HAL
open science

Manifestations dysimmunitaires associées aux syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8

Nadège Wesner

To cite this version:

Nadège Wesner. Manifestations dysimmunitaires associées aux syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03199558

HAL Id: dumas-03199558

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03199558v1

Submitted on 15 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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019 N°253

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Manifestations dysimmunitaires associées aux syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8

Présentée et soutenue publiquement
le 25 novembre 2019

Par

Nadège WESNER

Née le 25 novembre 2019

Dirigée par Le Professeur Arsène Mekinian, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Fain, PU-PH ..... Président

M. Le Docteur Yves Allenbach, MCU-PH

M. Le Docteur Damien Roos-Weil, MCU-PH

USPC Université Sorbonne Paris Cité

BY NC ND

Remerciements

Professeur Olivier Fain, chef de service de médecine interne à l'hôpital St Antoine : merci d'avoir accepté de présider le jury de ma thèse. Merci pour votre confiance, votre soutien et vos corrections indispensables. Vous êtes un modèle d'interniste à mes yeux et je n'ose espérer un jour pouvoir vous ressembler.

Professeur Arsène Mekinian, mon directeur de thèse, présent dès le début et sur qui j'ai pu compter tout au long de cette aventure. Merci pour ta présence, ton incroyable rapidité de corrections et de réponses en tout genre et surtout, ton extraordinaire sympathie.

Docteur Yves Allenbach : merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu as été parmi les premiers à m'accueillir à mon arrivée à Paris, dans le service de médecine interne du bâtiment Cliniques Médicales à la Pitié Salpêtrière. Ton dynamisme, ta passion envers la médecine à la fois sur le plan clinique et scientifique, ta bienveillance et ta reconnaissance ont été pour moi de véritables moteurs me donnant l'envie de me dépasser.

Docteur Damien Roosweil : merci d'avoir accepté d'être dans mon jury. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés, tu as grandement contribué à mon intérêt pour l'hématologie et plus précisément l'immuno-hématologie, alors je te dois un peu le sujet de cette thèse. Ton humilité, ton accessibilité et ta sympathie m'ont réellement marquée.

Professeur Olivier Benveniste : un grand merci pour tout ce que vous avez fait pour moi : du stage de premier semestre où vous m'avez accordé votre confiance et donné une motivation qui ne m'a plus jamais quittée, à l'année de recherche en master 2 dans votre laboratoire, où j'ai essuyé quelques larmes mais où j'ai surtout énormément appris tant sur le plan professionnel que personnel ; jusqu'au clinicat à venir où j'espère ne pas vous décevoir. Vous avez été présent dès le début, avez eu foi en moi et je ne vous remercierai jamais assez pour cela.

Docteur Nicolas Champtiaux : tu es probablement le médecin qui m'a le plus marqué pendant mon internat grâce à ton savoir et à ton professionnalisme. A chaque semestre, je rêvais d'avoir un Nicolas dans ma poche, afin d'être sûr de prendre en charge les patients de manière optimale. Tu es l'interniste par excellence pour moi et un modèle inestimable.

Professeur Eric Maury : mon stage en réanimation médicale a été un tournant dans mon internat et c'est en grande partie grâce à vous. Vous avez été présent et soutenant lors d'une garde difficile et exigeante ; vous m'avez marquée et impressionnée par vos connaissances et votre pragmatisme ; et ma vie médicale n'a plus jamais été la même après vous avoir rencontré.

Docteur Vincent Dubée : encore un grand médecin à mes yeux, brillant et pédagogue, j'ai eu beaucoup de chance de travailler à tes côtés.

Docteur Marc Gatfosse : quel plaisir de travailler avec un médecin aussi remarquable, merci pour tout ce que vous m'avez appris. La médecine interne de l'hôpital St Antoine va perdre un grand homme lors de votre départ. Je vous souhaite une excellente retraite à venir.

A mes co-internes :

- Bethsabée et Damien : on s'est serré les coudes en premier semestre, heureusement que vous étiez là !
- Maud et Arthur : vous faites partie de mes meilleurs rencontres de l'internat (oui, je reparle de vous dans la session amis ;))
- Lin-Pierre, Benjamin, Pauline, Philippe, Hamid et Noémie : une famille pendant six mois, je n'oublierai jamais nos fou rires, nos craquages, nos sueurs froides dans les ascenseurs et votre soutien infaillible.
- Sara, Léo et Aaron : on a régné sur le big corridor !
- Maroua et Diala : mes « girls de l'HEGP », on a beaucoup travaillé pendant un semestre mais j'ai adoré passé six mois à vos côtés, restez comme vous êtes.
- La team de maladies infectieuses : une belle équipe pour un super stage.

A mes chefs de clinique/assistants/PH (et plus précisément : Baptiste, Thomas, Jérémy, Gabriel, JLB, Amir, Sébastien, Laurence, Marine, Lara, Charly, Hélène, Stéphane, Dorothée, Paul) : toujours en première ligne, toujours aidant, toujours pédagogues ; j'espère être à votre hauteur.

A tout le personnel paramédical, infirmières, aide-soignantes, ASH, kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, psychologues, secrétaires, cadres ; que j'ai pu côtoyés au cours de mon internat et je tiens notamment à remercier plus particulièrement Didier, le personnel de réanimation médicale à St Antoine, Marie-Agnès, Claire, Laetitia, Claudine et Bozena.

A la team 8 ou l'équipe MITIC, peu importe votre nom : une année passée à vos côtés a été une expérience enrichissante et exceptionnelle. Merci à Damien pour son soutien infaillible et sa bonne humeur, merci à Céline pour son soutien maternel, pour son optimisme (malgré la lente dépression) et son excellence aussi bien médicale que scientifique (tu m'impressionnes !), merci à Leandro et Akinori pour votre touche d'exotisme et votre sympathie. Merci à Kubé pour son aide et son dévouement. Merci à mes macrophages et à mes myoblastes, fidèles compagnons pendant un an. Merci à Bénédicte Chazaud pour son expertise et son accessibilité. Merci à Laure, quelle chance j'ai eue de te rencontrer, tu es un cadeau de la vie.

A Hélène V, tu m'as conseillée à un moment charnière de ma vie et je ne le regrette pas.

A Marie B, qui m'a donné envie de faire de la médecine interne.

A ma famille et amis, qui m'ont façonnée tout au long de ma vie :

A mamama, partie trop tôt, qui m'a aidée à grandir et qui a été un véritable modèle de vie.

A maman, évidemment, cette thèse est pour toi, tout comme l'est ce long parcours d'études, tantôt interminable tantôt insatiable. Tu n'es que courage et je ne connais personne d'aussi fort que toi. Tu m'as donné un peu de cette force et j'espère l'exploiter à jamais telle une richesse éternelle.

A papa, pour que tu sois fier de moi, toi qui incarnes l'honnêteté et la droiture, tu m'as appris les valeurs du travail et de la récompense des efforts fournis.

A Marine, ma soeurette, on en a vécu des choses toutes les deux, toujours fourrées ensemble telles des jumelles. Merci d'avoir eu la patience et la compréhension nécessaires pour accepter toutes ces années de travail, ces week-end de révision et ces jours de stress.

A Romain, mon petit ange, être si petit et apporter tant de bonheur, c'est assez incroyable. Ne grandis pas trop vite.

A Sébastien, pour ton soutien, pour ton épaule sur laquelle je sais que je peux me reposer sans crainte, pour ta fiabilité et ton sens aiguisé de la famille.

A Cédric, pour ton soutien également, pour ton ouverture d'esprit, ta façon de voir de la vie, ton dynamisme et ta bougeotte permanente qui m'a évidemment contaminée.

A Nicolas et Richard, de rendre heureux mes frères et sœurs.

A mes cousins, Sophie, Thomas, Nadine, Marie, pour avoir grandi à vos côtés.

A Caprice, la date du 25 octobre est pour toi.

A Michou, marraine en or, quelle chance j'ai de t'avoir à mes côtés, ta présence est un don du ciel. A tous les Gimeno, pour votre extraordinaire sens de l'accueil, sympathie et aisance, on se sent avec vous comme à la maison.

A Francine, Jacques, Christian et Hadrien, ma belle famille si ce n'est ma seconde famille, vous m'avez suivi pendant toutes ces années et j'ai toujours pu compter sur votre intérêt et votre soutien.

A Marie K, je ne peux que te souhaiter d'arriver toi aussi à tes fins, les patients ont beaucoup de chance d'avoir une thérapeute comme toi.

A Charlène, pour cette belle amitié d'enfance, c'est avec toi que j'ai découvert pour la première fois la faculté de médecine de Strasbourg.

A mes amis, Marina, Camille, Coco, Laura, Marine, Angie, Clément, Benji, Toto et Alex pour ces belles années de lycée. Fêtes, insouciance et découvertes ont rythmé nos vies pendant 3 ans, d'autres années passées et tant d'autres à venir.

A la prunelle de l'amitié, Camille, des bancs du grand amphithéâtre à notre coloc au 5 rue des orphelins, notre amitié n'a fait que s'étoffer. Je n'imagine pas ma vie sans ta présence, éloignée certes, mais pourtant quasi quotidienne. Merci pour ton soutien indéfectible et tes ressources inépuisables.

A mes précieuses, Amélie, Eva et Oriane, on en a vécu des choses ensemble, ce qui explique ce lien indestructible. On peut toujours compter les unes sur les autres, dans chaque épreuve de la vie, et c'est un trésor inestimable. Malgré la distance, rien n'a jamais changé et je ne peux que souhaiter que ça reste comme ça.

A Maud, ma plus belle rencontre de l'internat, on a tellement partagé tant sur le plan professionnel que personnel, merci aux séances piscine et aux verres qui s'en suivent, merci d'être toujours là pour moi.

A Mageau, pour ton extraordinaire sympathie, je suis heureuse de t'avoir rencontré.

A Paris, la ville Lumière, pour m'avoir accueillie comme dans un cocon et pour avoir fait de mon internat des années inoubliables et surement les plus belles.

A Lucas, évidemment, éperdument, ma moitié, mon essentiel, mon moteur. Je suis tombée des dizaines de fois et tu as toujours été là pour me remettre en selle. Merci de me faire rêver chaque jour un peu plus. Et le plus beau dans tout ça, c'est que le meilleur est à venir. Je t'aime.

A maman, mon héroïne

Table des matières

I. IMMUNO-HEMATOLOGIE 11

A. AUTO-IMMUNITE ET MALADIES AUTO-IMMUNES 11

1. Définition 11

2. Epidémiologie 11

3. Ethio-pathogénie 12

a) Facteurs génétiques 12

b) Facteurs environnementaux 12

c) Autres facteurs 13

4. Mécanismes fondamentaux 13

a) Tolérance des lymphocytes T 13

b) Tolérance des lymphocytes B 15

c) Production d'auto-anticorps 16

5. Diagnostic clinico-biologique 17

6. Principes thérapeutiques 18

B. SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES ET AUTO-IMMUNITE 19

1. Les syndromes myélodysplasiques 19

a) Définition 19

b) Présentation clinico-biologique 20

c) Classification 21

d) Thérapeutique 22

2. L'auto-immunité dans les syndromes myélodysplasiques 23

a) Les SMD : une maladie auto-immune ? 23

b) Les maladies dysimmunitaires associées aux SMD 26

c) Approche cytogénétique : la trisomie 8 26

C. MALADIE DE BEHÇET 27

1. Physiopathologie 28

a) Génétique 28

b) Infectieux 28

c) Immunologique 28

2. Présentation clinique 29

3. Traitement 31

4. SMD et maladie de Behçet 32

a) Maladies auto-immunes et risque de cancer 32

b) Maladie de Behçet et cancer 32

(i) Cancers solides 32

(ii) Cancers hématologiques 33

(iii) Traitement commun potentiel 34

5. Autres associations décrites 35

D. MALADIES AUTO-INFLAMMATOIRES 36

1. Définition et classification 36

2. L'haplo-insuffisance HA20 38

II. CONNAISSANCES ACTUELLES 38

A. SMD-T8 ET PSEUDO-BEHÇET 38

B. SMD-T8 ET AUTRES MANIFESTATIONS DYSIMMUNITAIRES 40

C. PROBLEMATIQUES 41

III. RESULTATS 42

A. DESCRIPTION D'AUTRES MDI ASSOCIEES (ARTICLE 1) 42

1. Introduction 42

2. Patients et méthodes 42

3. Résultats 43

4. Discussion 47

B. COMPARAISON A D'AUTRES MALADIES ULCERANTES DIGESTIVES (ARTICLE 2) 49

1. Introduction *49*
2. Patients et méthodes *49*
3. Résultats *51*
a) Caractéristiques du pseudo-Behçet associé aux SMD avec trisomie 8 51
b) Comparaison entre pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 et maladie de Crohn 52
c) Traitement et suivi des patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 53
4. Discussion *54*

IV. CONCLUSIONS 56

V. ANNEXE 1 : ARTICLE 1 59

VI. ANNEXE 2 : ARTICLE 2 66

VII. BIBLIOGRAPHIE 72

Table des illustrations

Figure 1 : Tolérance centrale et périphérique des lymphocytes T (tiré de Immunologie, Abbas, 2017). 14
Figure 2 : Tolérance centrale des lymphocytes B (tiré de Immunologie, Abbas, 2017) 15
Figure 3 : Tolérance périphérique des lymphocytes B (tiré de Immunologie, Abbas, 2017). 15
Figure 4 : Fonctions effectrices des anticorps (tiré de Immunologie, Abbas, 2017) 17
Figure 5 : Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques (Tefferi et al, New England Journal of Medicine, 2009) 19
Figure 6 : Répartition des anomalies cytogénétiques dans les SMD (Bejar et al, Blood, 2014). 20
Figure 7 : Classification OMS 2016 (Arber et al, Blood, mai 2016) 21
Figure 8 : Le paysage immunitaire dans les syndromes myélodysplasiques (Fozza et al, Critical Reviews in Hematology, 2016) 24
Figure 9 : Mécanismes immunologiques dans les SMD (Sugimori et al, Hematology Reports, 2010) ..25
Figure 10 : Pathogénèse de la maladie de Behçet (Zuber et al, Revue Médicale Suisse, 2008) 29
Figure 11 : Critères diagnostiques de la maladie de Behçet (The International criteria for Behçet's disease (ICBD), J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014) 30
Figure 12 : Physiopathologie des maladies auto-inflammatoires (Autoinflammatory diseases : State of the art, Georgin-Lavialle et al, Presse Med, 2019) 37
Figure 13 : Ulcérations génitale, linguale et colique dans le cadre d'un pseudo-Behçet (Kogushi et al, Acta Derm Venereol 2014) 40

Liste des abréviations

ADA2 : Adénosine Déaminase 2

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

BCR : B-cell receptor

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CRP : C-réactive protéine CRP

DNMT : ADN-méthyltransférase

EPO : érythropoïétine

Fc : Fragment cristallisable

FMF : Fièvre Méditerranéenne Familiale

IFNγ : Interféron γ

IPSS-R : International Prognostic Scoring System-Revised

IRF1 : Interferon Regulatory Factor 1

LTreg : lymphocytes T régulateurs

MAI : Maladie Auto-Immune

MB : Maladie de Behçet

MDI : Manifestation Dys Immunitaire

NK : Natural Killer

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

TCR : T-cell receptor

TNFα : Tumor Necrosis Factor α

TRAPS syndrome : Tumor Necrosis Factor type 1A Receptor-Associated Periodic fever Syndrome

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

WT1 : Wilms tumor-1

I. Immuno-hématologie

A. Auto-immunité et maladies auto-immunes

1. Définition

Le système immunitaire est un système biologique complexe, spécialisé dans la reconnaissance et la défense contre d'éventuelles agressions extérieures. Il nous permet ainsi de distinguer le soi et le non soi et se décompose en deux grandes catégories : l'immunité innée et l'immunité acquise. L'immunité innée est immédiate, non spécifique et est efficace transitoirement contre un grand nombre de pathogènes. Si la réponse immune innée est insuffisante, l'immunité acquise intervient. C'est un système extrêmement bien organisé et qui agit de manière spécifique et adapté à l'agent pathogène impliqué. L'auto-immunité correspond à une rupture de tolérance induisant une réponse anormale du système immunitaire vis-à-vis de constituants naturels de l'organisme. On peut schématiquement diviser l'auto-immunité en phénomène physiologique d'une part et pathologique de l'autre. Elle est physiologique, car chaque individu possède des lymphocytes B et T auto-réactifs, reconnaissant des antigènes naturels avec une faible affinité. Il existe différents mécanismes de tolérance qui permettent ainsi de se protéger contre cette auto-immunité *via* l'élimination ou l'inactivation des clones auto-réactifs. Lorsque cette tolérance est défaillante, cela peut aboutir au développement d'une maladie auto-immune (MAI). Dans ce cas, l'auto-immunité devient pathologique. Les MAI peuvent être classées en deux grands groupes : les maladies spécifiques d'organe, dans lesquelles la réponse pathologique est restreinte à un organe ou tissu particulier (diabète de type 1, thyroïdite d'Hashimoto) et les maladies non spécifiques d'organe qui sont systémiques et peuvent atteindre plusieurs organes, le chef de file étant le lupus érythémateux systémique. Cette simplification est utile à des fins diagnostiques mais il existe également de nombreux syndromes de chevauchement associant des maladies spécifiques ou non spécifiques d'organe.

2. Epidémiologie

Les maladies auto-immunes ont une prévalence moyenne de l'ordre de 4.5% dans les pays occidentaux (1). Celle-ci est très variable d'une maladie à l'autre. Ainsi, le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde sont des maladies relativement fréquentes, 200 pour 100 000 habitants pour la première et 2000 pour 100 000 habitants pour la seconde. Il est clairement établi que les maladies auto-immunes s'observent préférentiellement chez les femmes. Le

pic de fréquence est souvent relié aux variations hormonales naturelles. En effet, le lupus érythémateux disséminé se déclare souvent entre 10 et 40 ans, soit en période d'activité ovarienne ; alors que le syndrome de Goujerot-Sjögren s'observe surtout autour de la période de la ménopause.

3. Ethio-pathogénie

Les raisons de la faillite du système sont multiples et toutes ne sont pas encore bien définies.

a) Facteurs génétiques

Le terrain génétique est fondamental, souligné par le caractère familial fréquent des maladies auto-immunes. Par exemple, pour le diabète de type 1, la prévalence de la maladie est de 0.4% dans la population générale mais de 5% chez les apparentés. Les maladies auto-immunes sont rarement mono-géniques. Parmi les gènes potentiellement impliqués, les gènes codant pour le système HLA sont de sérieux candidats. L'allèle HLA-B27 est ainsi observé chez plus de 90% des patients atteints de spondylarthrite ankylosante (2) ; alors que l'allèle HLA-DR4 est fortement associé à la polyarthrite rhumatoïde (3). Il existe quelques maladies auto-immunes mono-géniques. La polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (APECED) est due à une mutation du gène AIRE, permettant l'expression de l'ensemble des antigènes de l'organisme par les cellules épithéliales thymiques et leur présentation aux lymphocytes T (4). L'entéropathie auto-immune de type 1 (IPEX) est causée par une mutation du gène FoxP3, qui est le gène maître des lymphocytes T régulateurs (5). Des mutations sur les gènes codant pour Fas ou FasL ont pour conséquence des anomalies de l'apoptose et sont à l'origine de syndromes prolifératifs auto-immuns (6).

b) Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs d'environnement jouent également un rôle, notamment les agents infectieux, comme les virus. L'hypothèse du déclenchement infectieux des maladies auto-immunes repose sur la notion de mimétisme moléculaire (7), prouvé dans deux maladies bien connues : le rhumatisme articulaire aigu et le syndrome de Guillain-Barré. Les agents infectieux peuvent également agir dans un sens protecteur. La théorie hygiéniste repose sur le fait que la prévalence de maladies auto-immunes et d'allergies est plus élevée dans les pays développés et à haut niveau d'hygiène, et donc moins soumis aux infections (8).

c) Autres facteurs

D'autres facteurs peuvent également être incriminés, comme les hormones sexuelles ou les facteurs psychologiques. En effet les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez les femmes et le rôle des œstrogènes a été démontré dans divers modèles expérimentaux (9).

4. Mécanismes fondamentaux

Les raisons pour lesquelles le système immunitaire déclenche une réponse immune contre les propres constituants du corps ne sont pas connues. Il existe deux types d'auto-antigènes responsables de la réponse immunitaire T et/ou B. Les auto-antigènes peuvent être exprimés spécifiquement par un type cellulaire ou un organe (antigène de globule rouge dans les anémies hémolytiques auto-immunes par exemple) ou être ubiquitaires comme l'ADN, l'ARN ou encore les mitochondries, expliquant ainsi les deux types de maladie auto-immune. Comme évoqué précédemment, les phénomènes de tolérance nous protègent de l'auto-immunité. La tolérance centrale a lieu dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse pour les lymphocytes B et thymus pour les lymphocytes T) et permet d'éliminer dès l'ontogénèse les clones auto-réactifs. La tolérance périphérique se déroule par la suite *via* les mécanismes de délétion clonale, d'anergie clonale ou de contrôle par les lymphocytes T régulateurs.

a) Tolérance des lymphocytes T

La tolérance centrale des lymphocytes T est induite par délétion clonale et/ou par la formation de lymphocytes T régulateurs $CD4^+$ (Treg). Les lymphocytes T ayant un *T-cell receptor* (TCR) fonctionnel, reconnaissant avec une bonne avidité les molécules du CMH mais également un épitope du soi sont éliminés par apoptose. Certains de ces lymphocytes T deviennent des Treg. Certains auto-antigènes sont ignorés par le système immunitaire car non accessibles aux cellules immunologiques. On les définit comme des antigènes séquestrés : antigènes de l'œil, du cerveau ou du testicule. Lors d'un traumatisme, ces antigènes peuvent être libérés, puis pris en charge par les cellules dendritiques qui les présenteront aux lymphocytes T spécifiques et déclencheront leur activation. Certains antigènes sont définis comme cryptiques car composés d'épitopes non présentés habituellement par les molécules du CMH. Les lymphocytes T et/ou B ne sont tolérants qu'aux épitopes présentés par le CMH. A l'occasion d'une réaction inflammatoire, d'autres épitopes peuvent être ainsi présentés et déclencher une réponse immunitaire.

Quelques lymphocytes T auto-réactifs passent à travers des mailles de la tolérance centrale, c'est alors qu'intervient la tolérance périphérique, qui inclut trois mécanismes : l'anergie, la délétion ou la suppression par les Treg. L'anergie correspond à l'inactivation des cellules immunitaires par l'absence de signal de co-stimulation. L'activation des lymphocytes T nécessite en effet un triple signal : la reconnaissance de l'épitope présenté par le CMH, l'intervention des molécules de co-stimulation et la sécrétion de cytokines orientant vers tel ou tel phénotype lymphocytaire (Th1, Th2, Th9, Th17, Treg). En cas d'absence d'un des signaux, la cellule ne s'active pas. Ainsi, en cas d'infection par un agent bactérien ou viral partageant des épitopes communs avec des antigènes de soi (mimétisme moléculaire), la réponse immunitaire normale face à l'infection avec expression de molécules de co-stimulation par la cellule présentatrice d'antigène et production de cytokines, peut lever l'anergie des lymphocytes T auto-réactifs spécifiques de ces épitopes partagés. La délétion périphérique des clones T auto-réactifs fait intervenir le couple Fas/FasL, indispensable à l'apoptose. En cas de mutation sur ce système, ces clones ne sont plus éliminés et prolifèrent (6). Enfin, les Treg sont également un garde-fou essentiel à l'apparition des maladies auto-immunes. Ils agissent par différents mécanismes afin de dépléter les clones auto-réactifs (production de cytokines inhibitrices (IL10, TGFβ), expression de CTLA-4, privation d'IL2, induction d'apoptose…). En cas d'anomalie quantitative ou qualitative de ces cellules, de nombreuses manifestations auto-immunes peuvent se développer.

