 13 janv 2015;10(2):1-10 [13-000-K-10].

33. Schanz J, Tüchler H, Solé F, Mallo M, Luño E, Cervera J, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mars 2012;30(8):820‑9.

34. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al., éditeurs. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008.

35. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood. 20 sept 2012;120(12):2454‑65.

36. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 15 mars 1997;89(6):2079‑88.

37. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol. 10 août 2007;25(23):3503‑10.

38. Hou H-A, Tsai C-H, Lin C-C, Chou W-C, Kuo Y-Y, Liu C-Y, et al. Incorporation of mutations in five genes in the revised International Prognostic Scoring System can improve risk stratification in the patients with myelodysplastic syndrome. Blood Cancer J. 4 avr 2018;8(4):1‑13.

39. Eclache V, Lafage-Pochitaloff M, Lefebvre C, Penther D, Raynaud S, Tigaud I. Cytogenetic place in managing myelodysplastic syndromes: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). Ann Biol Clin (Paris). 1 oct 2016;74(5):525‑34.

40. Arenillas L, Mallo M, Ramos F, Guinta K, Barragán E, Lumbreras E, et al. Single nucleotide polymorphism array karyotyping: A diagnostic and prognostic tool in myelodysplastic syndromes with unsuccessful conventional cytogenetic testing. Genes Chromosomes Cancer. 2013;52(12):1167‑77.

41. Van Den Berghe H, Cassiman J-J, David G, Fryns J-P, Michaux J-L, Sokal G. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of No. 5 chromosome. Nature. oct 1974;251(5474):437‑8.

42. Van Den Berghe H, Michaux L. 5q-, twenty-five years later: a Synopsis. Cancer Genet Cytogenet. mars 1997;94(1):1‑7.

43. Kelaidi C, Rocha AOD, Fenaux P. Syndrome 5q- : caractéristiques hématologiques, physiopathologie et traitement. Hématologie. 29 sept 2008;14(4):259‑69.

44. Giagounidis A a. N, Germing U, Haase S, Hildebrandt B, Schlegelberger B, Schoch C, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. Leukemia. janv 2004;18(1):113‑9.

45. Pellagatti A, Boultwood J. Recent Advances in the 5q- Syndrome. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2015;7(1):e2015037.

46. Lee J-H, List A, Sallman DA. Molecular pathogenesis of myelodysplastic syndromes with deletion 5q. Eur J Haematol. mars 2019;102(3):203‑9.

47. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 30 juill 2009;114(5):937‑51.

48. Bondu S, Alary A-S, Lefèvre C, Houy A, Jung G, Lefebvre T, et al. A variant erythroferrone disrupts iron homeostasis in SF3B1-mutated myelodysplastic syndrome. Sci Transl Med. 10 2019;11(500):1‑14.

49. Damm F, Nguyen-Khac F, Kosmider O, Fontenay M, Bernard OA. Mutations des gènes impliqués dans l'épissage dans les hémopathies malignes humaines. médecine/sciences. 1 mai 2012;28(5):449‑53.

50. Braun T, de Botton S, Taksin A-L, Park S, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Characteristics and outcome of myelodysplastic syndromes (MDS) with isolated 20q deletion: A report on 62 cases. Leuk Res. 1 juill 2011;35(7):863‑7.

51. Padhi S, Varghese RG, Phansalkar MD, Sarangi R. Isolated deletion of the long arm of chromosome 20 [del(20q12)] in myelodysplastic syndrome: a case report and literature review. Singapore Med J. sept 2013;54(9):e185-189.

52. Vila L, Charrin C, Archimbaud E, Treille-Ritouet D, Fraisse J, Felman P, et al. Correlations between cytogenetics and morphology in myelodysplastic syndromes. Blut. avr 1990;60(4):223‑7.

53. Wattel E, Luc Laï J, Hebbar M, Preudhomme C, Grahek D, Morel P, et al. De novo myelodysplastic syndrome (MDS) with deletion of the long arm of chromosome 20: A subtype of MDS with distinct hematological and prognostic features? Leuk Res. nov 1993;17(11):921‑6.

54. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. Arnette. 1998.

55. Delaunay J, Garçon L. Anémies hémolytiques d'origine membranaire. EMC - Hématologie. 15 juill 2009;1-9 [13-006-D-05].

56. Hartz JW, Buss DH, White DR, Bond MG, Scharyj M. Marked elliptocytosis and schistocytosis in hematopoietic dysplasia. Am J Clin Pathol. sept 1984;82(3):354‑9.

57. Picard V. Diagnostic biologique des pathologies constitutionnelles de la membrane érythrocytaire. Horiz Hémato. mars 2014;04(01):21‑4.

58. Kjelland JD, Dwyre DM, Jonas BA. Acquired elliptocytosis as a manifestation of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts and multilineage dysplasia. Case Rep Hematol. 2017;2017:1‑5.

59. Hage-Sleiman M, Zhu J, Guérineau H, Ronez E, Jondeau K, Kosmider O, et al. Reticulocytosis as a whistleblower: a rare case of acquired elliptocytosis in a myelodysplastic syndrome patient with trisomy 8. HemaSphere. févr 2021;5(2):e517.

60. Robier C, Hoefler G, Aubell K, Hubmann E. Acquired elliptocytosis as presenting sign of a myelodysplastic syndrome associated with deletion of chromosome 20 and mutations in TET2, DNMT3A, and U2AF1. Ann Hematol. 6 janv 2021;1‑2.

61. Quiroz-Cervantes KS, Juárez-Salcedo LM, Nuevo I, Guillén H, Arbeteta J, Golbano N. Acquired elliptocytosis in a patient with a myelodysplastic syndrome associated with 20q deletion. Br J Haematol. 2019;185(2):206‑206.