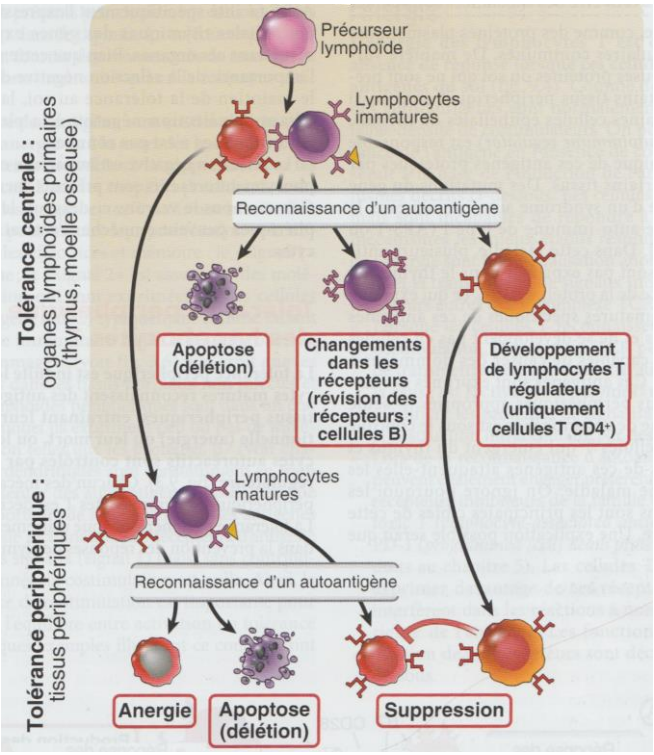

Figure 1 : Tolérance centrale et périphérique des lymphocytes T (tiré de Immunologie, Abbas, 2017).

b) Tolérance des lymphocytes B

Pour les lymphocytes B, les mécanismes de tolérance sont moins rigoureux. La tolérance centrale fait intervenir les mécanismes de modification du récepteur BCR (*receptor editing*), de délétion clonale voire d'anergie dans une faible mesure. En périphérie, les lymphocytes B auto-réactifs peuvent être rendus anergiques s'il n'y a pas de coopération avec un lymphocyte T, peuvent mourir par apoptose (délétion) ou engager des récepteurs inhibiteurs qui vont les réguler négativement. La pleine activation des lymphocytes B nécessite dans la grande majorité des cas la coopération avec les lymphocytes T. Ainsi, s'il n'existe pas ou peu de lymphocyte T auto-réactif fonctionnel, spécifique du même antigène, les lymphocytes B auto-réactifs seront faiblement activés et sécréteront des auto-anticorps IgM dits naturels, polyspécifiques et non pathogènes.

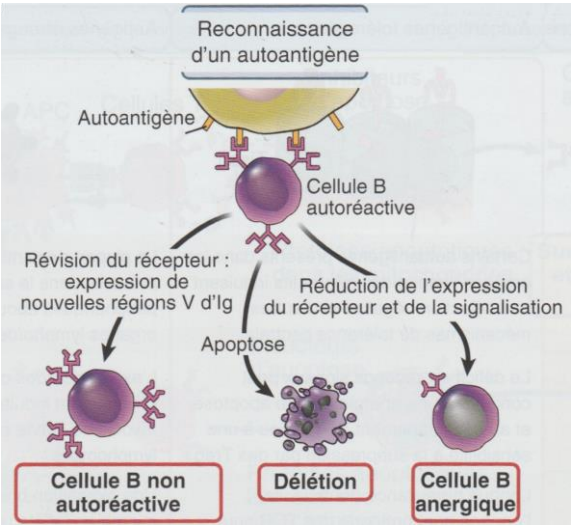

Figure 2 : Tolérance centrale des lymphocytes B (tiré de Immunologie, Abbas, 2017)

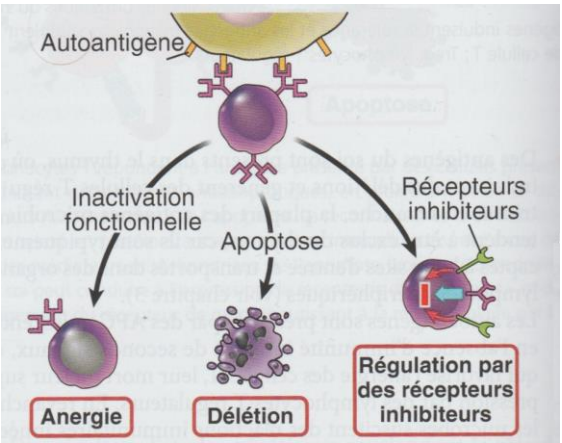

Figure 3 : Tolérance périphérique des lymphocytes B (tiré de Immunologie, Abbas, 2017).

c) Production d'auto-anticorps

Les auto-anticorps ne sont pas toujours pathogènes dans les maladies auto-immunes. Ils peuvent s'agir de marqueurs diagnostiques ou avoir un effet lésionnel sur le tissu cible. La preuve la plus solide de la pathogénicité des anticorps repose sur leur transfert d'un organisme à un autre (modèle animal avec du sérum de patients ou modèle humain avec transmission materno-fœtale par exemple) induisant le développement secondaire de lésions reproduisant la maladie. Ainsi, la myasthénie ou le pemphigus peuvent être induits chez la souris *via* ce mécanisme. Les auto-anticorps peuvent induire des lésions cellulaires ou tissulaires par différents mécanismes.

En premier lieu, ils peuvent induire une cytolyse. Ils peuvent activer la voie classique du complément *via* la formation de complexes immuns « antigène-anticorps » et mener à la formation du complexe d'attaque membranaire rendant la membrane cellulaire poreuse et induisant la lyse cellulaire. Dans les anémies hémolytiques auto-immunes, les globules rouges sont ainsi détruits de cette manière. L'anticorps peut également opsoniser la cellule cible et le fragment cristallisable (Fc) des anticorps peut être reconnu par le récepteur du Fc à la surface des cellules phagocytaires et activer ainsi ces dernières. Dans les thrombopénies périphériques auto-immunes, les plaquettes sont ainsi phagocytées par les macrophages. La cytolyse peut enfin être induite par la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) *via* les cellules Natural Killer (NK). Après interaction entre le FcyR et les auto-anticorps, elles libèrent le contenu de leurs granules cytotoxiques induisant la mort cellulaire.

Les auto-anticorps peuvent également modifier la fonctionnalité de l'auto-antigène. En se liant à leur cible, ils peuvent stimuler ou au contraire annihiler leur rôle, notamment dans le cas de récepteurs. Dans la myasthénie, les anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine entraînent leur blocage et/ou une augmentation de leur dégradation. Dans la maladie de Basedow, les anticorps anti-récepteur de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) peuvent activer ces récepteurs et induire la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. La reconnaissance de l'antigène par l'anticorps mène à la formation de complexes immuns circulants pouvant se déposer au niveau tissulaire ou dans les vaisseaux (vascularite). Ils peuvent bloquer ainsi de manière directe le tissu par un mécanisme physique, comme c'est le cas avec la membrane basale glomérulaire dans les glomérulonéphrites lupiques. Ces complexes

immuns peuvent aussi activer le complément et permettre la libération des anaphylatoxines C3a et C5a qui vont amplifier la réponse inflammatoire.

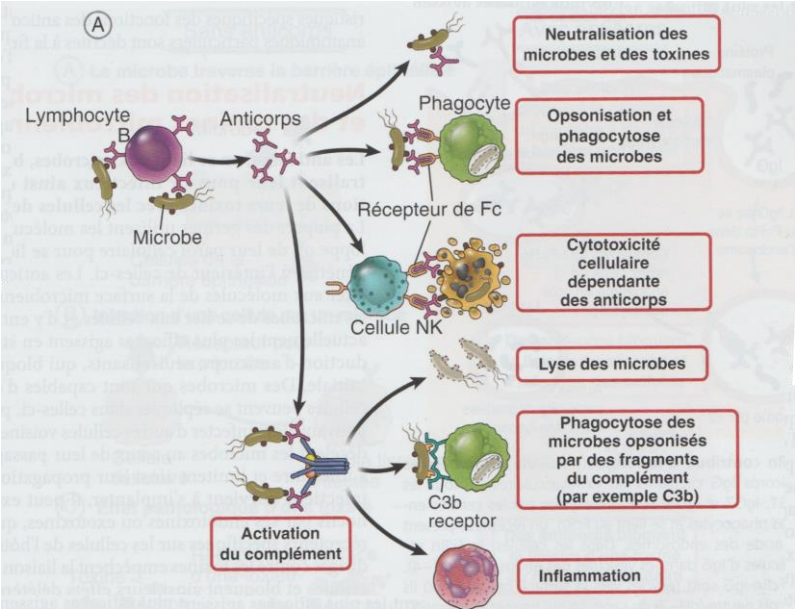

Figure 4 : Fonctions effectrices des anticorps (tiré de Immunologie, Abbas, 2017)

Les maladies auto-immunes sont toutes associées à une composante inflammatoire plus ou moins importante. La migration leucocytaire sur le lieu de l'inflammation est un phénomène majeur puisqu'elle permet aux cellules immunitaires de s'accumuler et d'agir localement. De nombreux médiateurs interviennent, notamment des protéases, des facteurs de croissance, des médiateurs lipidiques ou encore des cytokines. Le TNFα (Tumor Necrosis Factor α) est une des cytokines pro-inflammatoire majeure et constitue une des cibles thérapeutiques dans les maladies auto-immunes comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde.

5. Diagnostic clinico-biologique

Le diagnostic repose souvent sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques.

Sur le plan clinique, les symptômes sont extrêmement variés au vu de la grande variété de maladies existantes. Il est possible cependant d'identifier des stigmates d'auto-immunité souvent partagés par plusieurs maladies. Le terrain familial est indispensable à évaluer. Des arthralgies, une alopécie, une photosensibilité, un livedo sont autant de signes pouvant s'intégrer dans les maladies auto-immunes.

Sur le plan biologique, la recherche d'auto-anticorps est fondamentale. Il en existe principalement cinq catégories. Les anticorps antinucléaires sont dirigés contre n'importe quelle structure du noyau (acides nucléiques, protéines ou complexes formés des deux entités) et forment une grande famille constituée par exemple des anticorps anti-DNA natif,

anti-Sm, anti-RNP ou encore anti-SSA/SSB. Les anticorps anti-tissu ou anti-cellule sont des marqueurs des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (anti-transglutaminase et maladie coeliaque, anti-GAD 65 et diabète de type 1, anti-GBM et syndrome de Goodpasture par exemple). Les anticorps anti-IgG correspondent au facteur rhumatoïde, retrouvé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde mais non spécifique de cette maladie. Les anticorps anti-phospholipides sont les marqueurs du syndrome des anti-phospholipides, pouvant être primitif ou secondaire. Enfin, les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires sont dirigés contre différentes enzymes des granules de ces cellules, comme la myélo-péroxydase ou la protéinase 3. Certains anticorps peuvent permettre de classer les patients de manière certaine dans une catégorie diagnostique, mais bien souvent, c'est la conjonction de plusieurs paramètres qui permet de poser le diagnostic. En effet, tous les auto-anticorps ne signent pas la présence d'une MAI. Des auto-anticorps naturels peuvent être produits en grandes quantité dans certaines circonstances inflammatoires (anti-thyroglobuline, anti-phospholipide…) et des médicaments peuvent également induire la synthèse d'anticorps (anti-histones). Par ailleurs, l'âge du patient joue un grand rôle car la prévalence des auto-anticorps augmente avec l'âge, notamment après 65 ans.

6. Principes thérapeutiques

La stratégie thérapeutique principale repose sur l'immunosuppression, puisque c'est le système immunitaire qui est anormalement activé. Le principal écueil de cette stratégie est qu'elle est souvent peu spécifique et déborde ainsi sur l'immunité nécessaire à tout individu pour être en capacité de se défendre. La pierre angulaire du traitement repose sur la corticothérapie, médicament anti-inflammatoire par excellence. D'autres immunosuppresseurs sont fréquemment associés afin de permettre une épargne cortisonique, étant donné les effets secondaires d'un traitement prolongé. Nous pouvons notamment citer le méthotrexate, l'azathioprine, le mycofénolate mofétil ou la ciclosporine. Les échanges plasmatiques sont parfois utilisés dans les situations sévères afin d'éliminer les anticorps, dont les pathogènes, par filtration. Les immunoglobulines intraveineuses sont issues de patients sains et agissent par neutralisation des anticorps pathogènes ou régulation négative de la production d'anticorps par les lymphocytes B. Enfin, il existe de plus en plus de bio-médicaments, qui sont des anticorps monoclonaux ou des analogues de récepteur soluble, permettant d'avoir une action ciblée sur un mécanisme moléculaire pathologique. La palette de cibles thérapeutiques devient de plus en plus large et de nombreuses molécules sont à l'essai dans diverses maladies.

B. Syndromes myélodysplasiques et auto-immunité

1. Les syndromes myélodysplasiques

a) Définition

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies hématologiques clonales, caractérisées par une hématopoïèse inefficace et une progression vers une leucémie aiguë myéloïde dans un tiers des cas.

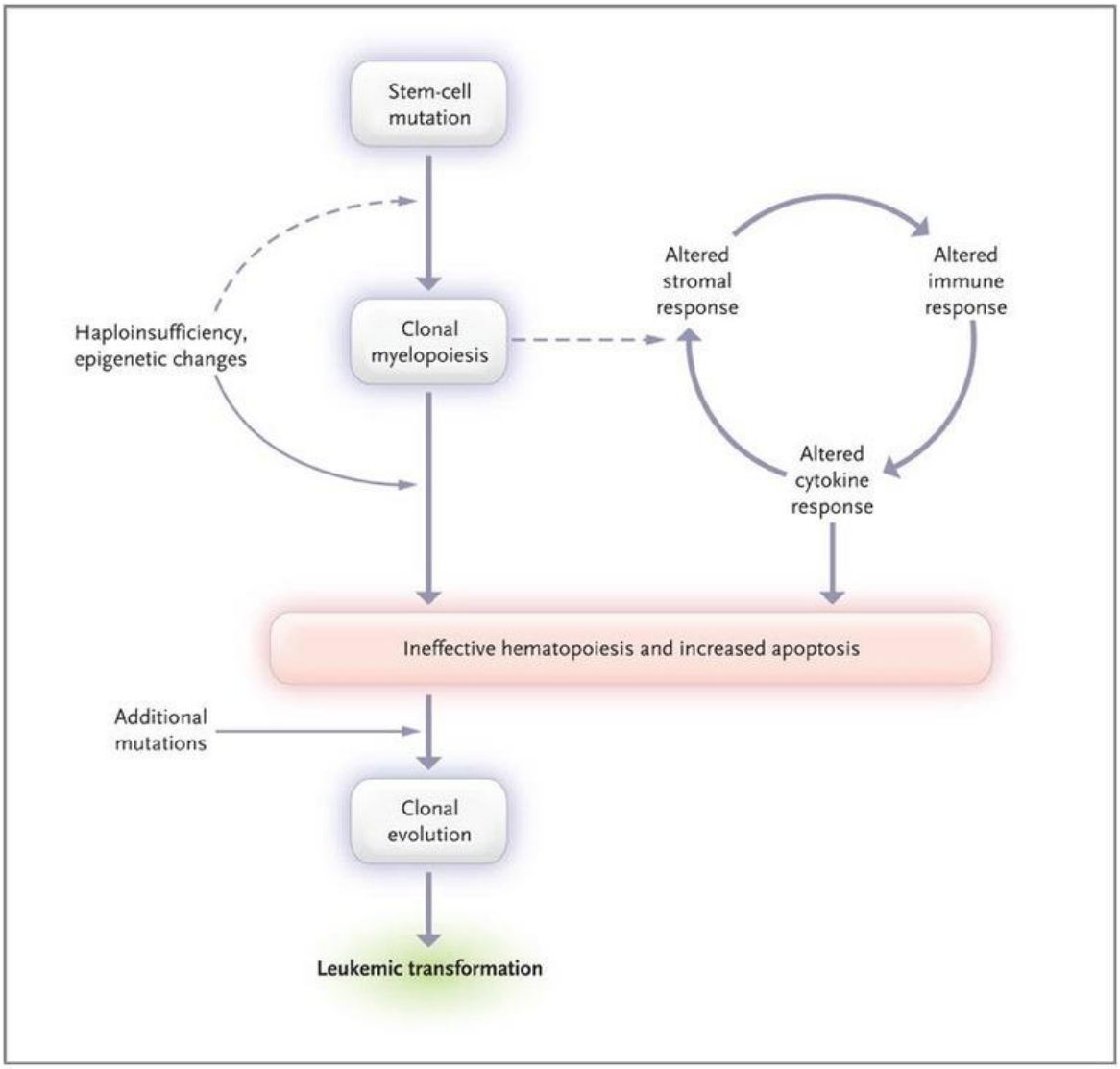

Figure 5 : Physiopathologie des syndromes myélodysplasiques (Tefferi et al, New England Journal of Medicine, 2009)

L'incidence annuelle est de quatre cas pour 100 000 personnes (10). Il s'agit de pathologies du sujet âgé, avec un âge médian au diagnostic de 65 à 70 ans. Il existe des cas pédiatriques, notamment dans le cadre de maladies pré disposantes comme la trisomie 21, le syndrome de Fanconi ou encore la neurofibromatose. Quinze pour cent des cas sont secondaires à un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, utilisées pour le traitement d'un précédent

cancer. L'intoxication tabagique ou l'exposition au benzène sont d'autres agents potentiellement impliqués dans le développement de cette pathologie. Les SMD secondaires ont un pronostic plus sévère, notamment en lien avec de multiples anomalies cytogénétiques. Récemment, les analyses génomiques ont permis de mettre en évidence de nombreuses mutations génétiques pouvant survenir dans les SMD. Il existe ainsi des mutations de gènes codant pour certains facteurs de transcription (TP53 ou ETV6), pour des régulateurs épigénétiques impliqués dans la méthylation (DNMT3A) ou l'hydroxy-méthylation de cytosines (TET2, IDH1, IDH2) ou encore formant des modifications covalentes dans les histones (ASXL1, EZH2). Les mutations dans le complexe du spliceosome (particule d'épissage) (SF3B1, SRSF2, U2AF1 et ZRSR2) sont également décrites et semblent plus spécifiques des SMD (11).

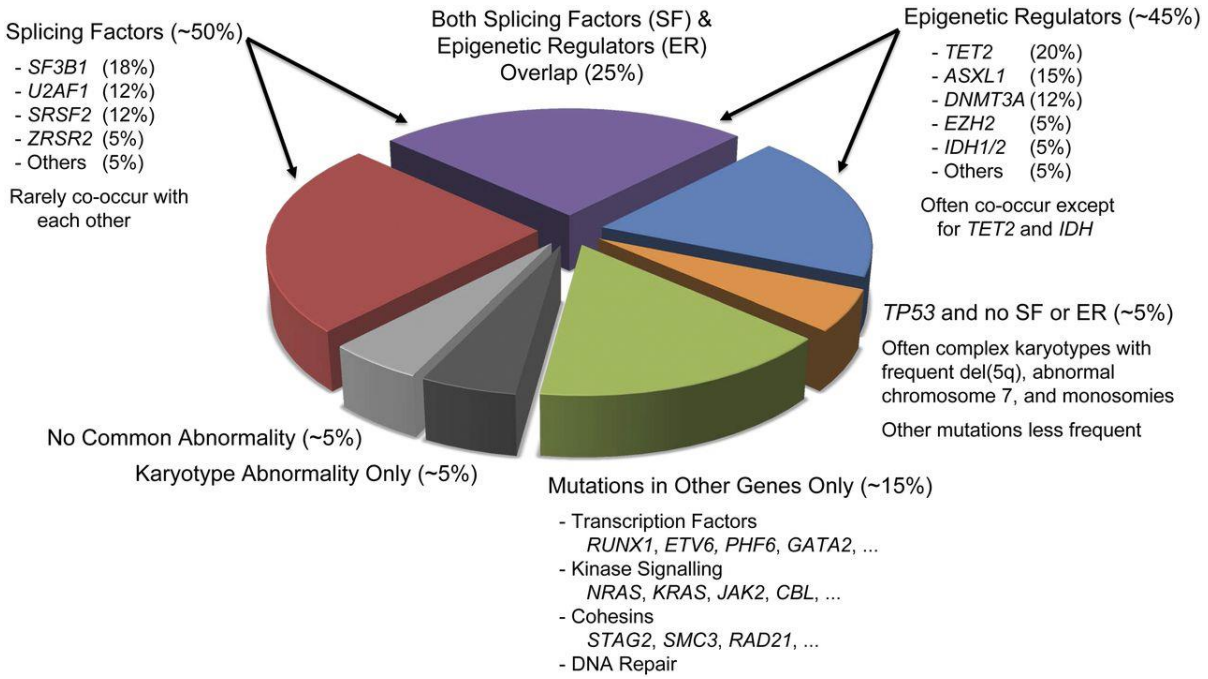

Figure 6 : Répartition des anomalies cytogénétiques dans les SMD (Bejar et al, Blood, 2014).

b) Présentation clinico-biologique

Les symptômes cliniques sont ceux des conséquences des cytopénies : fatigue et instabilité cardiovasculaire pour l'anémie, phénomènes hémorragiques pour la thrombopénie et infections pour la neutropénie. Sur le plan biologique, 90% des patients ont une anémie, généralement macrocytaire et arégénérative. La thrombopénie et/ou la neutropénie sont présentes dans un tiers des cas. Le myélogramme permet dans la grande majorité des cas de faire le diagnostic en retrouvant une moelle riche, hypercellulaire avec des signes de dysplasie sur une ou plusieurs lignées cellulaires. Le nombre de blastes médullaires ne doit

pas excéder 20% (diagnostic de leucémie aigüe). Le caryotype est anormal dans près de la moitié des cas et les anomalies les plus fréquentes sont la délétion 5q, la monosomie 7, la trisomie 8, la délétion 20q et 17p (12). Si le diagnostic est difficile, la présence d'une mutation somatique autre que TET2, qui peut être retrouvée chez des sujets sains, permet d'affirmer la présence d'un SMD.

c) Classification

Les SMD sont classés grâce à la classification de l'OMS datant de 2016 (13).

Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), *BCR-ABL1*$^{-}$
Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)
MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T)
MDS/MPN, unclassifiable
Myelodysplastic syndromes (MDS)
MDS with single lineage dysplasia
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)
MDS-RS and single lineage dysplasia
MDS-RS and multilineage dysplasia
MDS with multilineage dysplasia
MDS with excess blasts
MDS with isolated del(5q)
MDS, unclassifiable
Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood
Myeloid neoplasms with germ line predisposition

Figure 7 : Classification OMS 2016 (Arber et al, Blood, mai 2016)

Les facteurs pronostiques les plus importants sont intégrés dans la classification pronostique de l'*International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R) : le nombre de blastes médullaires, le nombre et la profondeur des cytopénies ainsi que les anomalies cytogénétiques. Outres ces paramètres, l'âge physiologique, la présence d'une fibrose médullaire, de mutations somatiques ou des concentrations élevées de ferritine ou de LDH ont également une valence pronostique indéniable. Il existe également des facteurs prédictifs de réponse aux traitements. Dans un SMD de bas risque, un faible taux d'érythropoïétine (EPO) suppose une bonne réponse à la supplémentation (14). Un SMD de haut risque avec mutation TP53 risque de peu répondre aux agents hypométhylants, tandis qu'un SMD avec délétion 5q isolée répondra probablement correctement au traitement par lénalidomide.

d) Thérapeutique

La stratégie thérapeutique dépend du score IPSS-R. Les patients classés en risque élevé ou intermédiaire 2 sont à haut risque et ont une survie médiane de 12 mois. Ils nécessitent de ce fait un traitement. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif mais dans les faits rarement réalisable en raison de l'âge des patients et des comorbidités. La chimiothérapie intensive associant anthracyclines et cytarabine ne permet d'obtenir une rémission que dans 40 à 60% des cas. La cytarabine à faibles doses (20 $mg/m^2/jr$, 14-21 jours tous les mois) mène à une rémission dans 15 à 20% des cas. Les agents hypométhylants comme l'azacitidine ou la décitabine sont les agents de première ligne pour les SMD de haut risque. L'azacitidine est un inhibiteur de l'ADN-méthyltransférase (DNMT) (15). C'est un analogue d'une cytosine, qui va être métabolisé sous sa forme active *in vivo* et incorporé dans l'ADN pendant la réplication. La DNMT est une enzyme qui catalyse le transfert de groupe méthyle sur des résidus cytosine ou adénine, induisant ainsi la méthylation de l'ADN qui est un phénomène épigénétique. La méthylation de l'ADN peut inactiver la transcription par la présence du groupe méthyle qui empêche l'interaction entre le gène et les facteurs de transcription. Suite à l'incorporation de l'azacitidine, la DNMT se lie de manière covalente à l'ADN et ainsi, les taux de DNMT solubles vont baisser, conduisant à une déméthylation globale et donc à la réactivation génique. L'hypométhylation de l'ADN des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire normal, la différenciation et les voies de l'apoptose, qui présentent une méthylation aberrante, peut entraîner une réexpression des gènes suppresseurs de tumeurs et une restauration de leur fonction. De plus, l'azacitidine aurait également un effet de cytotoxicité directe sur les cellules anormales de la moelle osseuse par inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, par son incorporation dans l'ADN ou encore par activation de la dégradation de l'ADN. L'azacitidine a prouvé son efficacité sur la survie dans un essai randomisé la comparant au traitement de support, à la cytarabine faible dose ou à la chimiothérapie intensive (survie médiane de 24.4 mois versus 15 mois) (16). La réponse au traitement est souvent différée dans le temps, et un patient ne doit être considéré comme réfractaire qu'après 6 cycles de traitement infructueux. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité sévère. La décitabine a des taux de réponse similaire à l'azacitidine, sans toutefois avoir montré d'avantages sur la survie.

Les patients classés en risque faible ou intermédiaire 1 sont considérés moins graves et vont probablement décéder d'une autre cause que de la pathologie hématologique. Dans ce

contexte, des traitements de support sont mis en place afin d'agir sur les cytopénies. Des transfusions de concentrés érythrocytaires sont ainsi régulièrement réalisées et associées à une supplémentation en EPO. Le taux de réponse après supplémentation est de 30 à 50% pendant une durée médiane de 2 ans. L'EPO est moins efficace chez les patients avec une délétion 5q, et dans ce cas c'est le lénalidomide qui est recommandé car il permet une indépendance transfusionnelle dans deux tiers des cas pendant une durée médiane de 2 à 3 ans et une réponse cytogénétique dans 50 à 70% des cas. Le risque principal des transfusions répétées est le développement d'une hémochromatose secondaire. Les traitements de la neutropénie ou de la thrombopénie sont moins fréquents car ces anomalies sont plus rares et moins symptomatiques. Les facteurs de croissance des granulocytes peuvent être utilisés mais sur le long terme ils n'ont pas montré d'efficacité sur la survie. Les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine sont rarement indiqués. Les agents hypométhylants sont parfois utilisés dans les SMD de bas risque par analogie à leurs effets sur la survie dans les SMD de haut risque, mais les essais prospectifs les évaluant sont rares.

2. L'auto-immunité dans les syndromes myélodysplasiques

a) Les SMD : une maladie auto-immune ?

De nombreux facteurs, plus ou moins impliqués entre eux, sont ainsi à l'origine des syndromes myélodysplasiques. Des modifications génétiques liées à l'âge, des modifications épigénétiques mais également d'origine immunologique dans les cellules souches hématopoïétiques peuvent conduire à une expansion oligo-clonale de cellules myélodysplasiques avec un défaut de différenciation. Une des pistes physiopathologiques serait donc l'implication du système immunitaire, faisant des syndromes myélodysplasiques une maladie auto-immune dirigée contre le clone médullaire pathologique, engendrant un défaut des précurseurs hématologiques dans la moelle. Le lien initial a été fait avec l'anémie aplastique, qui est une maladie auto-immune bien établie, caractérisée par une myélosuppression médiée par les lymphocytes T (17). Cette hypothèse a également été renforcée par la potentielle efficacité du sérum anti-lymphocytaire dans le traitement des SMD, suggérant un rôle du système immunitaire. Il existe de nombreux arguments en faveur d'une réponse immune T dans les SMD.

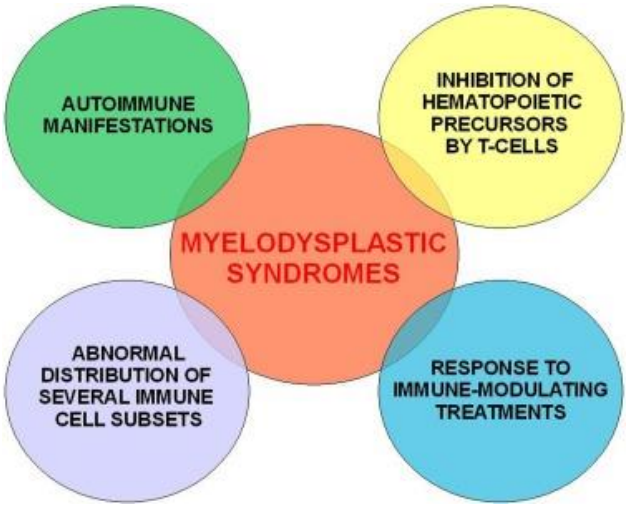

Figure 8 : Le paysage immunitaire dans les syndromes myélodysplasiques (Fozza et al, Critical Reviews in Hematology, 2016)

En effet, plusieurs études ont montré qu'il existait ainsi une infiltration de lymphocytes de phénotype Th1 dans la moelle, qui produisent des molécules pro-apoptotiques, comme le TNF (18) ou l'interféron gamma (IFNγ). La surexpression d'IRF1 a également été mise en évidence (19). Des analyses de répertoire des lymphocytes T cytotoxiques (CD8) ont permis d'identifier une restriction de ce répertoire ; la grande majorité de ces lymphocytes exprimant la même région CDR3 au niveau du TCR (20). Ces données sont moins vérifiées pour les lymphocytes T CD4. Il existe ainsi une expansion sélective médullaire des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, CD57+ et CD28-, correspondant au phénotype de LT matures effecteurs (21). Cette expansion oligo-clonale existe dans 50% des SMD, alors qu'elle n'est que de 5% chez les sujets sains. La cible antigénique de ces lymphocytes T n'est pas connue.

Dans les SMD, il existe ainsi des cytopénies périphériques qui s'opposent nettement à la richesse médullaire. Pour expliquer ceci, des études ont pu constater que la prolifération cellulaire était augmentée dans cette maladie, mais qu'à l'inverse, l'apoptose était elle aussi majorée (22). L'hématopoïèse serait donc inefficace en raison de cette forte sensibilité à la mort cellulaire programmée. Il semblerait également que l'apoptose soit plus importante à des stades précoces de la maladie. Par la suite, et pour des raisons inconnues, un changement se ferait vers un excès de prolifération des progéniteurs hématopoïétiques et pouvant ainsi aboutir au développement d'une leucémie aiguë myéloïde. Les cellules seraient plus sensibles à l'apoptose *via* une expression élevée de Fas à leur surface ainsi que *via* des taux élevés d'IFNα.

Enfin, il semble exister un rôle des Treg. Des auteurs ont pu constater une corrélation entre le nombre de Treg naïfs CD4 et les sous-types de SMD avec pronostic péjoratif. Par ailleurs, dans les SMD précoce, il y a une population plus faible de Treg, avec un ratio Th17/Treg qui est plus élevé et corrélé avec un taux élevé d'apoptose dans la moelle osseuse (23). Ces Treg sont également moins fonctionnels avec un phénomène de *homing* vers la moelle osseuse qui est moins bon. Par conséquent ils inhibent moins les lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre le clone médullaire, engendrant un taux élevé d'apoptose et les cytopénies périphériques. En revanche, dans les SMD tardifs, la population de Treg est prédominante, permettant ainsi le contrôle des lymphocytes T cytotoxiques et l'échappement au système immunitaire du clone médullaire pathologique et la transformation en leucémie aigüe. De l'ensemble de ces éléments, on peut donc supposer que les syndromes myélodysplasiques sont probablement des maladies auto-immunes à part entière.

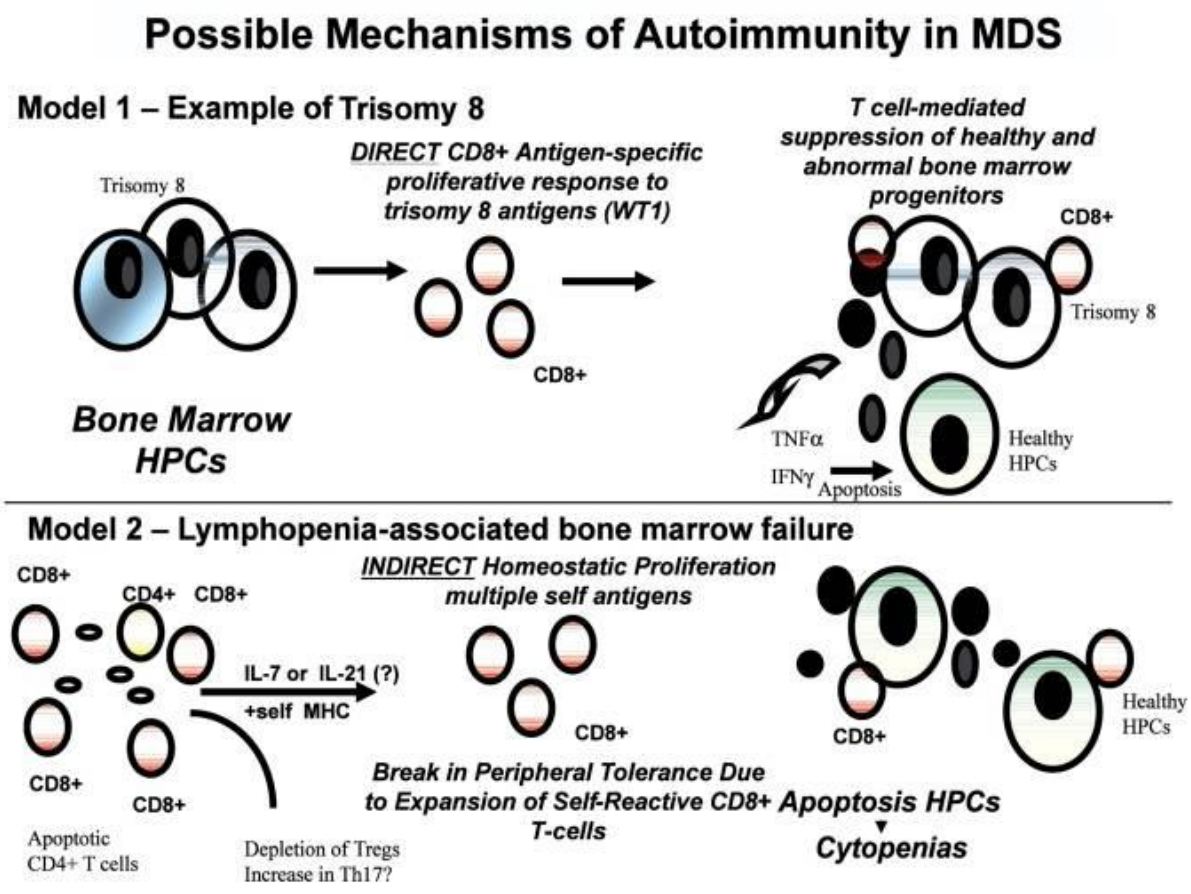

Figure 9 : Mécanismes immunologiques dans les SMD (Sugimori et al, Hematology Reports, 2010)

b) Les maladies dysimmunitaires associées aux SMD

La littérature est également florissante sur les maladies dysimmunitaires pouvant être associées aux SMD, ce qui semble logique au vu d'une base physiopathologique similaire mais ne différant que dans la cible antigénique. La première description de manifestations dysimmunitaires (MDI) associées aux SMD remonte à Hamblin en 1996 (24), où il avait décrit un cas d'anémie hémolytique auto-immune. La première prévalence alors donnée était de 10% des SMD. Les manifestations dysimmunitaires précèdent les SMD dans une minorité de cas. On sait cependant qu'il existe un risque de développer un SMD dans l'évolution d'une maladie auto-immune. Anderson *et al* rapportaient un risque relatif de 1.5, surtout dans la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Biermer (25). Les explications physiopathologiques sont les suivantes : traitement myélotoxique utilisé pour les maladies auto-immunes, prédisposition génétique commune (HLA B27, polymorphisme de l'interleukine 1) ou encore infiltration de la moelle osseuse. La question de l'œuf ou de la poule est donc toute entière. Les SMD sont des maladies du sujet âgé, et on sait pourtant que la prévalence des maladies auto-immunes est moindre chez le sujet âgé, aux dépens d'une plus forte auto-immunité, en raison d'une augmentation du nombre de Treg périphériques. Avec l'âge cependant, le rendement des Treg thymiques diminue (26).

A l'heure actuelle, il semble difficile d'établir un lien physiopathologique entre la réponse immunitaire dirigée contre le clone hématopoïétique et les manifestations dysimmunitaires associées, qui sont, elles, dirigées contre le tissu non hématopoïétique.

c) Approche cytogénétique : la trisomie 8

Les anomalies cytogénétiques jouent donc un rôle pronostique majeur dans les syndromes myélodysplasiques. La trisomie 8 fait partie des mutations les plus fréquentes dans les SMD *de novo*, de 10 à 15% selon les séries (27). Elle est classée dans le risque cytogénétique intermédiaire dans les scores pronostiques IPSS ou IPSS-R, et peut être isolée ou associée à d'autres anomalies. Dans les SMD secondaires aux anémies aplastiques, la trisomie 8 est associée à un pronostic favorable. Les SMD avec trisomie 8 seraient ceux où la réponse immunitaire serait la plus importante et parmi la plus décrite. En effet, grâce à des études transcriptomiques, on a pu mettre en évidence une surexpression de gènes impliqués dans les réponses immunes et inflammatoires dans ce sous-type particulier de SMD (28). A l'inverse, les gènes impliqués dans l'inhibition de l'apoptose étaient sous-exprimés. Il existe également une expansion oligo-clonale de lymphocytes T CD8 qui vont inhiber la croissance

des précurseurs hématopoïétiques présentant l'aberration chromosomique. Des études de co-culture entre lymphocytes T effecteurs autologues et progéniteurs hématopoïétiques avec trisomie 8 ont montré qu'ils inhibaient la prolifération des cellules progénitrices (29). La réponse immune semble dirigée contre le clone pathologique mais les cellules normales peuvent également être touchées par l'effet *bystander*. L'hypothèse est donc similaire à celle précédemment décrite : le clone trisomie 8 présente un néo-antigène *via* le complexe majeur d'histocompatibilité de type 1, qui va activer les lymphocytes T cytotoxiques et engendrer la libération de cytokines (interféron et TNF) qui vont-elles-mêmes augmenter l'expression de Fas par la cellule. Un des néo-antigènes potentiels serait le Wilms tumor-1 (WT1). En effet, Sloand *et al* ont montré que le gène codant pour WT1 était surexprimé par les cellules souches hématopoïétiques CD34+ porteuses de l'anomalie trisomie 8 par rapport à des sujets sains. L'expression de l'ARN messager de WT1 est également plus importante dans la moelle osseuse des patients, comparativement à des SMD sans trisomie 8 et à des sujets sains. Les réponses lymphocytaires T CD4+ et CD8+ seraient ainsi dirigées contre WT1. De plus, les lymphocytes T spécifiques de WT1 vivent plus longtemps grâce à l'expression de c-myc, CD1 et de la survivine (30). Par comparaison avec les SMD avec monosomie 7 ou délétion 5q, autres mutations très fréquentes, les cellules avec trisomie 8 sont plus sensibles à l'apoptose médiée par Fas en raison d'une expression plus importante de caspases, Fas et TNFR-1 (31). Les cytopénies répondent généralement bien aux traitements immunosuppresseurs, mais il existe un risque d'expansion préférentielle des cellules porteuses de l'anomalie.

C. Maladie de Behçet

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique d'étiologie inconnue. Elle a été décrite pour la première fois par Hulusi Behçet un dermatologue turque en 1937 et était à l'époque caractérisée par une triade de signes majeurs : aphtose orale, aphtose génitale et uvéite récidivante (32). La prévalence la plus élevée est distribuée le long de la route de la soie et autour du bassin méditerranéen (Afrique du Nord, Moyen Orient et Asie). Ainsi, elle est de 420 pour 100 000 habitants en Turquie, alors qu'elle n'est que de 6.4 pour 100 000 personnes aux Etats-Unis (33). Le pic de fréquence est autour de 35 ans et la maladie est rarement observée chez des enfants ou après 50 ans, si bien que passé cet âge, le diagnostic est peu probable. Les hommes sont autant touchés que les femmes.

1. Physiopathologie

La MB est une entité considérée à la fois comme une maladie auto-immune et auto-inflammatoire. Elle serait déclenchée par des facteurs infectieux ou environnementaux sur un terrain génétique prédisposé.

a) Génétique

Sur le plan génétique, l'HLA-B51 est fortement associé à la maladie, bien que l'association semble être plus forte pour les patients japonais ou turcs que pour les patients caucasiens (34). Le TNFα est probablement impliqué dans la pathogénie de la maladie. En effet, les taux sériques de TNFα et de TNF-récepteur soluble sont augmentés chez les patients (35) et les monocytes issus de patients sécrètent spontanément de grandes quantités de TNFα ainsi que de dérivés réactifs de l'oxygène (36). Des méta-analyses ont également identifiés des polymorphismes de l'IL10, du récepteur à l'IL23 et du récepteur à l'IL12B2, qui seraient fortement associés à la maladie de Behçet (37).

b) Infectieux

De nombreux microorganismes, viraux ou bactériens, ont été considérés comme des agents infectieux pouvant potentiellement déclencher la maladie, notamment les virus de l'herpès ou le *Streptococcus sanguis*. Le virus de l'herpès simplex 1 (HSV1) peut être détecté dans la salive ou dans les ulcérations digestives ou génitales chez les patients. Par ailleurs, il existe plusieurs modèles murins d'induction de maladie de Behçet par incubation avec de l'HSV1 (38). Le lien entre l'infection streptococcique et la MB repose sur des observations cliniques d'incidence augmentée d'angines ou de caries dentaires et d'effet bénéfique d'une antibiothérapie sur les symptômes articulaires ou cutanéo-muqueux (39).

c) Immunologique

Sur le plan immunologique, les lymphocytes T sont les lymphocytes majoritairement impliqués dans la MB. Les LT ont un phénotype activé et produisent des cytokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes T γδ sont impliqués dans l'immunité mucosale et ils semblent être en quantité importante dans la MB, notamment dans les sites inflammatoires. Les lymphocytes Th17, qui promeuvent l'inflammation médiée par les polynucléaires neutrophiles, sont également augmentés, tandis que les lymphocytes T régulateurs sont diminués dans le sang périphérique des patients tout en restant fonctionnels (40). Les polynucléaires neutrophiles seraient activés par des taux élevés de cytokines pro-

inflammatoires (IFNγ, TNFα, IL8) et seraient ensuite stimulés par les lymphocytes Th17. Ces neutrophiles sont directement impliqués car retrouvés en infiltrats veineux ou artériels sur les analyses histologiques des lésions de patients.

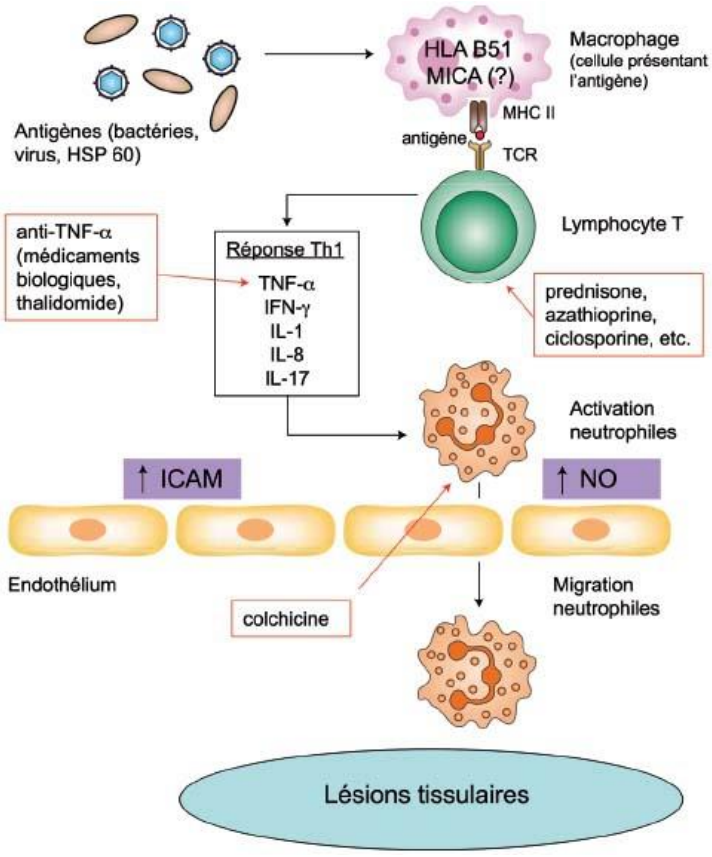

Figure 10 : Pathogénèse de la maladie de Behçet (Zuber et al, Revue Médicale Suisse, 2008)

2. Présentation clinique

Le diagnostic de MB est généralement aisé, même s'il n'existe pas de marqueur biologique permettant d'affirmer le diagnostic. Il repose généralement sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Il existe des critères internationaux de classification permettant de poser le diagnostic si le score est supérieur ou égal à 4 (41), sachant que la présence d'une aphtose orale ou génitale (classique aphtose bipolaire) ou de lésions oculaires apporte chacune deux points. Les signes neurologiques, cutanés ou vasculaires apportent quant à eux un point chacun. Il est important de souligner qu'il existe des variations phénotypiques en fonction de l'origine géographique. Les patients d'origine sub-saharienne ont plus d'atteinte cardio-vasculaire ou neurologique et sont par conséquent plus sévères avec un risque élevé de décès.

Table 5. International Criteria for Behçet's Disease – point score system: scoring ≥4 indicates Behçet's diagnosis

Sign/symptom	Points
Ocular lesions	2
Genital aphthosis	2
Oral aphthosis	2
Skin lesions	1
Neurological manifestations	1
Vascular manifestations	1
Positive pathergy test[a]	1[a]

[a] Pathergy test is optional and the primary scoring system does not include pathergy testing. However, where pathergy testing is conducted one extra point may be assigned for a positive result.

Figure 11 : Critères diagnostiques de la maladie de Behçet (The International criteria for Behçet's disease (ICBD), J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014)

Une poussée d'aphtose se définit par la survenue d'aphtes au minimum trois fois par an et ils sont généralement douloureux et de régression plus lente. Même si c'est un des signes caractéristiques de la MB, l'aphtose buccale peut être absente dans jusqu'à 30% des cas, surtout si la MB est sévère. L'aphtose génitale est très évocatrice de MB et est localisée sur le scrotum chez les hommes et sur la vulve ou le vagin chez les femmes.

L'atteinte oculaire est présente dans 7 cas sur 10 et peut toucher tous les segments de l'œil. Il peut s'agir d'une uvéite antérieure isolée, d'une uvéite postérieure ou d'une panuvéite. Une forme rare d'aphtose conjonctivale permet de définir l'aphtose tripolaire. L'uvéite à hypopion peut également se voir dans la MB, comme dans les spondylarthropathies. Les atteintes oculaires peuvent être sévères et entraîner la cécité.

Les signes cutanés sont variés mais sont dominés par les lésions de pseudo-folliculite qui ressemblent à une folliculite mais non centrée sur un poil, les lésions d'érythème noueux, de dermatose neutrophilique ou encore de *pyoderma gangrenosum*.

Les atteintes articulaires sont présentes dans 45 à 70% des cas. Il s'agit essentiellement d'oligoarthrites touchant les grosses articulations comme les genoux ou les chevilles. A noter, en cas de biopsie synoviale est retrouvé un infiltrat majoritairement constitué de polynucléaires neutrophiles avec quelques lymphocytes T.

L'atteinte digestive est plus fréquente au Japon (30%). Il est souvent difficile de la distinguer des autres maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn en raison de leurs ressemblances. Malgré cela, il existe quelques différences : l'atteinte ano-rectale est plus rare tandis que la localisation iléo-caecale est majoritaire et la présence d'un granulome permet d'éliminer l'hypothèse d'une MB.

Les signes neurologiques sont retrouvés dans 30 à 50% des cas, essentiellement chez les hommes. L'atteinte peut être parenchymateuse ou vasculaire, dans ce cas il s'agit de thrombophlébite cérébrale. Le tronc cérébral est le siège principal des lésions, mais il peut en exister également au niveau capsulo-thalamique. Les méningites sont décrites et peuvent être lymphocytaire ou panachée.

Enfin, les atteintes cardio-vasculaires sont les plus graves. Les lésions veineuses sont présentes dans 15 à 40% des cas, et artérielles dans 8 à 18% des cas ; et à nouveau, les hommes sont plus fréquemment touchés. Le système veineux est surtout touché aux membres inférieurs, mais la veine cave, les veines sus-hépatiques ou encore les veines cérébrales peuvent aussi être atteintes. La présence d'une thrombose veineuse superficielle est un facteur de risque d'évènement vasculaire grave. Sur le plan artériel, il s'agit d'anévrysmes aortique ou pulmonaire, mais également de lésions de sténose, d'occlusion ou d'ulcère artériel. A noter que les anévrysmes sont souvent multiples. Les atteintes cardiaques sont variées : péricardite, valvulopathie, myocardite ou encore infarctus.

3. Traitement

La stratégie thérapeutique dépend de la classification pronostique de la maladie. Une atteinte cutanéo-articulaire définit une MB peu sévère, tandis que l'atteinte oculaire ou neurologique engendre un risque fonctionnel et que l'atteinte cardio-vasculaire engendre un risque vital. Les MB peu sévères relèvent ainsi d'un traitement par corticothérapie locale, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou colchicine. L'apremilast, un inhibiteur de la phospodiestérase 4, a récemment prouvé son efficacité sur l'aphtose buccale mais avec un effet suspensif uniquement (42). En cas d'atteinte oculaire sévère, un traitement par anti-TNF ou IFNα (rôle immunomodulateur) associé à une corticothérapie systémique peut être proposé. S'il n'y a pas de baisse d'acuité visuelle et/ou de vascularite rétinienne, un traitement associant azathioprine et corticoïdes peut également être utilisé. Pour les cas d'atteinte vasculaire grave, l'azathioprine ou le cyclophosphamide associé à une corticothérapie sont utilisés. Il n'y a pas de recommandations claires concernant les

traitements anticoagulants bien qu'ils soient souvent ajoutés en pratique. Enfin, en cas de symptômes neurologiques, l'azathioprine ou les anti-TNF doivent être débutés.