62. Boutault R, Eveillard M. Acquired elliptocytosis in the setting of a refractory anemia with excess blasts and del(20q). Blood. 26 mai 2016;127(21):2646‑2646.

63. Knight J, Czuchlewski DR. Acquired elliptocytosis of myelodysplastic syndrome. Blood. 24 janv 2013;121(4):572‑572.

64. Ishida F, Shimodaira S, Kobayashi H, Saito H, Kaku M, Kanzaki A, et al. Elliptocytosis in myelodysplastic syndrome associated with translocation (1;5)(p10;q10) and deletion of 20q. Cancer Genet Cytogenet. 15 janv 1999;108(2):162‑5.

65. Boavida MG, Ambrósio P, Dhermy D, Silva C, Correia ME. Isochromosome 14q in refractory anemia. Cancer Genet Cytogenet. sept 1997;97(2):155‑6.

66. Rummens JL, Verfaillie C, Criel A, Hidajat M, Vanhoof A, Van den Berghe H, et al. Elliptocytosis and schistocytosis in myelodysplasia: report of two cases. Acta Haematol. 1986;75(3):174‑7.

67. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Med. 21 juill 2009;6(7):e1000097.

68. Gupta R, Soupir CP, Johari V, Hasserjian RP. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. Br J Haematol. 2007;139(2):265‑8.

69. Pan J, Wu C, Xue Y, Qiu H, Chen S, Zhang J, et al. The characteristics and prognostic analysis in 213 myeloid malignancy patients with del(20q): a report of a single-center case series. Cancer Genet. mars 2014;207(3):51‑6.

70. Perna F, Gurvich N, Hoya-Arias R, Abdel-Wahab O, Levine RL, Asai T, et al. Depletion of L3MBTL1 promotes the erythroid differentiation of human hematopoietic progenitor cells: possible role in 20q- polycythemia vera. Blood. 14 oct 2010;116(15):2812‑21.

71. Wang J, Li Z, He Y, Pan F, Chen S, Rhodes S, et al. Loss of Asxl1 leads to myelodysplastic syndrome–like disease in mice. Blood. 23 janv 2014;123(4):541‑53.

72. Shiseki M, Ishii M, Okada M, Ohwashi M, Wang Y-H, Osanai S, et al. Expression analysis of genes located within the common deleted region of del(20q) in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res. sept 2019;84:106175.

73. Cui W, Bueso-Ramos CE, Yin CC, Sun J, Chen S, Muddasani R, et al. Trisomy 14 as a Sole Chromosome Abnormality Is Associated with Older Age, a Heterogenous Group of Myeloid Neoplasms with Dysplasia, and a Wide Spectrum of Disease Progression. J Biomed Biotechnol. 2010;2010(365318):1‑7.

74. Horton YM, Johnson PRE. Trisomy 14 in myeloid malignancies: report of two cases and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet. 2001;124(2001):172‑4.

75. Drevon L, Marceau A, Maarek O, Cuccuini W, Clappier E, Eclache V, et al. Myelodysplastic syndrome (MDS) with isolated trisomy 8: a type of MDS frequently associated with myeloproliferative features? A report by the Groupe Francophone des Myélodysplasies. Br J Haematol. 2018;182(6):843‑50.

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 moeurs.

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.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Cytogénétique des syndromes myélodysplasiques avec elliptocytose : étude bibliographique et revue de la littérature

Résumé

L'elliptocytose acquise est une manifestation rare des syndromes myélodysplasiques (SMD) et son mécanisme n'est à ce jour pas expliqué. Certains auteurs ont suggéré qu'elle soit liée à une délétion (20q) et à des anomalies de la protéine 4.1. Nous avons tenté d'expliquer l'elliptocytose en analysant les caractéristiques cytogénétiques des cas publiés dans la littérature associant elliptocytose et SMD. Notre revue exhaustive de la littérature a permis de recenser 20 cas. Du fait du faible effectif nous n'avons pas pu réaliser d'analyse statistique. 15 patients avaient une del(20q), dont 13 étaient isolées et deux associées à une ou plusieurs autres anomalies. Lorsque la del(20q) était précisée elle incluait les bandes (q11q13) chez 11 patients et à partir de (q12) chez un patient. Un patient avait une trisomie 8, un autre un caryotype complexe, deux avaient des anomalies du chromosome 14, et les données cytogénétiques n'étaient pas disponibles pour le dernier. La protéine 4.1, étudiée chez neuf patients, était normale chez deux d'entre eux, diminuée chez six patients et présentait des anomalies qualitatives et quantitatives chez le dernier. L'elliptocytose est donc fortement associée à la del(20q). Le mécanisme implique dans certains cas un déficit en protéine 4.1. Ce déficit serait vraisemblablement lié à des gènes de régulation de l'ADN situés dans la partie délétée, qui réguleraient l'expression du gène *EPB41*. Il pourrait s'agir des gènes *L3MBTL1* ou *ASXL1*. Une synergie entre la del(20q) et d'autres anomalies, notamment une mutation ponctuelle, est sans doute nécessaire puisque l'elliptocytose n'est pas observée dans tous les cas de SMD avec del(20q). Ce mécanisme impliquant del(20q) et déficit en protéine 4.1 n'est pas unique puisque certains de nos patients n'avaient pas de del(20q) et/ou avaient une protéine 4.1 normale.

Mots clés : elliptocytose, syndrome myélodysplasique, caryotype, cytogénétique, del(20q), trisomie 14, trisomie 8, L3MBTL1, ASXL1