4. SMD et maladie de Behçet

a) Maladies auto-immunes et risque de cancer

Les patients souffrant de maladies auto-immunes ont un risque de cancer qui est supérieur à celui de la population générale. Cela a notamment été démontré dans les rhumatismes inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde par exemple, mais également dans le syndrome de Goujerot-Sjögren primaire (43). Le principal cancer retrouvé est le lymphome. Deux phénomènes peuvent expliquer cette association : il existe d'une part une réaction immunitaire dérégulée et excessive qui engendre une inflammation chronique faisant le lit de la transformation maligne cellulaire et donc la cancérogénèse. Par ailleurs, la dérégulation immunitaire peut compromettre la surveillance immune contre le cancer. D'autre part, les traitements immunomodulateurs utilisés dans les maladies auto-immunes sont connus pour augmenter le risque de cancer hématologique, notamment l'azathioprine ou encore le cyclophosphamide. Ainsi, les maladies auto-immunes et les cancers hématologiques partagent la même susceptibilité génétique et les mêmes facteurs déclenchant environnementaux. Dans cette optique, certains auteurs suggèrent de surveiller régulièrement les patients atteints de maladie auto-immune afin de diagnostiquer précocement la survenue d'un syndrome myélodysplasique. Une étude a ainsi évalué les patients suivis pour une maladie auto-immune et présentant des cytopénies inexpliquées (44). Les diagnostics posés étaient les suivants : syndromes myélodysplasiques, lympho-prolifération, myélo-prolifération et toxicité médullaire des traitements.

b) Maladie de Behçet et cancer

De la même manière, la maladie de Behçet peut être associée sporadiquement à une pathologie néoplasique. La prévalence de cette association est de 1.8 à 6.3% selon les séries. Ces cancers peuvent être solides ou hématologiques.

(i) Cancers solides

Les données sont controversées. Le parallèle a été fait avec la maladie de Crohn où le risque de cancer digestif est augmenté, notamment en raison de l'inflammation chronique. Dans une étude chinoise, les cancers colorectaux se sont avérés être les plus fréquents chez les patients avec une maladie de Behçet, essentiellement dans les formes intestinales (45). En

revanche, dans une étude coréenne, il n'y avait pas de sur-risque de cancer colique chez les Behçet à forme digestive (46). Cependant, il existe un haut risque de cancers hématologiques, notamment les leucémies aiguës ou les syndromes myélodysplasiques.

(ii) Cancers hématologiques

Généralités

Des études coréenne et taïwannaise ont montré que les syndromes myélodysplasiques étaient plus fréquents chez les patients avec une maladie de Behçet, ce qui n'était pas le cas pour les autres cancers hématologiques (47). La notion de temporalité est importante à garder en tête. En effet, le plus souvent, la maladie de Behçet et le syndrome myélodysplasique sont diagnostiqués en même temps. Parfois, la maladie de Behçet peut venir compliquer un SMD, et dans ce cas, celle-ci peut être considérée comme une atteinte paranéoplasique. Enfin, la maladie de Behçet peut parfois précéder le SMD. Comme expliqué précédemment, l'effet médullaire toxique des cytokines pro-inflammatoires sécrétées en excès ou encore les effets secondaires des traitements de la maladie de Behçet (colchicine, cyclophosphamide, ciclosporine ou chlorambucil) peuvent expliquer ce phénomène.

Dans la littérature, asiatique essentiellement, sont décrits plusieurs cas de SMD avec trisomie 8 associés à des manifestations dysimmunitaires ressemblant à une maladie de Behçet, étiquetés pseudo-Behçet. C'est sur cette maladie que s'est concentré notre travail.

Support physiopathologique identique

Il semble exister un mécanisme physiopathologique commun entre le SMD et la maladie de Behçet. Dans les deux maladies, il existe une inflammation anormale, avec notamment des taux élevés de TNFα. Le TNFα est une cytokine impliquée à la fois dans les mécanismes d'inflammation et d'apoptose. Elle joue un rôle clé dans la maladie de Behçet, en effet des polymorphismes du promoteur de TNFα ont été retrouvés comme statistiquement associés à la maladie de Behçet (48). Le TNFα joue également un rôle dans les SMD : il active la voie Fas, qui va ainsi déclencher l'apoptose ; et par ailleurs le TNFα en lui-même inhibe l'hématopoïèse normale et induit ainsi également de l'apoptose (49,50). Cependant les données actuelles restent limitées et ne permettent pas tirer de solides conclusions. Il existe également un rôle pathologique des polynucléaires neutrophiles dans les deux maladies. Enfin, il existe des taux élevés des cytokines pro-inflammatoires autant dans la maladie de Behçet que dans les SMD. En cas de trisomie 8, il a également été démontré qu'il existait une

sur-régulation des gènes de la réponse immune et inflammatoire mais une sous-régulation des gènes inhibant l'apoptose, comparativement à la monosomie 7. Il existe également des anomalies morphologiques au niveau médullaire chez les patients atteints de maladie de Behçet. En effet, une dysplasie cellulaire a été mise en évidence et ne pouvant pas être différenciée de celle observée dans les SMD. Il existe cependant des différences au niveau des conséquences avec une pancytopénie dans les SMD mais pas dans la maladie de Behçet, traduisant ainsi la différence en terme de sévérité de l'apoptose. Le taux d'apoptose est plus élevé dans la moelle des patients Behçet par rapport aux témoins, mais il reste tout de même moins élevé que dans les SMD (51).

(iii) Traitement commun potentiel

En raison de l'implication du TNFα dans les deux maladies, il semble naturellement intéressant de proposer un traitement par anti-TNFα. En effet, malgré l'utilisation de plusieurs agents thérapeutiques, comme la colchicine, le 5-ASA, les corticoïdes ou autres drogues immuno-modulatrices, près de 30% des pseudo-Behçet avec SMD et trisomie 8 ne répondent pas au traitement conventionnel. Il n'y a pas de recommandations claires sur ce sujet, rendant la prise en charge des patients difficile. De nombreux rapports de cas ont montré l'efficacité des anti-TNFα dans les maladies de Behçet avec atteinte digestive. Une étude a notamment rapporté 10 cas de patients avec un Behçet intestinal, dont un cas de pseudo-Behçet avec SMD et trisomie 8, traités par infliximab (3 mg/kg à 0, 2, 6 semaine puis toutes les 8 semaines) associé au methotrexate (52). Tous les patients ont répondu favorablement concernant la maladie de Behçet sur le plan clinique, biologique et scannographique si disponible, autant à court terme qu'à long terme (jusqu'à 24 mois de suivi), et sans effet secondaire notable. Le traitement prolongé et l'association au méthotrexate semblent nécessaires pour maintenir les patients en rémission. Kimura *et al* ont également rapporté un cas traité par adalimumab, efficace pour le traitement de l'atteinte digestive et de l'anémie du SMD (53). A l'inverse, deux cas de pseudo-Behçet avec SMD et trisomie 8 rapportés par Toyonaga *et al* n'ont pas répondu au traitement par infliximab seul (54). Chen *et al* ont rapporté un autre cas n'ayant pas répondu au traitement par infliximab et avec une complication infectieuse sévère (55). Enfin, Mekinian *et al* ont étudié l'effet des biothérapies en général dans les MDI associées au SMD et n'ont obtenu que 44% de réponses complète ou partielle à ces traitements, sauf pour le rituximab dans le sous-type particulier de MDI que sont les vascularites (56). Au vu des résultats très variés

décrits dans la littérature, il est fort probable que d'autres facteurs soient impliqués dans la pathogénèse compliquée de ces deux maladies.

L'effet de l'allogreffe a également été évalué pour un traitement combiné des deux maladies. Les données de la littérature restent rares mais les résultats sont encourageants avec l'obtention de rémission complète après allogreffe de cellules souches issues de sang de cordon avec traitement myéloablatif (57–60). Les limites principales de ce traitement sont sa grande morbidité et mortalité.

Enfin, l'azacytidine semble être le traitement le plus prometteur. Comme décrit précédemment, l'azacytidine est le premier agent hypométhylant ayant montré son efficacité dans le traitement des SMD chez les patients inéligibles à l'allogreffe (16). Tanaka *et al* ont rapporté le cas d'un patient avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8, traité initialement par corticoïdes, colchicine, ciclosporine A, et même infliximab, ce dernier ayant permis une amélioration transitoire mais s'étant compliqué de sepsis sévère. Après introduction d'azacytidine, le patient s'est amélioré sur le plan digestif et est devenu indépendant des transfusions sanguines. D'autres rares cas ont montré le même résultat (61). Une étude française (62) a également évalué l'effet de l'azacytidine de manière générale dans les MDI associées aux SMD et celle-ci permettait l'obtention d'une réponse complète ou partielle sur le plan immunologique dans 86% (19/22) des cas, généralement après 3 cycles de traitement. De plus, le traitement hématologique permettait une baisse voire un arrêt de la corticothérapie et/ou d'autres traitements immunosuppresseurs dans 73% (16/22) des cas. Une réponse hématologique était observée dans 55% des patients. L'effet de l'azacytidine peut s'expliquer par deux facteurs. En cas de trisomie 8, certains gènes contrôlant la réponse immune et inflammatoire sont sur-exprimés (28) ; et l'azacytidine peut ainsi supprimer la sur expression de ces gènes et donc, réguler les manifestations de pseudo-Behçet. Enfin, l'azacytidine peut également avoir un rôle immuno-modulateur *via* l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et de leur sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (63,64). Elle peut également expandre les populations de lymphocytes T régulateurs (CD4+, CD25+ et FOXP3+), qui sont généralement moins nombreux et moins fonctionnels dans de nombreuses maladies auto-immunes (65).

5. Autres associations décrites

Les trisomies 8 constitutionnelles sont présentes dans environ 0.7% des fausses couches spontanées. Seule la trisomie 8 en mosaïque est compatible avec la survie, elle est

également dénommée syndrome de Warkany. Elle se caractérise par une dysmorphie faciale, un déficit intellectuel modéré et des anomalies articulaires, urinaires, cardiaques et squelettiques variables (66). Il existe également une association bien connue entre les trisomies 8 constitutionnelles et les cancers hématologiques, en particulier les SMD (67). Environ 5% des patients avec une trisomie 8 constitutionnelle vont développer un cancer (68). Les trisomies 8 constitutionnelles peuvent également être associées à des maladies de Behçet, souvent incomplètes, comme rapporté dans la littérature (69–72). Ces données suggèrent que ce ne sont pas que les patients avec une trisomie 8 au niveau médullaire (dans le cadre d'un SMD par exemple), mais également les patients avec une trisomie 8 constitutionnelle qui sont à risque de développer des symptômes se rapprochant du spectre de la maladie de Behçet, même en l'absence d'anomalie médullaire associée.

Il existe également des cas de SMD avec symptômes de type pseudo-Behçet sans trisomie 8 associée (73,74). Sur le plan de la prévalence, dans une étude japonaise rapportant 36 patients avec pseudo-Behçet et SMD entre 1998 et 2005, 23 (63.9%) des patients avaient des ulcères digestifs et 28 (77.8%) avaient une trisomie 8 associée. Un peu moins d'un quart n'avait donc pas de trisomie 8 (75).

Enfin, sont également décrits des cas de SMD avec trisomie 8 et MDI associées qui ne sont pas des pseudo-Behçet. Dans la littérature sont notamment décrits des cas de syndrome de Sweet, fièvre périodique ou encore érythème noueux (76,77).

D. Maladies auto-inflammatoires

1. Définition et classification

Les maladies auto-inflammatoires sont secondaires à un désordre de l'immunité innée. Elles se définissent par des anomalies cliniques et biologiques de l'inflammation. De multiples maladies auto-inflammatoires monogéniques ont été découvertes grâce aux progrès en génétique. Le sous-groupe le mieux connu et décrit inclut quatre maladies dépendantes de l'interleukine 1 (IL-1) : fièvre méditerranéenne familiale (FMF) qui est la plus fréquente, les cryopyrinopathies reliées à des mutations de l'inflammasome NLRP3 (maladies auto-inflammatoires associées à NLRP3), le déficit en mévalonate kinase (MKD) et le TRAPS syndrome (Tumor Necrosis Factor type 1A Receptor-Associated Periodic fever Syndrome).
Quand un agent pathogène est détecté, le système immunitaire inné se déclenche et entraine la production de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines chargées de recruter les cellules immunitaires localement et de coordonner la réponse immunitaire. Ces

mécanismes doivent être régulés afin de ne pas engendrer de réponse exagérée voire toxique. Les maladies auto-inflammatoires sont causées par des anomalies de ces réactions, concernant soit leur initiation soit leur régulation.

L'inflammasome est un ensemble de protéines permettant le recrutement de la caspase 1 qui va cliver la pro-IL-1β et la pro-IL-18 en IL-1 et en IL-18, qui sont des cytokines pro-inflammatoires. Les inflammasomopathies sont donc liées à des mutations dans le complexe de l'inflammasome : pyrine pour la FMF ou NLRP3 dans le CAPS.

L'ubiquitination est un processus permettant de marquer les protéines à éliminer, afin qu'elles soient détruites par le protéasome. Des dérégulations de cette voie de signalisation peuvent également être à l'origine de maladies auto-inflammatoires.

Dans les déficits en adénosine déaminase 2 (ADA2), il existe un déséquilibre entre macrophages pro- et anti-inflammatoires en faveur des pro-inflammatoires, entraînant une inflammation des vaisseaux et la libération de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF.

Enfin, dans les interféronopathies, certaines mutations dans la voie de signalisation des interférons de type 1 ont pour conséquence une activation et une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

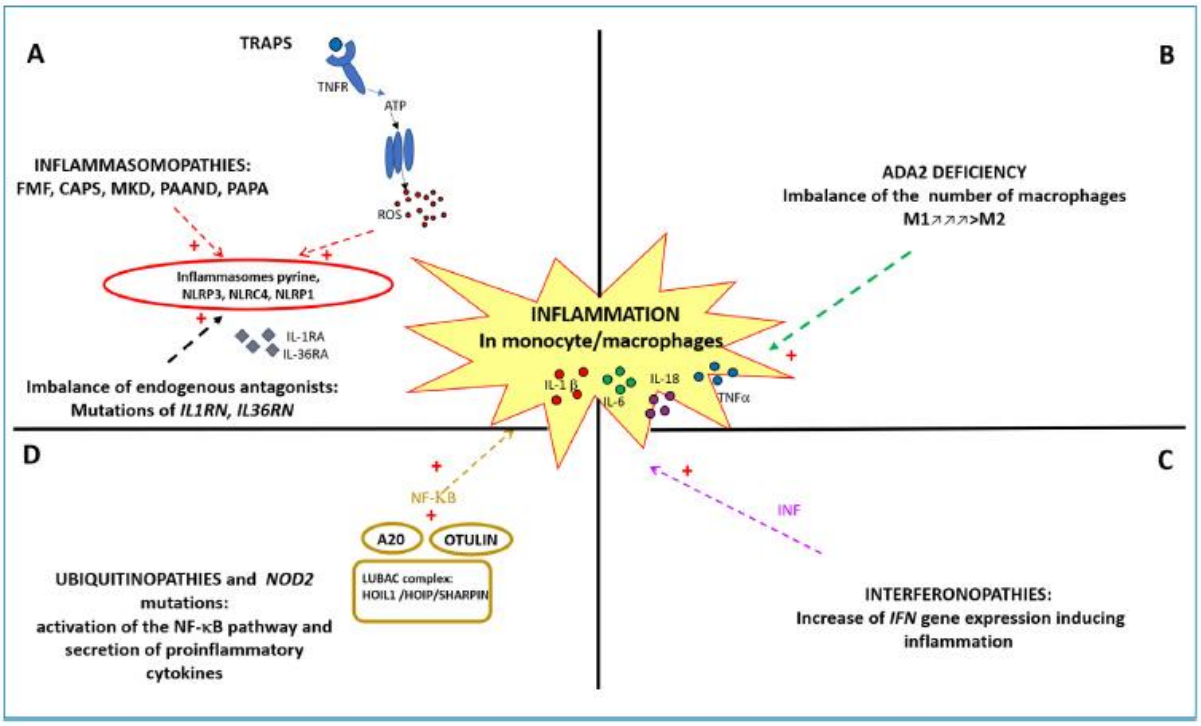

Figure 12 : Physiopathologie des maladies auto-inflammatoires (Autoinflammatory diseases : State of the art, Georgin-Lavialle et al, Presse Med, 2019)

2. L'haplo-insuffisance HA20

Il existe une maladie de description récente qui mérite notre attention car elle ressemble à la maladie type pseudo-Behçet : l'haplo-insuffisance HA20. Il s'agit de mutations dans le gène TNFAIP3 codant pour la protéine A20 qui régule négativement le complexe NFκB. Zhou *et al* (78) ont décrit des familles de patients atteints, avec une transmission autosomique dominante. La maladie a un début précoce et ressemble à la maladie de Behçet en raison de la présence d'une aphtose bipolaire et d'une inflammation oculaire. Il existe également des accès de fièvre associée à des signes biologiques d'inflammation, ce qui est inhabituel dans la maladie de Behçet, qui est par ailleurs rare dans la population asiatique. Pour l'heure, 51 cas ont été rapportés dans la littérature, essentiellement des femmes (60%) et d'origine japonaise (60%). L'aphtose orale est présente dans 88% des cas, l'aphtose génitale dans 68% des cas et il existe également des symptômes digestifs fréquents. Les lésions cutanées et articulaires sont plus rares (45% et 33% respectivement). Concernant le traitement, par analogie avec la maladie de Behçet, ont été testés la colchicine ou une combinaison entre corticoïdes et autres immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, thalidomide, cyclophosphamide). La corticothérapie est efficace mais avec de hauts niveaux de cortico-dépendance. Les biothérapies (anti-TNF, anti-IL1 et anti-IL6) ont également été testées à visée d'épargne cortisonique.

II. Connaissances actuelles

A. SMD-T8 et pseudo-Behçet

Nous avons effectué une revue de la littérature sur PubMed, Web of Science et librairie Cochrane pour collecter les articles anglais ou français publiés jusqu'en janvier 2018 en utilisant les mots clés « syndromes myélodysplasiques », « trisomie 8 », « LMMC » et « maladie de Behçet ». Tous les articles avec données suffisantes ont ainsi été inclus. Parmi les 36 cas disponibles, 28 ont été finalement inclus. L'essentiel des données de la littérature repose sur des rapports de cas d'origine asiatique (53–55,61,75,79–91), sauf deux cas d'origine non asiatique (72,92). L'âge médian des patients était de 50 ans [30 – 68] et 18/28 étaient des femmes (64%).

Les diagnostics de SMD étaient les suivants : dysplasie uni-lignée 14/28 (50%), dysplasie multi-lignée 4/28 (14%), SMD avec excès de blastes de type 1 4/28 (14%), leucémie myélo-monocytaire chronique 3/28 (11%), SMD avec sidéroblastes en couronne, SMD inclassable et

SMD indéterminé 1/28 chacun (4%). Le taux médian d'hémoglobine était de 9 g/L [6.6 – 11], de plaquettes était de 100 G/L [32 – 192], de polynucléaires neutrophiles était de 1200/mm^3 [500 – 4399] et de monocytes de 426/mm^3 [170 – 1026]. Six patients (29%) avaient une seule lignée dysplasique, six (29%) avaient deux lignées dysplasiques et neuf (43%) avaient trois lignées dysplasiques. Le score cytogénétique était classé en 2 dans 22 cas (85%) et en 4 dans 4 cas restants (15%). Sept patients sur 21 données disponibles ont été traités pour leur maladie hématologique : deux par azacitidine (29%), deux par allogreffe (29%), un par hydroxycarbamide (14%), un par metelonone (14%) et un par ciclosporine (14%). Deux patients ont obtenu une réponse complète, un patient une réponse partielle et trois patients n'ont pas répondu.

Concernant les manifestations de type Behçet, elles étaient variées, mais dominées par l'atteinte digestive. Sur les 28 cas, une atteinte digestive était retrouvée dans 23 cas (82%). La sévérité était variable allant de troubles du transit isolés à une hémorragie digestive haute ou basse. Tous les patients avec symptômes digestifs avaient des anomalies endoscopiques. La distribution anatomique des lésions était la suivante : atteinte oesophagienne dans un cas, gastrique dans trois cas, pas d'atteinte duodénale ou jéjunale, atteinte iléale dans 21 cas, caecale dans 17 cas, colique dans 9 cas, sigmoïdale/rectale dans 5 cas et anale dans un cas. Sur le plan macroscopique ou microscopique, des lésions de vascularite ont été observées dans deux cas, d'ulcération dans 22 cas, d'inflammation dans 14 cas, de saignement dans 5 cas, de nécrose dans 2 cas, de perforation dans 2 cas, de fistule dans 2 cas, sans aucune sténose ni abcès. L'aphtose orale était présente dans 26 cas disponibles (100%) et l'aphtose génitale dans 18 cas sur 22 disponibles (82%). Les signes cutanés étaient notifiés dans 12/20 cas (60%), avec des lésions d'érythème noueux dans 6/18 cas (33%) et de pseudofolliculite dans 7/17 cas (41%). Le test de patergie était positif dans 9/14 cas (64%). Un seul patient avait une atteinte oculaire à type d'uvéite (5%), et aucun patient n'avait d'atteinte neurologique, centrale ou périphérique. Une thrombose veineuse profonde était retrouvée chez 3 patients. Un tiers de patients, pour lesquels la recherche a été effectuée, était HLA-B51 positif.

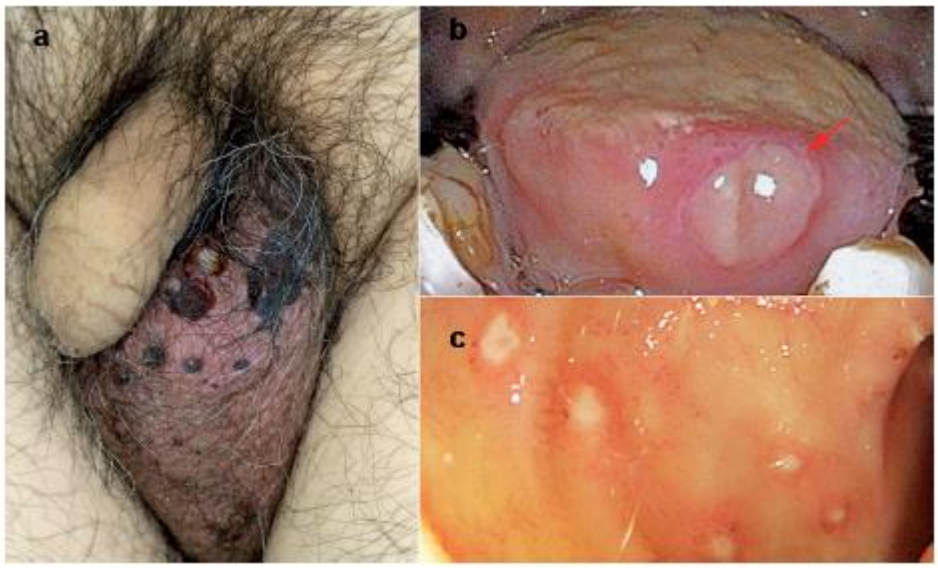

Figure 13 : Ulcérations génitale, linguale et colique dans le cadre d'un pseudo-Behçet (Kogushi et al, Acta Derm Venereol 2014)

Vingt-cinq sur vingt-six patients disponibles (96%) ont été traités en première ligne pour la maladie de Behçet associée, dont 17/25 (68%) par corticoïdes. Un seul patient a été traité d'emblée par anti-TNFα, associé à la ciclosporine. Les autres traitements étaient les suivants : ciclosporine dans 4 cas (16%), thalidomide dans 2 cas (8%), colchicine dans 6 cas (24%), salazopyrine dans 5 cas (20%) et AINS dans un cas (4%). Cinq patients (20%) ont été traités par chirurgie digestive, très souvent une résection iléale ou iléo-caecale. Sept patients (28%) ont obtenu une rémission totale, cinq (20%) une rémission partielle et six (24%) n'ont pas répondu. Douze patients (55%) ont été traités par une deuxième ligne de traitement, en raison d'une corticodépendance (2 ; 17%), maladie réfractaire (6 ; 50%) ou d'une rechute (4, 34%). Les traitements utilisés étaient : azathioprine (2, 17%), anti-TNFα (4, 34%), ciclosporine (1, 9%), tacrolimus (1, 9%) et salazopyrine (3, 25%), plus ou moins associé à des corticoïdes dans 8 cas (67%). Trois sur 9 patients (33%) ont obtenu une rémission totale, deux (22%) une rémission partielle et quatre (44%) n'ont pas répondu. Deux patients ont finalement dû être traités par chirurgie digestive en raison d'une absence de contrôle de la maladie.

B. SMD-T8 et autres manifestations dysimmunitaires

D'autres manifestations dysimmunitaires associées aux SMD avec trisomie 8 peuvent exister mais sont nettement moins rapportées dans la littérature. Ainsi, Fujiwara *et al* (93) ont rapporté le cas d'une patiente ayant développé un *pyoderma gangrenosum*, satellite de son affection hématologique. Après échec d'une corticothérapie importante, elle s'était améliorée après introduction d'étoposide. Haga *et al* ont rapporté un cas similaire (94), et

Hattori *et al* un cas de syndrome de Sweet (76). Nishida *et al* ont rapporté trois cas de protéinose alvéolaire pulmonaire, associée à un SMD avec trisomie 8 (95). Les deux cas rapportés par Fujimura *et al* concernent des patients ayant développé un érythème noueux et une fièvre périodique, dont un était associé à une aphtose orale (74). L'érythème noueux pouvant être une manifestation du spectre du Behçet, les auteurs ont ainsi considéré qu'il s'agissait de pseudo-Behçet associé aux SMD avec trisomie 8, au vu des données de la littérature.

C. Problématiques

Ainsi, au vu des données actuelles de la littérature, il semble que :

- Les SMD et la maladie de Behçet partagent des explications physiopathologiques communes ;
- Les SMD avec trisomie 8 sont fréquemment associés à des manifestations dysimmunitaires ressemblant à une maladie de Behçet, mais essentiellement caractérisées par une atteinte ulcérante digestive sévère, le tout reposant sur des données asiatiques dans l'écrasante majorité ;
- Certains SMD avec trisomie 8 peuvent s'associer à d'autres manifestations dysimmunitaires, mais celles-ci restent très peu décrites ;
- Enfin, ces manifestations sont dites « maladie de Behçet », mais aucune comparaison avec des maladies de Behçet idiopathiques ou d'autres maladies ulcérantes digestives comme la maladie de Crohn n'a été réalisée jusqu'alors.

Dans ce contexte, notre travail avait pour objectifs :

(1) L'analyse d'une cohorte de patients avec SMD et trisomie 8 et manifestations dysimmunitaires associées, de tout type ; en la comparant à une cohorte de patients avec SMD et trisomie 8 sans phénomène inflammatoire ou auto-immun associé ;
(2) La comparaison de cette entité nosologique particulière à des maladies de Behçet idiopathiques et à des maladies de Crohn, étant donné leur similarité sur le plan sémiologique digestif ;
(3) L'évaluation de pistes physiopathologiques potentielles.

III. Résultats

A. Description d'autres MDI associées (article 1)

1. Introduction

Dans cette étude française issue du réseau national pour les manifestations dysimmunitaires associées aux syndromes myélodysplasiques (MINHEMON), nous rapportons 21 cas de SMD avec trisomie 8 isolée ou combinée associés à des manifestations dysimmunitaires. Nous décrivons ainsi leur évolution, l'efficacité des thérapeutiques instaurées et l'impact des MDI sur la survie globale et la progression en leucémie aiguë, en comparaison avec des cas de SMD sans MDI associées.

2. Patients et méthodes

Sélection des patients et collection des données

Les données sur les patients avec SMD, SMD/SMP, trisomie 8 et MDI associées ont été collectées entre 2003 et 2017 à partir des fichiers issus du réseau MINHEMON, Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). Les critères d'inclusion étaient les suivants (1) SMD ou SMD/SMP (classification OMS 2016) ; (2) présence d'une trisomie 8 isolée ou associée à d'autres aberrations chromosomiques sur le caryotype médullaire ; (3) symptômes inflammatoires ou auto-immuns systémiques et (4) délai entre le SMD et les manifestations dysimmuntaires inférieur à 5 ans. Les SMD secondaires à des traitements immunosuppresseurs ou les manifestations dysimmunitaires secondaires d'origine infectieuse, médicamenteuse ou néoplasique faisaient partie des critères d'exclusion. Le pronostic hématologique a été évalué par le score IPSS et IPSS-R. La réponse au traitement hématologique était déterminée selon les critères du groupe de travail international (IWG). Le diagnostic des MDI était établi en utilisant les critères usuels internationaux de diagnostic et de classification (critères du Collège américain de rhumatologie pour le lupus érythémateux disséminé, classification de Chapel Hill pour les vascularites, critères internationaux de la maladie de Behçet). La maladie dysimmunitaire était considérée incomplète ou inclassée en l'absence du nombre de critères suffisants pour définir la maladie. Pour la maladie de Behçet, au moins 4 points étaient nécessaires, comme le requiert la classification en vigueur. Le pseudo-Behçet était défini par la présence d'au moins 3 points et/ou en cas d'association entre l'atteinte digestive gastro-

intestinale et une aphtose orale et/ou génitale, et/ou un phénomène thrombotique en l'absence d'autre maladie auto-immune rigoureusement établie.

Les paramètres cliniques suivants ont été recueillis au moment du diagnostic et à intervalles réguliers pendant le suivi : symptômes constitutionnels, signes cutanés, arthralgies/arthrites, symptômes ophtalmologiques, gastro-intestinaux, neurologiques central ou périphérique et thrombose veineuse ou artérielle. Sur le plan paraclinique, la numération formule sanguine, le taux de C-réactive protéine (CRP) et de créatinine, les sérologies VHB, VHC et VIH, la positivité et le taux d'ANCA, de facteurs anti-nucléaires, de facteurs anti-nucléaires solubles, de la cryoglobulinémie et le système du complément ont été évalués. La réponse de la maladie dysimmunitaire était considérée complète en cas de disparition des signes cliniques, normalisation du syndrome inflammatoire et des anomalies immunologiques (si applicable) et partielle en cas d'amélioration d'au moins 50% des signes cliniques et biologiques.

Le groupe contrôle était issu du registre du GFM et était constitué de 103 patients avec un SMD ou un SMD/SMP avec trisomie 8 sans aucune manifestation inflammatoire ou auto-immune. Tous les dossiers ont été revus par un médecin senior spécialiste en médecine interne.

Analyses statistiques

Les données sont exprimées en médiane (interquartile (IQ) : 25e et 75e percentile) pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentages pour les variables qualitatives. Les variables continues ont été comparées par le test de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis quand il y avait plus de 2 groupes. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives. La survie globale et la survie sans progression en leucémie aiguë myéloïde estimées par des courbes de Kaplan-Meier ont été comparées pour les patients avec et sans MDI et avec et sans traitement hématologique grâce au test du log-rank. Toutes les analyses étaient bilatérales et un p inférieur à 0.05 était considéré comme statistiquement significatif. Les analyses de survie ont été réalisées avec le logiciel R v3.4.3 pour Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les autres analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism v7.00 pour Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA USA).

3. Résultats

Nous avons inclus 21 patients avec un SMD, une trisomie 8 et des MDI associées ; et 103 patients avec un SMD et trisomie 8 sans MDI (Table 1, annexe 1). Les MDI étaient les

suivantes : maladie de Behçet et/ou pseudo-Behçet (n = 11, 52%), rhumatisme inflammatoire (n = 4, 19%), syndrome de Goujerot-Sjögren, anémie hémolytique auto-immune, abcès aseptique, périartérite noueuse, syndrome de Sweet et vascularite inclassée dans un cas chacun. Parmi les 11 patients avec maladie de Behçet ou pseudo-Behçet, seuls deux (18%) remplissaient l'ensemble des critères usuels pour définir la maladie, alors que tous les patients atteints d'autres MDI remplissaient les critères usuels correspondant à leur maladie. Parmi ces 11 patients, 10 (90%) avaient une aphtose orale, 4 avaient (30%) une aphtose génitale, 4 (30%) présentaient des lésions cutanées caractéristiques et un (10%) avait une thrombose veineuse. Aucun patient ne souffrait d'atteinte ophtalmologique. L'atteinte gastro-intestinale était notée dans 7 cas sur 11 (64%).

Les principaux symptômes cliniques des 21 patients étaient les symptômes constitutionnels (n = 12, 63%), l'atteinte articulaire (n = 12, 60%), les symptômes gastro-intestinaux (n = 11, 52%) et les signes cutanés (n = 7, 37%). Le taux médian de CRP au diagnostic était de 36 mg/L (8 – 97). Le délai médian entre le diagnostic du SMD et des MDI était de un mois (0 – 10). Les symptômes dysimmunitaires apparaissaient en même temps que le SMD pour 9 patients (47%), avant le SMD pour 6 patients (32%) et après le SMD pour 4 patients (21%). Les sous-types de SMD étaient majoritairement le SMD avec excès de blastes de type 1 (n = 6, 28%) et le SMD avec dysplasie multi-lignées (n = 4, 19%), avec 2 cas de leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) de type 1. Les MDI de ces deux cas de LMMC étaient des maladies de Behçet.

La trisomie 8 était isolée pour 8 patients (38%) et associée à d'autres anomalies caryotypiques pour les autres patients (essentiellement une délétion 5q ou 20q). Après comparaison avec les patients avec trisomie 8 associée à d'autres anomalies, ceux avec trisomie 8 isolée avaient la même distribution des sous-types de SMD, le même IPSS et IPSS-R, le même nombre d'évolution en leucémie aiguë myéloïde et de décès. Cependant, la répartition des MDI était différente : tous les patients atteints de maladie de Behçet ou pseudo-Behçet avaient une trisomie 8 combinée à d'autres anomalies. Il n'existait pas cette différence cayotypique pour les autres MDI. Les réponses complète et partielle au traitement immunologique étaient similaires quel que soit le statut de la trisomie 8, isolée ou combinée.

Les patients avec MDI étaient plus jeunes que sans MDI (p = 0.003) et plus fréquemment non caucasiens (tous étaient originaires d'Afrique du Nord) (p = 0.004). Les deux groupes avaient

des caractéristiques démographiques, un score IPSS et IPSS-R, une distribution des sous-types de MSD et une blastose médullaire similaire (Table 1, annexe 1). Le caryotype était plus fréquemment classé dans le groupe de score intermédiaire sans MDI associées et de score pauvre en cas de MDI associées (Table 1, annexe 1). Le suivi était de 21 mois (8.5 – 43.5) avec MDI et de 20.5 mois (8 – 36) sans MDI. La fréquence de leucémie aiguë myéloïde et de décès était similaire.

Au total, 17 patients (81%) ont reçu une première ligne thérapeutique pour les MDI, qui consistait en une corticothérapie pour 15/17 (88%), associée à d'autres drogues dans 6/15 (40%) des cas : méthotrexate, hydroxychloroquine, colchicine, tocilizumab, azathioprine et thalidomide (n = 1 chacun, 6%) (Figure 1, annexe 1). Une réponse complète a été obtenue pour 6 (35%) patients et partielle pour 8 (47%) patients. Une deuxième ligne thérapeutique a été nécessaire pour 8/21 (38%) des patients, en raison d'une cortico-dépendance (n = 6) ou d'une rechute (n = 2), et consistait essentiellement en des biothérapies (tocilizumab, anakinra ou infliximab). Au total, 5 patients sur 8 ont obtenu une réponse complète ou partielle à la deuxième ligne thérapeutique. Une troisième ligne a été utilisée chez 5/20 patients pour cortico-dépendance (n = 4) ou inefficacité (n = 1).

Au cours du suivi de 21 mois (8.5 – 43.5), la fréquence des symptômes cliniques tendait à diminuer et le taux de CRP restait stable (p = 0.8, ANOVA) (Table 2, annexe 1). La dose de stéroïdes a baissé de 32 mg/jour (20 – 52) au diagnostic à 2.5 mg/jour (0 – 9.25) à la dernière visite (p = 0.02), mais 4/14 (29%) des patients étaient toujours cortico-dépendants aux dernières nouvelles. La rémission des MDI n'était pas associée à une stabilité du SMD pendant le suivi. Au dernier suivi, 37.5% des patients en rémission sur le plan de la MDI étaient en progression sur le SMD, tandis que 50% des patients non en rémission sur le plan immunologique étaient en progression sur le SMD.

Une première ligne de traitement hématologique spécifique a été initié pour 16/21 patients (76%) et consistait en l'azacytidine (n = 10, 63%), la ciclosporine (n = 2, 13%) et lenalidomide, cytarabine ou hydroxyurée (n = 1, chacun). Parmi eux, le traitement a été débuté pour une indication hématologique en raison d'un SMD de haut risque (IPSS-R > 3) dans 13/16 cas (81%) avec de l'azacytidine dans 7 (44%) cas. Pour 3 patients sur 16 (19%) le traitement hématologique a été instauré pour une atteinte dysimmunitaire réfractaire ou dépendante aux corticoïdes (IPSS-R ≤ 3). Nous avons observé une réponse complète à la première ligne thérapeutique chez 3 patients sur 11 et partielle chez 4 patients sur 11. Cinq patients sur 21

(24%) ont nécessité un traitement de seconde ligne, tous en raison d'une progression du SMD : azacytidine (n = 3, 60%) et lenalidomide (n = 1). Une réponse complète ou partielle a été obtenue chez 3 patients sur 5.

Parmi les 13 patients traités par azacytidine (en première ou deuxième ligne thérapeutique), dix (77%) ont été traités pour le SMD (IPSS-R > 3) et 3 (23%) pour des MDI réfractaires ou cortico-dépendantes malgré un SMD considéré à faible risque et donc sans indication de traitement à visée hématologique. Parmi ces 13 patients, 7 sous corticoïdes seuls et 3 sans aucun traitement immunologique ont pu être évalués sur le plan de la réponse des MDI au traitement par azacytidine : 2/10 étaient en rémission partielle à 3 et 12 mois après le début du traitement respectivement, et 5/10 étaient en rémission complète à 6 mois (pour 2), 9, 10 et 12 mois du début respectivement. Le traitement par azacytidine permettait un effet d'épargne cortisonique dans 40% des cas, après 6 à 12 mois de traitement.

Parmi les 11 patients avec une maladie de Behçet ou un pseudo-Behçet, 3 (27%) ont reçu des stéroïdes seuls comparés à 1/10 (10%) des patients avec d'autres MDI. D'autres immunosuppresseurs ont été associés aux stéroïdes dans 4/11 (36%) patients avec Behçet contrairement à 5/10 (50%) des patients avec d'autres MDI. Une réponse immunologique complète a été atteinte pour 6/11 (55%), partielle pour 3/11 (27%) patients avec Behçet et 2/10 (20%) et 5/10 (50%) des patients avec autres MDI. Un patient avec une atteinte gastro-intestinale sévère du Behçet a nécessité une chirurgie en urgence et a été immédiatement traité par azacytidine, permettant une rémission à la fois des MDI et du SMD après 6 mois de traitement ainsi que l'arrêt de la corticothérapie. Le nombre de décès et de transformation en leucémie aiguë myéloïde était similaire entre les patients Behçet et les autres MDI (7 contre 5 décès et 2 LAM dans chaque groupe).

La survie globale des patients avec SMD était similaire quelle que soit la présence de MDI (27 [9 – 95] versus 42 [21 – 100] mois, log rank test = 0.215) (Figure 2, annexe 1). La survie sans progression en LAM était également similaire entre les deux groupes (log rank test = 0.96) (Figure 3, annexe 1). Comme attendu, en considérant tous les patients avec ou sans MDI, le traitement hématologique par azacytidine a significativement amélioré la survie globale (28 [15 – 66] versus 19 [3 – 58] mois chez les patients traités contre les patients non traités, log rank test = 0.02).

4. Discussion

Dans cette étude, nous avons décrit un large spectre de manifestations dysimmunitaires associées à des SMD avec trisomie 8. Les MDI les plus fréquentes sont la maladie de Behçet ou le pseudo-Behçet (52%), ce qui met en évidence le lien précédemment rapporté dans la littérature, essentiellement asiatique, entre cette anomalie cytogénétique et le phénotype clinique. D'autres MDI ont également été rapportées avec une prédominance de rhumatisme inflammatoire. Une autre caractéristique intéressante est la prédominance de patients d'origine non européenne dans ce sous-groupe. La survie globale et la survie sans progression en LAM sont similaires avec ou sans MDI, mais les patients avec MDI sont significativement plus jeunes. Un effet d'épargne cortisonique a été montré avec le traitement par azacytidine, mais de plus larges études sont nécessaires afin de confirmer cette tendance.

Pour autant que nous le sachions, il s'agit de la première série de cas décrivant des manifestations dysimmunitaires variées associées à des SMD avec trisomie 8, en particulier dans une population non asiatique. Dans notre précédente étude nationale sur les MDI associées à des SMD, parmi 6 patients avec une maladie de Behçet, 3 d'entre eux avaient une trisomie 8. De plus, il s'agissait de la seule anomalie caryotypique associée de manière statistique à un phénotype clinique. Une autre étude a également montré que 13/62 patients avaient une trisomie 8 associée à un phénotype de type Behçet. La relation entre les SMD avec trisomie 8 et la maladie de Behçet a précédemment été largement décrite dans des séries de cas asiatiques. A noter, la maladie de Behçet peut également se développer chez des enfants atteints de trisomie 8 constitutionnelle, qui sont eux même à risque de développer un SMD de manière précoce. Le phénotype Behçet dans ce contexte de SMD-trisomie 8 semble avoir une prévalence élevée d'atteinte gastro-intestinale, avec un taux important de perforation digestive ou de prise en charge chirurgicale. Souvent, les patients ne remplissent pas l'ensemble des critères diagnostiques habituels et dans certains cas, le diagnostic différentiel avec la maladie de Crohn peut être difficile à faire. Dans notre série de cas, aucun patient Behçet n'a de trisomie 8 isolée, alors que des rapports de cas asiatiques ont rapporté des maladies de Behçet avec une trisomie 8 isolée dans 14/21 cas disponibles (67%). Ici, nous avons montré que d'autres MDI peuvent être associées à l'entité SMD-trisomie 8, comme c'est le cas dans les SMD en général, sans distinction caryotypique. Même si le faible nombre de patients rend difficile de tirer des conclusions solides, nous avons montré que des maladies variées comme les rhumatismes inflammatoires, le

syndrome de Sweet ou encore les vascularites, peuvent être décrites dans les SMD avec trisomie 8.

Le traitement des MDI associées aux SMD est souvent un défi en raison des cytopénies liées au SMD sous-jacent et du risque élevé de complications infectieuses. De manière générale, les corticoïdes sont utilisés et permettent l'obtention d'une réponse complète dans seulement 30% des cas. Comme nous l'avons précédemment décrit dans les SMD associés à des MDI, la plupart des patients nécessite une thérapie d'épargne cortisonique en raison d'une maladie non contrôlée. L'utilisation des drogues anti-rhumatismales (DMARDs) étant peu indiquée, les biothérapies sont le plus souvent utilisées. Dans les SMD avec MDI, l'efficacité de ces thérapeutiques semble être moindre que dans les maladies auto-immunes en général, sauf pour le rituximab dans les vascularites cryoglobulinémiques. Malgré une réduction significative des doses de corticoïdes au cours du suivi, plus de la moitié des patients n'a pas pu arrêter la corticothérapie. Le traitement de la maladie hématologique sous-jacente a permis une amélioration des MDI associées, même dans les SMD de bas risque et sans indication thérapeutique hématologique. Comme précédemment rapporté, traiter l'affection hématologique, en particulier par azacytidine, semble être bénéfique pour les MDI, notamment en raison d'un effet d'épargne cortisonique, même si le nombre limité de patients ne permet pas de tirer de solides conclusions.

L'impact des MDI sur la survie globale avec un SMD est controversé. Précédemment, nous n'avons pas retrouvé d'impact des MDI sur la survie globale, le décès ou la progression vers la LAM parmi 123 patients avec SMD et MDI, appariés à 665 patients avec SMD sans MDI. Des données similaires ont été montrées dans une étude prospective de 13 patients avec SMD et MDI et 57 patients contrôles. A l'inverse, une autre étude a mis en évidence une diminution de la survie globale dans 46 cas de SMD avec MDI dans deux sous-groupes spécifiques, les vascularites systémiques et les vascularites cryoglobulinémiques, mais un faible nombre de cas a pu être analysé. Dans notre étude cas-contrôle, nous n'avons pas trouvé de différence de survie globale ou survie sans progression vers une LAM dans ce sous-groupe particulier de SMD avec trisomie 8 et MDI. Ce constat doit être considéré avec précaution car les patients avec MDI étaient significativement plus jeunes et l'âge peut jouer un rôle important quand on parle de survie globale.

Pour conclure, nous avons montré que les SMD avec trisomie 8 peuvent être associés à un large spectre de manifestations dysimmunitaires, essentiellement des maladies de Behçet

ou pseudo-Behçet avec une atteinte gastro-intestinale au premier plan. Le traitement immunologique par corticoïdes dans ce contexte ne semble pas être suffisant, et le bénéfice d'un traitement hématologique spécifique doit être discuté même dans les SMD de bas risque et sans indication thérapeutique habituelle. Des études génétiques pourraient aider à déterminer les mécanismes impliqués dans la physiopathologie des MDI associées à la présence d'une trisomie 8.

B. Comparaison à d'autres maladies ulcérantes digestives (article 2)

1. Introduction

Les symptômes gastro-intestinaux et le devenir des patients avec pseudo-Behçet associé à un syndrome myélodysplasique avec trisomie 8 sont peu décrits. De même, il n'existe pas de comparaison avec les autres maladies ulcérantes digestives, comme la maladie de Crohn. Par conséquent, notre objectif est de décrire cette nouvelle entité de maladie ulcérante digestive associée aux myélodysplasies avec trisomie 8. Nous voulons mettre en lumière ses caractéristiques spécifiques, notamment par rapport à la maladie de Behçet idiopathique et à la maladie inflammatoire intestinale la plus fréquente qui est la maladie de Crohn. Nous rapportons ici 11 nouveaux cas de syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8 et associés à un pseudo-Behçet et nous les comparons à des maladies de Behçet idiopathiques et à des maladies de Crohn. Nous réalisons également une revue de la littérature des cas décrits jusqu'alors. Enfin, nous analysons l'impact de cette manifestation dysimmunitaire particulière sur la survie globale et la transformation en leucémie aigüe.

2. Patients et méthodes

Sélection des patients et recueil des données

Les données sur les patients avec syndromes myélodysplasiques, trisomie 8 et pseudo-Behçet ont été recueillies à partir des fichiers issus du Groupe Français des Myélodysplasies (GFM), de la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI) et du MINHEMON (réseau français de manifestations dysimmunitaires associées à des hémopathies). Pour être inclus, les patients devaient avoir (1) un SMD selon la classification OMS 2016, (2) une trisomie 8 isolée ou combinée sur le caryotype, (3) une maladie de Behçet ou pseudo-Behçet associée et (4) un délai entre les deux diagnostics inférieur à 5 ans. Les critères d'exclusion étaient les SMD secondaires à des traitements immunosuppresseurs, des manifestations dysimmunitaires d'origine infectieuse, iatrogène ou paranéoplasique et une maladie de

Crohn. Le diagnostic de maladie de Behçet reposait sur la présence de minimum 4 points selon les critères internationaux. Le pseudo-Behçet était défini par la présence d'au moins 2 critères, et/ou par la combinaison d'une atteinte gastro-intestinale avec une aphtose orale et/ou génitale, et/ou une thrombose, en l'absence d'autre maladie auto-immune ou inflammatoire et en l'absence de granulome sur les biopsies digestives.

Les données cliniques suivantes ont été collectées au diagnostic, pendant le suivi et lors de la dernière visite : fièvre d'origine non infectieuse, signes cutanés, arthrites, symptômes oculaires et gastro-intestinaux, atteinte neurologique centrale ou périphérique et thrombose veineuse ou artérielle. Sur le plan paraclinique, la numération formule sanguine, les taux de CRP et de créatinine sérique, les sérologies hépatites B, C et VIH, les données immunologiques (ANCA, anticorps antinucléaires, cryoglobulinémie) et le statut HLA B51 ont été évalués. Les anomalies endoscopiques ont été analysées dans les cinq sections anatomiques suivantes : jéjunum, iléon, côlon, rectum et anus. La présence de lésions morphologiques ou histologiques a été déterminée à partir des biopsies digestives issues de chaque segment : vascularite, ulcérations, inflammation, sténose, saignement, abcès, nécrose, perforation et fistule. La réponse de la manifestation dysimmunitaire était complète en cas de disparition totale de tous les signes cliniques et de normalisation des paramètres inflammatoires biologiques. Elle était considérée partielle en cas d'amélioration d'au moins 50% des signes cliniques et biologiques.

Le groupe contrôle était constitué de 63 patients avec maladie de Behçet idiopathique (Hôpital Cochin), 100 patients avec maladie de Crohn (Hôpital St Antoine) et 103 patients avec SMD et trisomie 8 sans aucune manifestation inflammatoire ou auto-immune associée. Les contrôles ont été appariés sur le sexe et sur la durée d'évolution de la maladie.

Revue de la littérature

Deux investigateurs (NW et AM) ont recherché sur PubMed, Web of Science et librairie Cochrane les articles anglais ou français publiés jusqu'en janvier 2018 en utilisant les mots clés « syndromes myélodysplasiques », « trisomie 8 », « LMMC » et « maladie de Behçet ». Tous les articles avec données suffisantes ont été inclus dans la revue de la littérature. Parmi les 36 cas disponibles, 28 ont été finalement inclus.

Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en médiane (interquartile 25 et 75 percentiles) pour les variables quantitatives et nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives. Le t-test de Student ou le test de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives, et le test de Khi 2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives. La survie globale ou la survie sans transformation en leucémie aigüe ont été estimées en utilisant les courbes de Kaplan Meier et ont été comparées entre les patients avec et sans maladie de Behçet associées ainsi que selon le statut traité ou non avec le test du log rank. Toutes les analyses étaient bilatérales et une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism v7.00 pour Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA USA) et R v3.4.3 pour Windows (R foundation for statistical computing, Vienne, Autriche).

3. Résultats

a) Caractéristiques du pseudo-Behçet associé aux SMD avec trisomie 8

Notre série

Onze patients présentaient un pseudo-Behçet et un syndrome myélodysplasique avec trisomie 8 (âge médian 75 ans [IQR 65-87]) ; sexe ratio 0.8). Quatre (36%) n'étaient pas d'origine européenne, tous venant d'Afrique sub-saharienne. Deux patients remplissaient l'ensemble des critères pour la maladie de Behçet, avec une aphtose orale et génitale et des signes cutanés spécifiques (4 points selon les critères internationaux). Un patient avait une aphtose orale et génitale ainsi qu'une atteinte gastro-intestinale sans lésion granulomateuse (3 points) et un autre avait une aphtose orale, une atteinte gastro-intestinale et des signes cutanés spécifiques (2 points) (Table 1, annexe 2). Les patients restants avaient une aphtose orale avec une thrombose veineuse et/ou des manifestations gastro-intestinales. L'aphtose orale et génitale était présente chez 10/11 (90%) et 4/11 (30%) des patients respectivement, un patient avait une thrombose veineuse, aucun n'avait de symptôme oculaire. L'atteinte digestive était présente pour 8/11 patients (73%) : dysphagie (7/10, 70%), diarrhée (6/11, 55%), hémorragie digestive (7/10, 70%) et douleurs abdominales (7/10, 70%). Le taux médian de CRP était de 38 mg/L [IQR 18 – 112].

Le syndrome myélodysplasique et le pseudo-Behçet étaient généralement diagnostiqués en même temps (7/11, 64%), mais 4/11 (36%) des patients avaient les symptômes

dysimmunitaires après le diagnostic de SMD. Les sous-types de SMD étaient les suivants : SMD avec dysplasie uni-lignée, SMD inclassé, et SMD/SMP pour un patient chacun (9%) ; SMD avec excès de blastes de type 1, SMD avec excès de blastes de type 2, SMD avec dysplasie multilignée et LMCC pour deux patients chacun (18%). Un traitement hématologique spécifique (première et deuxième ligne de traitement) a été débuté pour 9/11 patients (82%) et consistait en de l'azacytidine (n = 7), lenalidomide (n = 1) et de l'hydroxycarbamide (n= 1). Une réponse hématologique complète ou partielle a été obtenue pour 5 patients sur 11 (45%).

Par comparaison avec 63 patients avec une maladie de Behçet idiopathique sans SMD associé, les patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 étaient plus âgés (75 ans versus 48 ans, p = 0.0003) et avaient significativement moins de pseudo-folliculite (11% versus 62%, p = 0.0045) et de symptôme oculaire (0% versus 52%, p = 0.0008) mais plus d'atteinte gastro-intestinale (60% versus 13%, p = 0.0005) (Table 1, annexe 2).

Notre série combinée à la revue de la littérature

Nous avons analysé les 39 patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 issus de notre série (n = 11) et de la littérature (n = 28) (âge médian 59 ans [36 – 75], sexe ratio homme/femme 0.4) (Table 1, annexe 2). En les comparant avec les 63 patients avec une maladie de Behçet idiopathique, ces 39 patients étaient plus fréquemment d'origine non européenne (76% versus 29%, p = 0.0005), avaient moins fréquemment de pseudo-folliculite (31% versus 62%, p = 0.05), d'atteinte neurologique centrale et périphérique (0% versus 25%, p = 0.049) et d'atteinte oculaire (3% versus 52%, p = 0.0001). Les signes gastro-intestinaux et les anomalies endoscopiques étaient plus fréquents chez les patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 (85% versus 13%, p = 0.0001).

b) Comparaison entre pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 et maladie de Crohn

Puisque la présentation digestive peut ressembler à une maladie de Crohn, nous avons comparé ces patients avec ceux avec une maladie de Crohn. Par comparaison avec 100 patients avec maladie de Crohn idiopathique, les 39 patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 étaient significativement plus âgés (72 ans [53 – 78] versus 36 [27 – 45], p = 0.0002) (Table 2, annexe 2) et avaient plus fréquemment une aphtose orale (97% versus 5%, p < 0.0001), signes cutanés (50% versus 10%, p = 0.0005) et arthrites (63% versus 20%, p = 0.03). Comme attendu, les anomalies endoscopiques (ulcérations, saignement, sténose,

fistule ou perforation) étaient moins fréquentes dans les pseudo-Behçet que dans les maladies de Crohn (85% versus 100%, p = 0.0001). La distribution gastro-intestinale des lésions était similaire, à l'exception de l'atteinte colique qui était moins fréquente dans les pseudo-Behçet (42% versus 55%, p = 0.03). La sténose intestinale était uniquement observée dans les maladies de Crohn (26% versus 0%, p = 0.01). Au total, 16 patients (16%) avec maladie de Crohn et aucun avec pseudo-Behçet et SMD trisomie 8 avaient une maladie perforante. Une chirurgie digestive était nécessaire pour 4 patients avec maladie de Crohn et 3 avec pseudo-Behçet.

c) Traitement et suivi des patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8

Au total, 36/39 (92%) des patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 ont reçu un traitement immunologique : 26 (72%) ont reçu des corticoïdes (dose médiane de prednisone 30 mg/jour [IQR 20-48]). Les traitements immunosuppresseurs associés aux corticoïdes étaient la ciclosporine (n = 4), la salazopyrine (n = 3), l'anakinra, l'azathioprine, l'infliximab ou la thalidomide (n = 1, chacun). Les neuf patients qui n'ont pas reçu de corticoïdes en première ligne thérapeutique ont reçu de la salazopyrine (n = 2), de la thalidomide (n = 2) ou de la colchicine (n = 2), ou ont été traités par chirurgie (n = 3). Seuls 7 patients ont reçu de la colchicine à long-terme. Au final, 20/39 (53%) des cas ont été mis en rémission complète ou partielle après une ligne de traitement pour le pseudo-Behçet. Pour 15/39 (42%) des patients, une seconde ligne a été nécessaire en raison d'une maladie réfractaire (n = 6), d'une cortico-dépendance (n = 4) ou d'une rechute (n = 5). Des bolus de corticoïdes (n = 3), des anti-TNFα (n = 3), de la salazopyrine (n = 3), de l'azathioprine (n = 3), de la ciclosporine, du méthotrexate, de la thalidomide, de l'anakinra, du tacrolimus (n = 1 chacun) ont ainsi été utilisés. Cette deuxième ligne a résulté en une réponse complète ou partielle dans 8/12 (67%) cas dont l'analyse a été possible. Une chirurgie digestive ou un traitement endoscopique ont été nécessaires pour 9/39 (23%) des patients, en raison d'une perforation digestive, hémorragie sévère ou fistule.

Un traitement hématologique spécifique en première ou deuxième ligne a été utilisé pour 14/39 (36%) des patients et consistait en de l'azacytidine (n = 8), de l'hydroxycarbamide/anagrelid (n = 3), de la metelonone (n= 1) et du lenalidomide (n = 2). Une réponse hématologique complète ou partielle a été obtenue pour 7 patients. L'effet de l'azacytidine sur le pseudo-Behçet a pu être évalué pour 6 patients avec une réponse

partielle ou complète allant de 3 mois (n = 3), 6 mois (n= 1) à 12 mois (n = 2) après le début du traitement. Au total, 17/20 (85%) des patients sont morts au cours du suivi : 12 morts d'origine infectieuse, 3 de complications hématologiques et 2 d'origine indéterminée.

La survie globale n'était pas différente entre les patients avec ou sans pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8 (n = 103) : 47 mois versus 34 mois, test du log rank = 0.61 (Figure 1, annexe 2). La survie sans progression en LAM n'était pas différente entre les patients avec ou sans pseudo-Behçet (test du log rank = 0.29) (Figure 2, annexe 2). Comme attendu, le traitement hématologique améliorait significativement la survie globale (24 mois chez les patients traités versus 6 mois chez les patients non traités, log rank < 0.001).

4. Discussion

Nous avons mis en évidence que le pseudo-Behçet associé aux SMD avec trisomie 8 avait un phénotype clinique particulier, majoritairement représenté par une atteinte gastro-intestinale fréquente et moins d'atteinte oculaire ou neurologique. Nous pensons que cela pourrait correspondre à une nouvelle entité nosologique associée aux SMD, caractérisée par une atteinte digestive ulcérante. La présence du pseudo-Behçet ne semble pas amputer la survie globale et le risque de transformation en LAM chez les patients avec un SMD et une trisomie 8. La distribution gastro-intestinale des lésions dans cette maladie est similaire à celle de la maladie de Crohn, mais avec moins de complications digestives dans la première, même chez les patients recevant moins d'immunosuppresseurs.

De nombreux rapports de cas issus d'équipes asiatiques ont souligné l'association probable entre le pseudo-Behçet et les SMD avec trisomie 8, mais aucune comparaison avec les caractéristiques de la maladie de Behçet idiopathique n'a été faite jusqu'alors. Nous avons montré que le pseudo-Behçet associé aux SMD avec trisomie 8 présentait rarement d'atteinte neurologique ou oculaire, mais que les signes gastro-intestinaux semblaient être une des caractéristiques majeures, par comparaison avec les Behçet idiopathiques. Cette entité semble constituer un nouveau sous-groupe de maladie digestive ulcérante, en lien avec une maladie hématologique.

Tout le tube digestif peut être atteint, de la bouche à l'anus, comme dans la maladie de Crohn. La localisation iléo-caecale était la plus fréquente (79%) avec des signes histologiques variés et non spécifiques : ulcérations dans 83% des cas, inflammation dans 68% des cas et vascularite dans 18% des cas. Le diagnostic de maladie de Crohn est basé sur des anomalies endoscopiques et histologiques, mais nous n'avons pas trouvé de caractéristiques

spécifiques permettant de distinguer l'atteinte gastro-intestinale liée spécifiquement au pseudo-Behçet. Même si le diagnostic différentiel avec la maladie de Crohn peut être difficile à faire dans certains cas, la présence de signes dermatologiques spécifiques et la haute prévalence de l'aphtose orale peuvent faire pencher la balance pour un pseudo-Behçet.

Nous avons précédemment montré l'association particulière entre un phénotype clinique et un génotype chez ces patients avec pseudo-Behçet et SMD avec trisomie 8. De nombreux gènes peuvent être surexprimés en cas de chromosome 8 supplémentaire. Les défensines sont des molécules importantes pour la défense innée des surfaces épithéliales. Certains patients avec trisomie 8 constitutionnelle et maladie de Behçet ont un nombre élevé de copie du gène de défense avec un nombre variable de neutrophiles (DEFA1A3). D'autres études suggèrent que la présence d'une trisomie 8 peut mener au développement d'ulcères intestinaux par la production de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNFα et les interleukines 1 et 6, ou encore par la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

Des données controversées sont rapportées concernant l'impact des manifestations dys-immunitaires sur la survie globale et la transformation en leucémie aiguë. Précédemment, une étude a souligné l'impact possible des vascularites sur la survie globale mais avec un faible nombre de cas de vascularites cryoglobulinémiques rapportées. Nous avons précédemment montré l'absence de différence en termes de survie globale en cas de MDI variées associées à des SMD. De la même manière, dans notre série de cas de pseudo-Behçet, la survie globale et sans progression sont similaires avec et sans MDI. Seul le traitement hématologique spécifique permettait une amélioration de la survie.

Pour conclure, les SMD avec trisomie 8 peuvent être associés à un phénotype particulier de maladie digestive ulcérante, ressemblant à des maladies de Behçet ou de Crohn idiopathiques et devant être considéré comme une entité à part. Le diagnostic différentiel peut être parfois difficile à faire. De plus larges études sont nécessaires pour déterminer le rôle de la surexpression de gènes et des mécanismes sous-jacents, afin de déterminer la meilleure approche thérapeutique.

IV. Conclusions

Les maladies auto-immunes sont des désordres de l'immunité adaptative partageant des caractéristiques communes mais différant sur de multiples aspects, de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique. Les maladies auto-inflammatoires correspondent à des anomalies de l'immunité innée. La maladie de Behçet peut être considérée comme étant à mi-chemin entre les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires. Il s'agit d'une vascularite systémique caractérisée par une aphtose orale et génitale récidivante et des atteintes ophtalmologique, cutanée et articulaire. Les atteintes neurologiques centrales, digestives ou vasculaires font tout le pronostic de cette maladie.

Les syndromes myélodysplasiques sont des pathologies hématologiques clonales caractérisées par une hématopoïèse inefficace et un risque de progression vers une leucémie aigüe myéloïde. Les anomalies caryotypiques ont un rôle pronostic majeur. La présence d'une trisomie 8 correspond à un score IPSS de risque intermédiaire et est retrouvée dans 10 à 15% des SMD. Des analyses récentes semblent mettre en évidence une nouvelle approche dans la compréhension des SMD, qui seraient considérés comme des maladies dysimmunitaires, plus particulièrement en cas de trisomie 8. Il est également clairement établi que les SMD peuvent être associés à des manifestations dysimmunitaires dans 15 à 25% des cas.

La littérature est florissante sur des cas de SMD avec trisomie 8 associés à une clinique particulière définie comme pseudo-Behçet (car ne remplissant pas les critères diagnostiques du Behçet), essentiellement dans les populations asiatiques. Nous avons ainsi décrit 21 cas de patients avec SMD et trisomie 8 et manifestations dysimmunitaires associées. Il s'est avéré que le phénotype pseudo-Behçet était prédominant (11/21 soit plus de 50% des cas), mais qu'il pouvait également exister d'autres types de pathologies, moins fréquemment décrites, comme des rhumatismes inflammatoires, des syndromes de Sjögren ou des vascularites. Le phénotype de pseudo-Behçet se définissait par la présence d'une aphtose orale dans 90% des cas, génitale dans 30% des cas, de signes dermatologiques dans 30% des cas, sans atteinte ophtalmologique mais avec des signes digestifs majeurs (73%) à type d'ulcérations digestives notamment. Cette atteinte digestive, souvent sévère, peut ressembler à la maladie de Crohn.

En comparaison avec 103 patients atteints de SMD et trisomie 8 sans manifestation dysimmunitaire associée, nos cas étaient plus jeunes ($p = 0.003$) et non européens ($p =$

0.004). Le fait d'avoir une maladie dysimmunitaire associée n'influait pas sur la survie globale ou le risque de survenue d'une leucémie aigüe. La majorité des patients a été traitée pour le versant immunologique, essentiellement avec des corticoïdes, mais avec un taux important de cortico-dépendance ou de rechute. Treize patients sur vingt et un ont été traités par azacitidine, dont 10 (77%) avec une indication hématologique (IPPS-R > 3) et 3 (23%) à visée immunologique en raison d'une maladie dysimmunitaire réfractaire ou cortico-dépendante. Au total, 7 patients ont évolué vers une réponse immunologique partielle (pour 2) ou complète (pour 5) entre 3 et 12 mois de traitement. L'azacitidine a permis une épargne cortisonique dans 40% des cas.

Afin de mieux caractériser cette nouvelle entité nosologique, nous avons analysé les 11 cas de pseudo-Behçet et les cas décrits dans la littérature, soit 39 patients. Les pseudo-Behçet associés aux SMD avec trisomie 8 ont leurs caractéristiques propres, même s'ils partagent des symptômes communs avec les maladies de Behçet idiopathiques (63 cas contrôles) et les maladies de Crohn (100 cas contrôles). En effet, par rapport aux Behçet idiopathiques, ils sont plus âgés, ont moins de signes cutanés comme la pseudo-folliculite (31% vs 62%, p = 0.05) et peu d'atteinte ophtalmologique (3% vs 52%, p = 0.0001). Les signes digestifs et les anomalies endoscopiques sont en revanche plus fréquents (85% vs 13%, p = 0.0001), essentiellement de localisation iléo-caecale. Par rapport aux maladies de Crohn, ils sont plus âgés également et présentent plus d'aphtose orale (97% vs 5%, p < 0.0001), de signes cutanés (50% vs 10%, p = 0.0005) et d'arthralgies (63% vs 20%, p = 0 .03). Les anomalies endoscopiques étaient moins fréquentes chez les pseudo-Behçet (85% vs 100%, p = 0.0001), mais la localisation digestive était similaire. Les sténoses ou perforations digestives étaient essentiellement retrouvées dans les maladies de Crohn. Le pronostic était sévère avec une prise en charge chirurgicale urgente nécessaire pour 23% des patients avec pseudo-Behçet, et un taux de mortalité de 85% pour les patients analysables (17/20).

Pour conclure, ce travail nous a permis de définir une nouvelle entité nosologique de maladie ulcérante digestive, ressemblant aux maladies de Behçet ou de Crohn mais avec des caractéristiques propres. Le diagnostic différentiel peut être difficile à faire. Cette entité semble être plus fréquemment associée aux SMD avec trisomie 8. Le pronostic de ces patients est sévère avec une mortalité élevée. Les traitements immunosuppresseurs, notamment par corticoïdes, peuvent être efficaces mais associés à un taux important de rechute et de dépendance. Un traitement hématologique spécifique par azacitidine donné à

visée immunologique, en dehors de toute indication hématologique, semble être une alternative thérapeutique efficace chez ces patients.

V. Annexe 1 : Article 1

Received: 23 July 2018 | Accepted: 3 September 2018
DOI: 10.1111/ejh.13174

ORIGINAL ARTICLE

WILEY European Journal of Haematology

Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study

Nadege Wesner[1,2,3] | Louis Drevon[1,2,3] | Alexis Guedon[4] | Jean Baptiste Fraison[5] | Salim Trad[6] | Jean Emmanuel Kahn[7] | Achille Aouba[8] | Jerome Gillard[9] | Matthieu Ponsoye[6] | Thomas Hanslik[6] | Clement Gourguechon[10] | Eric Liozon[11] | Kamel Laribi[12] | Julien Rossignol[13] | Olivier Hermine[13] | Lionel Adès[14] | Fabrice Carrat[4] | Pierre Fenaux[3] | Arsene Mekinian[1,2] | Olivier Fain[1,2] |
On behalf GFM, MINHEMON (French Network of Dysimmune Disorders Associated to Hemopathies)

[1]Department of Internal Medicine, Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
[2]Sorbonne Universités, F-75012 Paris, France
[3]INSERM U938, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), UMPC University Paris 06, Sorbonne Universités, Paris, France
[4]INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique IPLESP, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Sorbonne Université, Paris, France
[5]Department of Internal Medicine, Hôpital Sète, Sète, France
[6]Department of Internal Medicine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, France
[7]Department of Internal Medicine, Hôpital Foch, Suresnes, France
[8]Department of Internal Medicine, CH Caen, Caen, France
[9]Department of Rheumatology, CH Lons le Saunier, Lons le Saunier, France
[10]Department of Internal Medicine, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France
[11]Department of Internal Medicine, CHU Limoges, Limoges, France
[12]Department of Hematology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France
[13]Department of Hematology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
[14]Department of Hematology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Louis, Paris, France

Correspondence
Arsène Mekinian, Service de Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, Paris, France.
Email: arsene.mekinian@aphp.fr

Abstract

Objective: We report cases of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) with trisomy 8 associated with inflammatory and autoimmune diseases (IADs).

Method: Data for 21 patients with trisomy 8-MDS/MPN and IADs were analyzed and compared to 103 patients with trisomy 8-MDS/MPN without IADs.

Results: The median age of MDS/MPN patients with IADs was 67 [59-80]. The IADs were Behçet's-like disease in 11 (52%) patients, inflammatory arthritis in 4 (19%) and Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia, aseptic abscess, periarteritis nodosa, Sweet's syndrome and unclassified vasculitis in one patient each. Overall, 17/21 (81%) patients with IADs received treatment (88% with steroids), with complete and partial response in 7/17 (35%) and 8/17 (47%), respectively. The effect of MDS treatment

 © 2018 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd

on IADs could be assessed in seven patients receiving azacytidine: five achieved remission and two partial response. As compared with the 103 trisomy 8-MDS/MPN cases without IADs, those with IADs were more often non-European ($P = 0.005$) and had poor karyotype ($P < 0.001$). We found no difference in overall survival or acute myeloid leukemia progression between trisomy 8-associated MDS/MPN with and without IADs.
Conclusion: The spectrum of IADs associated with trisomy 8-positive MDS/MPN is dominated by Behçet's-like disease. Steroid therapy is effective, but mostly sparing therapies are necessary. Azacytidine could be an effective alternative.

KEYWORDS
immunology and infectious diseases, myelodysplastic syndromes

1 | INTRODUCTION

Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematopoietic malignancies characterized by ineffective hematopoiesis and progression to acute myeloid leukemia. The MDS/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) category includes myeloid neoplasms with clinical, laboratory, and morphologic features that overlap between MDS and MPN. Cytogenetic abnormalities constitute one of the major factors determining the risk of progression to acute myeloid leukemia. Trisomy 8 positivity belongs to the International Prognostic Scoring System (IPSS) intermediate-risk cytogenetic subgroups (alone or associated with other karyotype abnormalities) and is present in 10%-15% of MDS/MPN cases.[1]

With trisomy 8 positivity, the median survival with MDS/MPN is 25 months as compared with 55 months with normal karyotype.[2] Trisomy 8 can be found in various MDS/MPN subtypes and is more frequent in chronic myelomonocytic leukemia (CMML).[3] MDS/MPN can be associated with inflammatory or autoimmune features in 15%-25% of cases, with various rates in different MDS/MPN subtypes. In a recent case series, we found trisomy 8 associated with Behçet's-like disease but found no other phenotype-karyotype combinations.[4] Several case reports and case series from Asian groups reported Behçet's-like syndrome associated with trisomy 8-MDS, but larger datasets on the spectrum of inflammatory diseases associated with trisomy 8, outcome and treatments are not available.[5]

In this nationwide study from the French network for immune diseases associated with MDS/MPN (MINHEMON), we report 21 cases of MDS/MPN-related IADs with isolated or combined cytogenetic trisomy 8, describe their outcome, treatment efficacy, and impact of associated IADs on overall survival and acute leukemia progression, in comparison with cases of MDS/MPN without IADs.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Patient selection and data collection

From the French MINHEMON, "Société Nationale de Médecine Interne" (SNFMI) and "Groupe Francophone des Myélodysplasies" (GFM), data for patients with MDS, MDS/MPN, trisomy 8, and associated IADs were collected between 2003 and 2017. Inclusion criteria were (a) MDS or MDS/MPN (2016 WHO); (b) isolated or combined with additional aberrations trisomy 8 on medullar karyotype testing; (c) systemic inflammatory or autoimmune features; and (d) time from MDS and IADs <5 years. The exclusion criteria were MDS secondary to previous immunosuppressive drugs and infectious-, drug-, or neoplasm-related immune disorders.

Hematological prognosis was evaluated by the IPSS and IPSS-Revised (IPSS-R). Response to specific hematological treatment was evaluated by International Working Group criteria.[6]

IAD diagnosis was established by the usual international diagnostic and classification criteria (ie, American College of Rheumatology criteria for systemic lupus erythematosus, Chapel Hill classification for vasculitis, international Behçet's criteria). The IAD was considered incomplete or unclassified in the absence of sufficient criteria for well-defined IAD. For Behçet's disease diagnosis, at least >3 points were needed, and Behçet's-like disease was considered in the presence of at least three points and/or because of frequent gastrointestinal involvement, its combination with at least oral and/or genital aphthosis and/or thrombosis in the absence of other features for another immune disease.[7]

The following clinical features were collected at the time of the IAD diagnosis and during follow-up: constitutional signs (non-infectious fever), skin abnormalities, arthritis, ocular manifestations, gastrointestinal features, neurological peripheral or central involvement, venous or arterial thrombosis. Laboratory data were recorded for blood count, C-reactive protein and serum creatinine levels, hepatitis C virus and HIV serology, antineutrophil cytoplasmic and antinuclear antibodies, cryoglobulinemia and complement system. Response of the IAD was considered complete with complete disappearance of all clinical signs, acute-phase reactants, and immunological abnormalities and partial with at least 50% improvement of clinical and biological signs.[8]

The control group, extracted from the GFM prospective registry, consisted of 103 patients with trisomy 8-MDS/MPN without any systemic inflammatory or autoimmune features (all cases were reviewed with internal medicine senior specialist).

TABLE 1 Characteristics of inflammatory and autoimmune diseases (IADs) associated or not with trisomy 8-myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

	With IADs N = 21	Without IADs N = 103
Epidemiological data		
Age, years (median [interquartile 25-75])	67 (59-80)*	81 (72-88)
Females	11 (52%)	48 (47%)
Non-European	5 (24%)*	3 (3%)
MDS/MPN classification		
MDS with single lineage dysplasia (%)	3 (14%)	13 (13%)
MDS with excess blasts 1 (%)	6 (28%)	27 (26%)
MDS with excess blasts 2 (%)	3 (14%)	18 (18%)
MDS with multilineage dysplasia (%)	4 (19%)	16 (15%)
Chronic myelomonocytic leukemia-1 (%)	2 (8%)	0
MDS unclassifiable (%)	2 (9.5%)	11 (11%)
MDS/MPN, unclassifiable	1 (4.8%)	11 (11%)
MDS with ring sideroblasts (%)	0	6 (6%)
MDS/MPN prognosis		
IPSS-R low (%)	6 (32%)	30 (30%)
IPSS-R intermediate (%)	4 (21%)	30 (30%)
IPSS-R high (%)	6 (32%)	30 (30%)
IPSS-R very high (%)	3 (16%)	9 (9%)
Karyotype		
Very good	0	0
Good	0	0
Intermediate	11 (52%)	95 (92%)*
Poor	8 (38%)	0*
Very poor	2 (9.5%)	0*
MDS/MPN characteristics		
Hemoglobin level (g/dL; median [interquartile 25-75])	10 (8.7-10.4)	9.55 (8.7-10.9)
Platelet count (g/L; median [interquartile 25-75])	137 (66-300)	113.5 (59.7-224)
Neutrophil count (per mm^3; median [interquartile 25-75])	1900 (996-4200)	2115 (950-5035)
Monocyte count (per mm^3; median [interquartile 25-75])	200 (182-500)	338 (126-527)
Blood blasts (%)	0 (0-2)	0 (0-0.5)
Medullar blasts (%)	4 (0-8)	4 (2-7.25)
Normal marrow cellularity (%)	15 (79%)	81 (84%)
Patient's outcome		
Follow-up, months (median [interquartile 25-75])	21 (8.5-43.5)	20.5 (8-36.25)
Acute myeloid leukemia (%)	4 (25%)	21 (21%)
Death (%)	12 (71%)	53 (56%)

Data are n (%) unless indicated.
IQR, interquartile range; IPSS, International Prognostic Scoring System; IPSS-R, International Prognostic Scoring System-Revised.
*$P < 0.05$.

2.2 | Statistical analysis

Data are expressed as median (interquartile range [IQR]: 25 and 75 percentiles) for quantitative variables and number (%) for categorical variables. Continuous variables were compared by Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test for more than two groups, and Fisher's exact test was used to compare categorical variables. Overall and progression-free survival with acute myeloid

leukemia estimated by Kaplan-Meier curves were compared for patients with and without IADs or by treatment with the log-rank test. All tests were two-tailed and $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. Survival analyses and plots involved use of R v3.4.3 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) with the survminer package. All the other statistical analyses involved use of GraphPad Prism v7.00 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

3 | RESULTS

We included 21 patients with trisomy 8-MDS/MPN and IADs and 103 with trisomy 8-MDS without IADs (Table 1). The IADs were Behçet's-like disease (n = 11; 52%), inflammatory arthritis (n = 4; 19%), and Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia, aseptic abscesses, periarteritis nodosa, Sweet's syndrome, and unclassified vasculitis (n = 1, each). Among the 11 patients with Behçet's-like disease, only 2 (18%) fulfilled the usual criteria for Behçet's disease, whereas all other patients with other diseases satisfied the usual diagnostic criteria for the diseases. Among the 11 patients with Behçet's-like disease, 10 (90%) had oral aphthosis, 4 (30%) genital aphthosis, 4 (30%) characteristic skin lesions, and 1 (10%) venous thrombosis, with no case of ocular involvement; gastrointestinal involvement was present in 7/11 (64%).

The main clinical features of the 21 patients with trisomy 8-MDS/MPN and IADs were general signs (n = 12, 63%), joint involvement (n = 12, 60%), and gastrointestinal (n = 11, 52%), and skin signs (n = 7, 37%). Median C-reactive protein level at IAD diagnosis was 36 mg/L (IQR 8-97). The median time from MDS and IAD diagnosis was 1 month (0-10). IADs occurred at the time of MDS diagnosis for nine patients (47%), before MDS diagnosis for 6 (32%) and after MDS diagnosis for 4 (21%). The MDS/MPN subtype was mainly MDS with excess blasts 1(n = 6; 28%), and MDS with multilineage dysplasia (n = 4; 19%), with two cases of CMML-1. The CMML-1-associated disease was Behçet's disease (n = 2).

Trisomy 8 karyotype was isolated in eight patients (38%) and was associated with other abnormalities in the remaining patients (mostly 5q and 20q deletion). As compared with trisomy 8 positivity with other abnormalities, patients with isolated trisomy 8 had similar frequencies of various MDS subtypes, median IPSS and IPSS-R, acute myeloid leukemia progression, and death. The distribution of IADs significantly differed: all patients with Behçet's-like disease had trisomy 8 with other abnormalities as compared with none with isolated trisomy 8 ($P = 0.0067$), with no differences for other IADs. Complete and partial response to steroids was similar for patients with isolated trisomy 8 and others.

Patients with trisomy 8-MDS/MPN and IADs were younger than those without IADs ($P = 0.003$) and more frequently non-European (all from North Africa; $P = 0.004$), but the two groups had similar demographic characteristics, median IPSS and IPSS-R, MDS subtypes, and medullar blast numbers (Table 1). Karyotypes were more frequently of the intermediate group without IADs and poor with IADs (Table 1). The median follow-up was 21 months (IQR 8.5-43.5] and 20.5 months [8-36] with and without IADs, but the frequencies of acute leukemia and death were similar.

In total, 17/21 patients (81%) received first-line therapy for IADs, which consisted of steroids for 15/17 (88%) and was combined with other drugs for 6/15 (40%; methotrexate, hydroxychloroquine, colchicine, tocilizumab, azathioprine, and thalidomide [n = 1 for each; 6%]; Figure 1). Complete and partial response for IADs was achieved in 6 (35%) and 8 (47%) patients, respectively (Figure 1). Second-line therapy was required for 8/21 (38%) of patients, for steroid dependence (n = 6) or relapse (n = 2), and consisted mainly of biological-targeted drugs (tocilizumab, anakinra, infliximab). In all, 5/8 patients showed complete or partial response to second-line therapy, but third-line therapy was used in 5/20 patients for steroid dependence (n = 4) or inefficacy (n = 1).

During the median follow-up of 21 months [IQR 8.5-43.5], the frequency of IAD clinical features tended to decrease, and C-reactive protein level remained stable ($P = 0.8$; ANOVA; Table 2). Median steroids amount decreased from 32 mg/d [20-52] at baseline to 2.5 mg/d [0-9.25] at the last visit ($P = 0.02$), but 4/14 (29%) patients were still steroid-dependent at the last visit. The IAD remission status was not associated with stable MDS/MPN during follow-up. At the last follow-up, 37.5% of patients with IAD remission showed MDS/MPN progression, and 50% of those without IAD remission showed MDS/MPN progression.

First-line hematological therapy for MDS/MPN was initiated for 16/21 patients (76%) and consisted of azacytidine (n = 10; 63%), ciclosporin (n = 2; 13%), and lenalidomide, cytarabine, or hydroxyurea (n = 1, each). Among them, hematological treatment was initiated for MDS/MPN (IPSS-R > 3) in 13/16 (81%) cases, with azacytidine in 7 (44%) cases. For 3/16 patients (19%), hematological treatment was initiated for steroid-refractory or -dependent IADs (IPSS-R ≤ 3). We observed complete or partial hematological response to first-line treatment in 3/11 and 4/11 patients, respectively. Five of 21 (24%) patients required second-line hematological therapy, all because of progression of underlying MDS/MPN:azacitidine (n = 3; 60%) and lenalidomide (n = 1); complete or partial response was achieved in 3/5 patients.

Among 13 patients who received azacytidine (first- or second-line therapy for MDS/MPN), 10 (77%) have been treated for MDS (IPSS-R > 3) and 3 (23%) for refractory or steroid-dependent IADs despite low-risk MDS. Among these 13 patients, seven under steroids alone and three without any treatment could be evaluated for IAD response to azacytidine: 2/10 showed partial response at 3 and 12 months, respectively, and 5/10 complete response at 6 months (for 2) and 9, 10, and 12 months, respectively. Azacytidine allowed for a steroid-sparing effect in 40% of these patients after 6-12 months of treatment.

Among 11 patients with Behçet's-like disease, 3 (27%) received steroids alone as compared with 1/10 (10%) with other IADs. Other immunosuppressive drugs were associated with steroids in 4/11 (36%) patients with Behçet's disease as compared with 5/10 (50%) with other IADs. Complete response for IADs was 6/11 (55%) and

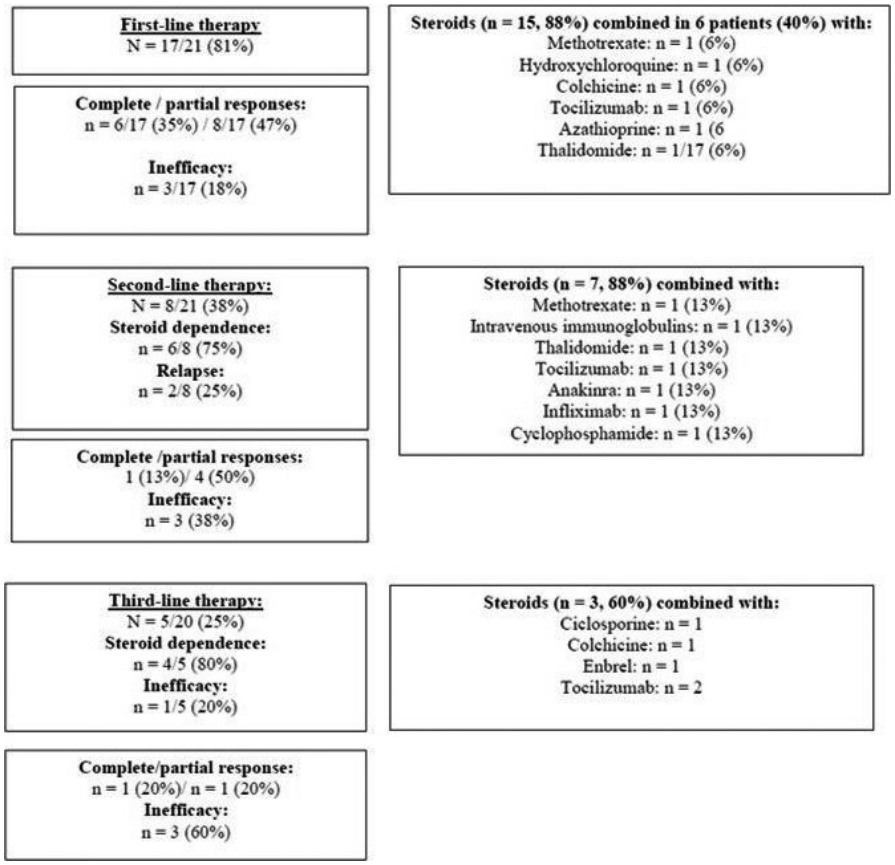

FIGURE 1 Treatments of inflammatory and autoimmune diseases (IADs) with trisomy 8-myelodysplastic syndrome/ myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)

TABLE 2 Outcome of patients with MDS/CMML and IADs

	At IAD diagnosis N = 21	At 6 mo N = 14	At 12 mo N = 14	At 24 mo N = 6	Last visit N = 17
Hemoglobin level (g/dL)	10 (8.7-10.4)	10 (9-11.5)	10 (7.8-11.3)	10 (8.7-10.5)	9.2 (8-11.5)
Platelet count (g/L)	137 (66-300)	114 (38-234)	120 (80-201)	138 (102-240)	120 (44-207)
Neutrophil count (per mm^3)	1900 (996-4200)	3810 (1600-12125)	1249 (807-3160)	1000 (632-3873)	1500 (650-4962)
Monocyte count (per mm^3)	200 (182-500)	300 (100-800)	200 (175-462)	160 (110-400)	—
Stable MDS (n, %)	0	9/14 (64%)	6/14 (43%)	3/6 (50%)	6/15 (40%)
IAD clinical features (n, %)	21/21 (100%)	10/14 (71%)	11/11 (100%)	1/3 (33%)	4/13 (31%)
C-reactive protein level (mg/L)	36 (8-97)	47 (4.5-71.5)	32 (11-48)	9.9 (7-136)	79 (5-242)
Steroids therapy (n, %)	15/17 (88%)	10/14 (71%)	10/14 (71%)	5/6 (83%)	8/14 (57%)
Steroids (prednisone) treatment (mg/d)	32 (20-52)	11 (0-25)	7 (0-19)	11 (4-35)	2.5 (0-9.25)*
Steroid dependence (n, %)	—	4/14 (29%)	5/14 (36%)	3/6 (50%)	4/14 (29%)
Immunosuppressive drug use (n, %)	7/17 (41%)	7/14 (50%)	6/14 (43%)	3/6 (50%)	2/14 (14%)
IAD remission (n, %)	—	6/14 (43%)	5/14 (36%)	2/6 (33%)	8/14 (57%)

Data are median (interquartile range) unless indicated.
*$P < 0.05$ comparing baseline to last visit by ANOVA.

2/10 (20%) with Behçet's disease and other IADs, respectively, and partial response was 3/11 (27%) and 5/10 (50%), respectively. One patient with severe gastrointestinal Behçet's disease required digestive surgery and immediately received azacitidine, which allowed for IAD and MDS/MPN concomitant remission after 6 months of treatment and discontinuation of steroids therapy. The number of deaths and progression to acute myeloid leukemia were similar with Behçet's disease and other IADs (7 vs 5 deaths and 2 each with acute myeloid leukemia).

The overall survival for MDS/MPN patients was similar with and without IADs (27 [9-95] vs 42 [21-100] months; log-rank test = 0.215; Figure 2). Acute myeloid leukemia-free survival was also similar in MDS/MPN patients with and without IADs (log-rank test = 0.96; Figure 3). As expected considering all MDS/MPN patients (with and without IADs), hematological treatment by azacytidine which was used in MDS/MPN patients with high risk disease and/or acute myeloid progression, significantly improved overall survival (28 [15-66] vs 19 [3-58] months in treated patients versus untreated patients, log-rank test = 0.02).

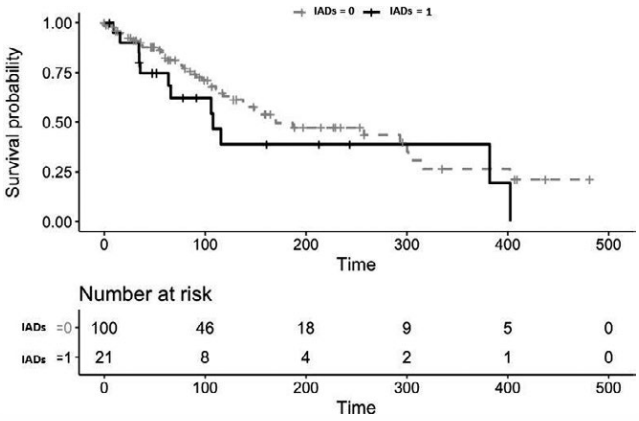

FIGURE 2 Overall survival with MDS/MPN with and without IADs

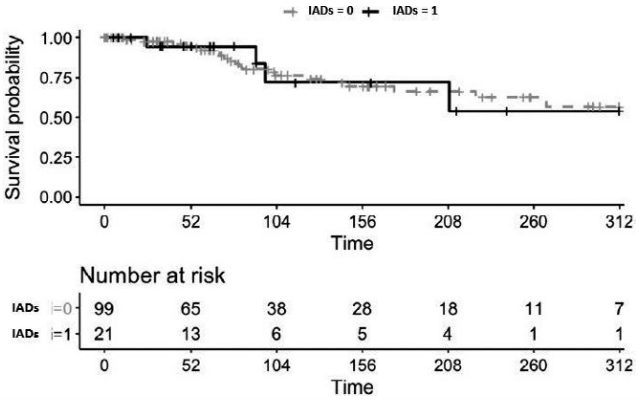

FIGURE 3 Acute myeloid leukemia-free survival with MDS/MPN with and without IADs

4 | DISCUSSION

Here, we report a large spectrum of immune diseases associated with trisomy 8 in patients with the MDS/MPN subset. Most common IADs were Behçet's-like disease (52%), which highlights the previously reported link in Asian groups between this cytogenetic abnormality and the clinical phenotype. Other autoimmune manifestations were also reported, with a predominance of inflammatory arthritis. Another interesting feature was the predominance of non-European origin in these subsets. Survival and progression to acute myeloid leukemia were similar for trisomy 8-MDS/MPN with and without IADs, but IADs patients were significantly younger. A steroid-sparing effect has been shown with MDS-specific azacytidine treatment, but larger studies are necessary.

As far as we know, this is the first case series of many various IADs associated with MDS/MPN, in particular in a non-Asian population. In our previous national survey of MDS/MPN-related diseases in France, among six patients with Behçet's disease, three had trisomy 8, the only karyotype abnormality associated with clinical subtype. Another study showed that 13/62 patients had trisomy 8 also associated with Behçet's disease.[9] The relation between trisomy 8-MDS/MPN and Behçet's disease was previously exclusively described in Asian case series and case reports.[10] Of note, Behçet's disease can develop in children with constitutional trisomy 8 who are also at risk of early myelodysplastic syndrome. Behçet's disease in the context of MDS/MPN seems to have a much higher prevalence of gastrointestinal involvement, with increased rates of digestive perforation and need for surgery. Frequently, Behçet's disease in this context did not fulfill usual diagnostic criteria, and in some cases, the differential diagnosis with Crohn's disease could be difficult. In our case series, no patients with Behçet's disease had isolated trisomy 8, and associated karyotype abnormalities were shown in all these IADs, whereas previous Asian case reports showed isolated trisomy 8 with Behçet's disease in 14/21 available cases (67%). Here, we report that other immune disorders can be associated with trisomy 8-MDS/MPN, as is usually found in the subset of MDS/MPN. Even the low number of patients could limit definite conclusions, we show that various diseases such as inflammatory arthritis, Sweet's syndrome, and vasculitis, usually associated with MDS/MPN, can be seen in trisomy 8-MDS/MPN.

Treatment of MDS/MPN-associated IADs can be challenging because of the underlying cytopenias related to MDS/MPN and the increased risk of infectious complications. Usually, steroids are used and allow for complete response only in 30% of cases. As we previously showed in MDS/MPN-associated IADs, most patients need steroid-sparing therapy because of initially uncontrolled disease. The use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the context of underlying MDS/MPN could be challenging, so biological-targeted therapies are usually used. As we previously reported, in the MDS/MPN subset, the efficacy of biological-targeted drugs seems to be lower than usually seen in idiopathic IADs, except for rituximab in cryoglobulinemic vasculitis. Despite a significant

decrease in steroids use shown during follow-up, more than half of the patients could not stop steroids. Treatment of the underlying hematological disease has been found to improve the outcome of associated IADs, even with low-risk MDS/MPN.[11] As previously reported in MDS/MPN, treating the underlying hematological disease, in particular with azacytidine, seems to also be beneficial for IADs, in particular for a steroid-sparing effect, even the limited number of patients do not allow definite conclusion.

The impact of IADs on overall survival with MDS/MPN is controversial. Previously we found no impact of IADs on overall survival, death or progression to acute leukemia among 123 patients MDS/MPN and IADs matched to 665 with MDS/MPN without IADs. Similar data were shown in a prospective study of 13 MDS-related IADs and 57 MDS controls,[12] whereas another study showed decreased overall survival in 46 cases of IADs with MDS in two specific groups, systemic vasculitis or cryoglobulin vasculitis, but only a few cases of these patients could be analyzed.[13] In our case-control study, we found no difference in overall survival or rate of progression to acute myeloid leukemia in this specific subset of trisomy 8-MDS/MPN. This finding should be considered with precaution as MDS patients with IADs were significantly younger than MDS patients without IADs and age could be an important factor when considering overall survival.

5 | CONCLUSION

We show that trisomy 8-MDS/MPN can be associated with a large spectrum of IADs, mostly Behçet's syndrome with gastrointestinal involvement. IAD therapy with steroids in the context of MDS/MPN seems to be not sufficient, and the benefit of specific hematological therapy could be discussed, even in MDS/MPN with low risk. Gene candidate studies could help to determine the implicated mechanism related to trisomy 8-associated IADs.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have declared no conflict of interests.

AUTHOR CONTRIBUTION

Study conception and design:A.M, N.W, P.F, OF Acquisition of data: N.W, L.D, JBF, S.T, JEK, A.A, J.G, M.P, T.H, C.G, E.L, K.L, J.R, O.H, L.A, P.F, A.M, OF Analysis and interpretation of data:A.M, N.W, A.G, F.C, OF

ORCID

Nadege Wesner http://orcid.org/0000-0002-8131-9464

REFERENCES

1. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet*. 2014;383(9936):2239-2252.
2. Morel P, Hebbar M, Lai JL, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia*. 1993;7(9):1315-1323.
3. Xu W, Jin J, Chen Z, Lou J, Yu Y. Clinical and experimental study of 38 cases with trisomy 8. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2003;20(6):528-531.
4. Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):291-300.
5. Lin Y-C, Liang T-H, Chang H-N, Lin J-S, Lin H-Y. Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(3):169-174.
6. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*. 2006;108(2):419-425.
7. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338–347.
8. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;. 2018;annrheumdis-2018-213225.
9. Lee SJ, Park JK, Lee EY, et al. Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(13):e3091.
10. Tada Y, Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Ohta A, Nagasawa K. The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):S115–S119.
11. Fraison J-B, Mekinian A, Grignano E, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leuk Res*. 2016;43:13–17.
12. Giannouli S, Voulgarelis M, Zintzaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Autoimmune phenomena in myelodysplastic syndromes: a 4-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(5):626–632.
13. de Hollanda A, Beucher A, Henrion D, et al. Systemic and immune manifestations in myelodysplasia: a multicenter retrospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1188-1194.

How to cite this article: Wesner N, Drevon L, Guedon A, et al; On behalf GFM, MINHEMON (French Network of Dysimmune Disorders Associated to Hemopathies). Inflammatory disorders associated with trisomy 8-myelodysplastic syndromes: French retrospective case-control study. *Eur J Haematol*. 2019;102:63–69. https://doi.org/10.1111/ejh.13174

LEUKEMIA & LYMPHOMA
https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1542152

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE: CLINICAL

Check for updates

Gastrointestinal Behcet's-like disease with myelodysplastic neoplasms with trisomy 8: a French case series and literature review

Nadege Wesner[a,b], Louis Drevon[a,b], Alexis Guedon[c], Jean Baptiste Fraison[d], Benjamin Terrier[e], Salim Trad[e], Jean Emmanuel Kahn[f], Achille Aouba[g], Jerome Gillard[h], Matthieu Ponsoye[e], Thomas Hanslik[e], Clement Gourguechon[i], Eric Liozon[j], Kamel Laribi[k], Julien Rossignol[l], Olivier Hermine[l], Philippe Seksik[m], Lionel Adès[n], Fabrice Carrat[c], Pierre Fenaux[b], Arsène Mekinian[a], Olivier Fain[a] and On behalf GFM and MINHEMON (French Network of dysimmune disorders associated with hemopathies)

[a]Department of Internal Medicine Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; [b]INSERM U938, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Sorbonne Universités, Paris, France; [c]INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique IPLESP, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Sorbonne Université, Paris, France; [d]Department of Internal Medicine, Hôpital Sète, France; [e]Department of Internal Medicine, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt, France; [f]Department of Internal Medicine, Hôpital Foch, Suresnes, France; [g]Department of Internal Medicine, CH Caen, Caen, France; [h]Department of Rheumatology, CH Lons le Saunie, Lons le Saunier, France; [i]Department of Internal Medicine, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France; [j]Department of Internal Medicine, CHU Limoges, Limoges, France; [k]Department of Hematology, Centre Hospitalier Le Mans, Le Mans, France; [l]Department of Hematology, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France; [m]Department of Gastro Enterology Hopital Saint Antoine, Sorbonne Université, APHP, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France; [n]Department of Hematology, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint Louis, Paris, France

ABSTRACT

We report the 11 cases of +8-MDS/MPN associated with Behcet's-like syndrome and compare them with Behcet's disease and Crohn's disease, pool with literature cases for analysis. Data for patients with +8-MDS/MPN and Behçet's-like syndrome were collected from MINHEMON. Eleven patients had Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN (median age 75 years [IQR 65–87]; M/F ratio 0.8). MDS and Behcet's-like syndrome were diagnosed at the same time (7/11, 64%). By comparison with 63 patients with idiopathic Behcet's disease without associated MDS, those with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN were older (median 75 vs 48 years; $p = .0003$) and had less pseudofolliculitis (11% vs 62%; $p = .0045$) and ocular impairment (0% vs 52%; $p = .0008$), but more frequent gastrointestinal involvement (60% vs 13%; $p = .0005$). By comparison with Crohn's disease, 39 patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN were significantly older (median 72 [53–78] vs 36 [27–45] years; $p = .0002$) and more frequently had oral aphtosis (97% vs 5%, $p < .0001$), skin features (50% vs 10%, $p = .0005$) and arthralgia (63% vs 20%, $p = .03$). Median survival did not differ between patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN and those with +8-MDS/MPN ($n = 103$) (47 vs 34 months, $p = .61$). AML-free survival did not differ between patients with MDS/MPN with and without Behcet's-like syndrome ($p = .29$). MDS/MPN with trisomy 8 can be associated with particular phenotype of ulcerative digestive disease resembling Behcet's or Crohn's disease and should be considered a single disease.

KEY MESSAGES

- MDS/MPN with trisomy 8 can be associated with particular phenotype of ulcerative digestive disease resembling Behcet's or Crohn's disease.
- Specific hematological treatment can be necessary and could be effective in particular azacytidine.

ARTICLE HISTORY
Received 24 September 2018
Revised 15 October 2018
Accepted 25 October 2018

KEYWORDS
Behcet's disease; trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome; out-come; treatment

Introduction

Behcet's disease is a systemic vasculitis characterized by recurrent mouth and genital ulcers and ocular, skin and joint involvements. The central nervous system, gastrointestinal tract and vessels are less frequently affected, but their involvement can lead to life-threatening complications [1]. Behcet's disease can develop in children with constitutional trisomy 8 who are also at risk of early myelodysplastic syndrome (MDS). MDS represents clonal marrow stem cell

CONTACT Arsène Mekinian arsene.mekinian@aphp.fr Service de médecine interne, hôpital Saint Antoine, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.

© 2018 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

disorders, whose prognosis is marked by risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML). The MDS/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) category includes myeloid neoplasms with clinical, laboratory and morphologic features that overlap between MDS and MPN. Both can be associated with autoimmune and inflammatory manifestations which can be various and challenge the patient therapy [2–4].

Previously, based on a few case reports, we found a possible link between Behcet's-like syndrome and acquired trisomy 8, but data on clinical phenotype, outcome and treatments are lacking. Case reports of Behcet's-like syndrome associated with trisomy 8-positive MDS/MPN (+8-MDS/MPN) have been published from Asian countries; the cases are characterized by particularly frequent intestinal involvement [5].

A description of gastrointestinal features and outcome in Behcet's-like syndrome related to +8-MDS/MPN and a comparison with other ulcerative digestive diseases are lacking. Thus, we aimed to describe this new type of ulcerative digestive disease associated with +8-MDS/MPN and highlight its distinctive characteristics, in particular in terms of idiopathic Behcet's syndrome and the most common inflammatory digestive disease, Crohn's disease. Here, we report 11 new cases of +8-MDS/MPN associated with Behcet's-like syndrome, compare them with idiopathic Behcet's disease and Crohn's disease, pool our cases with literature cases for analysis and analyze the impact of the ulcerative digestive disease on AML progression and overall survival.

Patients and methods

Data for patients with +8-MDS/MPN and Behçet's-like syndrome were collected from the 'Groupe français des myélodysplasies' (GFM), 'Société Nationale Française de Médecine Interne' (SNFMI) and MINHEMON (French Network of dysimmune disorders associated with hemopathies). To be included, patients had to [1] have MDS/MPN (according to the WHO 2016 classification); [2] have marrow karyotype showing trisomy 8, with or without additional abnormalities; and [3] have Behcet's or Behcet's-like disease; and [4] the interval from diagnosis of MDS and autoimmune/inflammatory disease had to be less than 5 years. The exclusion criteria were MDS secondary to previous immunosuppressive drug treatment; infectious-, drug- or neoplasm-related immune disorders; and Crohn's disease. Behcet's disease diagnosis was considered with three or more of the international Behcet's criteria [1]. Behcet's-like syndrome was defined by the presence of at least two criteria, and/or a combination of gastrointestinal involvement and oral and/or genital aphtosis and/or thrombosis in the absence of other autoimmune/inflammatory disorders and in the absence of granuloma from digestive biopsies.

Data for the following clinical features were collected at baseline, during follow-up and at the last visit: noninfectious fever, skin abnormalities, arthritis, ocular manifestations, gastrointestinal features, neurological peripheral or central involvement, and venous or arterial thrombosis. Laboratory data included blood count, C-reactive protein and serum creatinine kinase levels, hepatitis C virus and HIV serologies, immunological data (antineutrophil cytoplasmic and antinuclear antibodies, cryoglobulinemia) and human leukocyte antigen B51 status, if available. Endoscopic abnormalities were analyzed in the five following anatomical sections: jejunum, ileum, colon, rectum and anus. The presence of morphologic or histopathological lesions was determined from digestive biopsies at each segment: vasculitis, ulceration, inflammation, stenosis, bleeding, abscess, necrosis, perforation and fistula. Response of the associated inflammatory disease was considered complete with the complete disappearance of all clinical signs and normalization of acute phase reactants and partial with at least 50% improvement in clinical and biological signs.

The control groups included patients with idiopathic Behcet's disease (Hôpital Cochin) ($n = 63$) and Crohn's disease (Hôpital Saint Antoine) ($n = 100$) and patients with +8-MDS/MPN without any systemic inflammatory or autoimmune features from the GFM prospective registry ($n = 103$). Controls were matched on sex and disease duration with +8-MDS/MPN patients.

Literature search strategy

Two investigators (NW and AM) searched PubMed, Web of Science and the Cochrane Library for English- and French-language articles published up to January 2018 by using the keywords MDS; trisomy 8; CMML; Behçet's syndrome and vasculitis. All articles with sufficient data were included in the literature review. Among 36 available cases, 28 with sufficient data were included [5–25].

Statistical analysis

Data are expressed as median (interquartile range [IQR]: 25 and 75 percentiles) for quantitative variables and number (percentage) for categorical variables.

Student's *t* test or Mann–Whitney *U*-test was used to compare quantitative data and Chi-square or Fisher's exact test for qualitative variables. Overall survival and AML-free survival were estimated by using Kaplan–Meier curves and were compared between patients with and without Behcet's-like syndrome or according to treatment, with the log-rank test. All tests were two-tailed, and $p < .05$ was considered statistically significant. Statistical analyses involved use of GraphPad Prism v7.00 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) and R v3.4.3 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna Austria).

Results

Features of Behcet's-like syndrome with +8-MDS/MPN

Present series

Eleven patients had Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN (median age 75 years [IQR 65-87]; M/F ratio 0.8). Four (36%) were non-European, all from Sub-Saharan Africa. Two patients fulfilled complete criteria for Behcet's disease, with oral and genital aphtosis and specific skin manifestations (four points according to international Behcet's criteria), one had oral and genital aphtosis with gastrointestinal involvement without granulomatous lesions (three points) and one had oral aphtosis, digestive and specific skin manifestations (two points) (Table 1). The remaining patients had oral aphtosis with venous thrombosis and/or gastrointestinal manifestations. Oral and genital aphtosis was present in 10/11 (90%) and 4/11 (30%) patients, respectively; one patient had thrombosis, without any ocular involvement. Gastrointestinal involvement was present in 8/11 (73%) patients: dysphagia ($n = 7/10$; 70%), diarrhea ($n = 6/11$; 55%), digestive hemorrhage ($n = 7/10$, 70%) and abdominal pain ($n = 7/10$, 70%). Median C-reactive protein level was 38 mg/L [IQR 18–112].

MDS and Behcet's-like syndrome were usually diagnosed at the same time (7/11, 64%), and patients had inflammatory symptoms after the diagnosis of MDS in 4/11 cases (36%). The underlying MDS/MPN subtypes were MDS with single lineage dysplasia, unclassified MDS and MDS/MPN in one patient each (9%). MDS cases were MDS with excess blasts type 1, MDS with excess blasts type 2, MDS with multilineage dysplasia and CMML in 2/11 patients each (18%). Specific hematological treatment (first- or second-line therapy) was started in 9/11 patients (82%) and consisted of azacytidine ($n = 7$) and lenalidomide and hydroxycarbamide in one patient each. Complete or partial hematological response was achieved in 5/11 (45%) patients.

By comparison with 63 patients with idiopathic Behcet's disease without associated MDS, those with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN were older

Table 1. Characteristics of Behçet's-like syndrome with and without trisomy 8-myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) (our cases, pooled with literature cases and idiopathic Behcet's disease).

Characteristics	MDS/MPN-related Behçet's-like syndrome $n = 11$	MDS/MPN-related Behçet's-like syndrome $n = 39$ (our cases and literature review)	Non-MDS/MPN–related Behçet's disease $n = 63$
Age, years (median [IQR])	75 (65–87)*	59 (36–75)	48 (39–57)
Females (*n*, %)	6/11 (55)	24/39 (62)	30/63 (47)
IPSS-R risk categories			
Low	3/9 (33)	4/24 (17)	
Intermediate	1/9 (11)	3/24 (13)	
High	4/9 (44)	5/24 (21)	
Very high	1/9 (11)	0	
NA	2/11 (18)	24/39 (62)	
Non-European (*n*, %)	4/11 (36)	29/38 (76)**	18/63 (29)
Age at diagnosis, years (median [IQR])	72 (53–78)*	–	33 (27–40)
Oral aphtosis (*n*, %)	10/11 (90)	35/36 (97)	62/63 (98)
Genital aphtosis (*n*, %)	4/11 (30)*	21/32 (66)	45/63 (71)
Erythema nodosa (*n*, %)	1/9 (11)	7/27 (26)	8/63 (13)
Pseudofolliculitis (*n*, %)	1/9 (11)*	8/26 (31)**	39/63 (62)
Pathergy (*n*, %)	0/4	9/18 (50)**	8/63 (13)
Arthralgia (*n*, %)	5/10 (50)	12/19 (63)	46/63 (73)
Central neurologic impairment (*n*, %)	0	0/12 (0)**	16/63 (25)
Peripheral neurologic impairment (*n*, %)	0	0/12 (0)**	16/63 (25)
Uveitis (*n*, %)	0*	1/32 (3)**	33/63 (52)
Arterial thrombosis (*n*, %)	0	0/10 (0)	7/63 (11)
Superficial venous thrombosis (*n*, %)	0	0/14 (0)	6/63 (9.5)
Deep venous thrombosis (*n*, %)	1/10 (10)	4/14 (29)	9/63 (14)
Gastrointestinal endoscopic abnormalities (*n*, %)	6/10 (60)*	29/34 (85)**	8/63 (13)
Death (*n*, %)	7/10 (70)	17/20 (85)	–

*$p < .05$. Our cases compared to non-MDS Behcet's disease.
**$p < .05$. Our cases and literature-pooled data compared to non-MDS Behcet's disease.

(median 75 vs 48 years; $p = .0003$) and had significantly less pseudofolliculitis (11% vs 62%; $p = .0045$) and ocular impairment (0% vs 52%; $p = .0008$), but more frequent gastrointestinal involvement (60% vs 13%; $p = .0005$) (Table 1).

Present series pooled with literature data

We combined the 39 patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN from the present series ($n = 11$) and the literature ($n = 28$; median age 59 years [IQR 36–75]; M/F ratio 0.4) (Table 1). By comparison with 63 patients with non-MDS–related Behcet's disease, 39 patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN were more frequently non-European (76% vs 29%; $p = .0005$) and less frequently had pseudofolliculitis (31% vs 62%, $p = .05$), central and peripheral neurological (0% vs 25%; $p = .049$) and ocular involvements (3% vs 52%, $p = .0001$). Gastrointestinal signs and endoscopic abnormalities were more frequent in patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN than non-MDS–related Behcet's disease (85% vs 13%, $p = .0001$). Ileocaecal localization was the most represented (79%), with various nonspecific histological features: ulcerations in 83%, inflammation in 68% and vasculitis in 18% of patients.

Comparison between behcet's-like syndrome with +8-MDS/MPN and Crohn's disease

Because a digestive presentation could be similar to Crohn's disease, we compared patients with this new subtype of +8-MDS/MPN–related disease to those with Crohn's disease. By comparison with 100 patients with idiopathic Crohn's disease, 39 patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN were significantly older (median 72 [53–78] vs 36 [27–45] years; $p = .0002$) (Table 2) and more frequently had oral aphtosis (97% vs 5%, $p < .0001$), skin features (50% vs 10%, $p = .0005$) and arthralgia (63% vs 20%, $p = .03$). As expected, endoscopic abnormalities (ulcerations, bleeding, stenosis, fistula or perforation) were less frequent in Behcet's-like syndrome with +8-MDS/MPN than Crohn's disease (85% vs 100%, $p = .0001$). The gastrointestinal lesion distribution was similar, except that colic involvement was less frequent in Behcet's-like syndrome with +8-MDS/MPN (42% vs 55%, $p = .03$). Gut stenosis was seen only in Crohn's disease (26% vs 0%, $p = .01$). In total, 16 patients (16%) with Crohn's disease and none with +8-MDS/MPN had penetrating diseases. Intestinal surgery was required in four patients with Crohn's disease and three with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN.

Treatment and outcome of Behcet's-like syndrome with +8-MDS/MPN

Overall, 36/39 (92%) patients (11 this series and 38 literature cases) with +8-MDS/MPN and Behcet's-like syndrome received treatment: 26 (72%) with steroids (prednisone median dose 30 mg/day [IQR 20–48]). Along with steroids, immunosuppressive drugs were ciclosporine ($n = 4$), salazopyrine ($n = 3$) and anakinra, azathioprine, infliximab or thalidomide ($n = 1$ each).

Table 2. Characteristics of patients with Behcet's-like syndrome and trisomy 8-MSD/MPN neoplasms and those with Crohn's disease.

Characteristics	Behcet's-like syndrome with MDS/MPN N = 11	Behcet's-like syndrome with MDS/MPN $n = 39$ (our cases and literature review)	Crohn's disease $n = 100$
Age, years (median [IQR])	75 (65–87)	59 (36–75)	36 (27–45)
Females (*n*, %)	6/11 (55)	24/39 (62)	68/100 (68)
Non-European (*n*, %)	4/11 (36)*	29/38 (76)	69/94 (73)
Age at diagnosis (median [IQR])	72 (53–78)*	–	36 (27–45)
Skin manifestations (n, %)	3/10 (30)	15/30 (50)**	10/100 (10)
Arthralgia (*n*, %)	5/10 (50)*	12/19 (63)**	20/100 (20)
Uveitis (*n*, %)	0	1/32 (3)	3/100 (3)
Oral aphtosis (*n*, %)	9/10 (90)*	35/36 (97)**	5/100 (5)
Endoscopic abnormalities (*n*, %)	6/10 (60)*	29/34 (85)**	100/100 (100)
Jejunal lesions (*n*, %)	0	0	4/100 (4)
Ileal lesions (*n*, %)	5/10 (50)	26/33 (79)	67/100 (67)
Colic lesions (*n*, %)	4/10 (40)	13/31 (42)**	55/100 (55)
Sigmoid/rectum lesions (*n*, %)	3/10 (30)	8/28 (29)	32/100 (32)
Anus lesions (*n*, %)	5/10 (50)*	6/29 (21)	17/100 (17)
Stenosis (*n*, %)	0*	0**	26/100 (26)
Perforation (*n*, %)	0	2/20 (10)	16/100 (16)
Granuloma (*n*, %)	1/8 (13)	2/11 (18)	19/100 (19)
Death (*n*, %)	7/10 (70)*	17/20 (85)**	0/100 (0)

*$p < .05$. Our cases compared to Crohn's disease.
**$p < .05$. Our cases and literature pooled data compared to Crohn's disease.

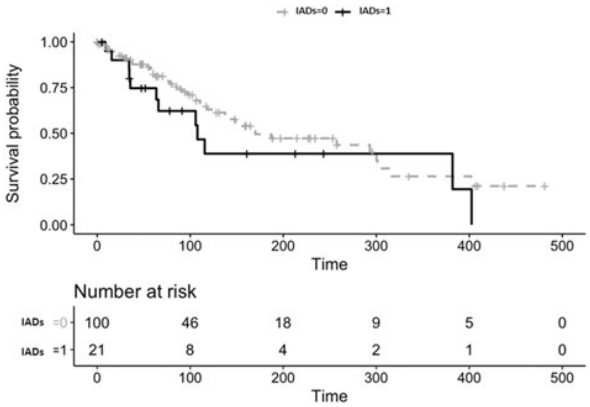

Figure 1. Overall survival in trisomy 8-myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) with and without Behcet's-like syndrome.

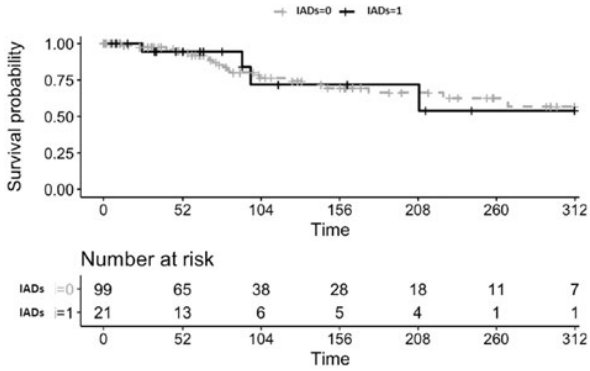

Figure 2. Progression to acute myeloid leukemia in trisomy 8-MDS/MPN with and without Behcet's-like syndrome.

Nine patients who did not received steroids as first-line therapy received salazopyrine ($n = 2$), thalidomide ($n = 2$) or colchicine ($n = 2$) or underwent surgery ($n = 3$). Only seven patients received long-term colchicine. In all, 20/39 (53%) cases showed complete/partial response to first-line therapy for Behcet's-like syndrome. For 15/39 (42%) patients, second-line therapy was required for refractory disease ($n = 6$), steroid dependence ($n = 4$) or relapse ($n = 5$) and included steroid pulses ($n = 3$), tumor necrosis factor α blockers ($n = 3$), salazopyrine ($n = 3$), azathioprine ($n = 3$), and cyclosporine, methotrexate, thalidomide, anakinra, tacrolimus ($n = 1$ each), which resulted in complete or partial response in 8/12 (67%) analyzable cases. Surgery and/or endoscopic treatment for digestive perforation, severe hemorrhage and/or fistula was required in 9/39 (23%) patients.

First- or second-line specific hematological treatment was used in 19/39 (48%) patients and consisted of azacytidine ($n = 10$), hydroxycarbamide/anagrelid ($n = 4$), ciclosporin ($n = 1$), allograft transplant ($n = 2$) and lenalidomide ($n = 2$). Complete or partial hematological response was achieved in seven patients. Among the ten patients treated with azacytidine (eight from our case series and two literature cases), seven were treated for high-risk MDS (IPSS-R > 3) and three for refractory Behcet's disease despite low risk underlying MDS. The effect of azacytidine on Behcet's-like syndrome could be assessed in six patients with partial or complete response ranging from 3 ($n = 3$), 6 ($n = 1$) and 12 months ($n = 2$) after treatment started. In total, 17/20 (85%) patients died during follow-up: 12 from infectious complications, 3 from hematological complications and 2 with undetermined deaths.

Median survival did not differ between patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN and those with +8-MDS/MPN without any inflammatory/autoimmune features ($n = 103$), including overall treated and untreated patients (47 vs 34 months, log-rank test $= 0.61$) (Figure 1). There was no significant difference of IPSS-R risk categories distribution between the groups. AML-free survival did not differ between patients with MDS/MPN with and without Behcet's-like syndrome (log-rank test $= 0.29$) (Figure 2). As expected, considering all MDS/MPN patients (with and without Behcet's-like syndrome) hematological treatment by azacytidine (used if IPSS-R > 3) significantly improved overall survival (median 24 vs 6 months for untreated MDS; log rank < 0.001).

Discussion

We found that Behcet's-like syndrome associated with +8-MDS/MPN has a particular clinical phenotype, mainly represented by frequent gastrointestinal involvement, and less ocular and central neurological impairment. We believe it could be a new entity associated with MDS/CMML characterized by ulcerative gastrointestinal involvement. The presence of Behcet's-like syndrome seems to not impair overall survival and AML progression in +8-MDS/CMML patients. The gastrointestinal lesion distribution in the disease and in Crohn's disease seems to be similar, but with less frequent digestive complications in the former, even in patients with less immunosuppressive therapy.

Several case reports from Asian groups raised the possible association of Behcet's-like syndrome with underlying +8-MDS/MPN, but no comparison was made with features of idiopathic Behcet's disease. We show here that +8-MDS/MPN–related Behcet's-like disease rarely has neurological and ocular involvement, but gastrointestinal involvement seems to be one of the major characteristics of the combination as

compared with non-MDS/MPN–related Behcet's disease. The combination may constitute a particular subset of a new ulcerative digestive disease related to hematological disease.

Any part of the digestive tract can be involved, from the mouth to anus, as in Crohn's disease. The diagnosis of Crohn's disease is based on endoscopic and histological features, but we found no specific features to distinguish the gastrointestinal involvement related to Behcet's syndrome. Even the difference with Crohn's disease can be difficult to assess in some cases; the presence of specific skin features and high prevalence of oral aphtosis could argue for Behcet's-like syndrome.

We previously showed the particular clinical phenotype–genotype association of patients with Behcet's-like syndrome and +8-MDS/MPN. Several genes could be overexpressed in the presence of trisomy 8. Defensin is an important molecule in immune activation at the epithelial surface. Patients with constitutional trisomy 8 and Behcet's disease show increased gene copy numbers of the variable number neutrophil-defensing gene DEFA1A3 [26]. Other reports suggested that trisomy 8 may lead to the development of intestinal ulcers by the production of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor α and interleukins 1 and 6 [27] or the production of reactive oxygen species.

Conflicting data concern the impact on overall survival and progression to AML in the presence of autoimmune and inflammatory manifestations (IADs). Previously, a study raised the possible impact of vasculitis on overall survival but with mainly a few cases of cryoglobulinemic vasculitis [28]. Considering low-risk MDS, recent study showed that the presence of IADs significantly impacted the overall survival [3]. We previously showed no difference in overall survival with various subtypes of IADs as compared with MDS/CMML without IADs [2]. Similarly, in our case series of Behcet's-like syndrome, overall survival and progression to acute myeloid leukemia remained similar with and without inflammatory disease, and only the response to hematological therapy conferred an improvement in survival.

In conclusion, MDS/MPN with trisomy 8 can be associated with particular phenotype of ulcerative digestive disease resembling Behcet's or Crohn's disease and should be considered a single disease. The differential diagnosis could sometimes be difficult. Further studies are needed to determine the role of overexpressed genes and the underlying mechanisms and determine the best regimen for treatment.

Potential conflict of interest: Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article online at http://doi.org/10.1080/10428194.2018.1542152.

ORCID

Salim Trad http://orcid.org/0000-0001-8927-9180

References

[1] International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2014;28:338–347.

[2] Mekinian A, Grignano E, Braun T, et al. Systemic inflammatory and autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia: a French multicentre retrospective study. Rheumatol Oxf Engl. 2016;55:291–300.

[3] Montoro J, Gallur L, Merchán B, et al. Autoimmune disorders are common in myelodysplastic syndrome patients and confer an adverse impact on outcomes. Ann Hematol. 2018;97:1349–1356.

[4] Fozza C. The burden of autoimmunity in myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol. 2018;36:15–23.

[5] Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndromes: a case report and a review of the literature. Cancer. 1997;79:262–268.

[6] Kawano S, Hiraoka S, Okada H, et al. Clinical features of intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome and trisomy 8. Acta Med Okayama. 2015;69:365–369.

[7] Takizawa Y, Setoguchi K, Kobayashi T, et al. Severe gastrointestinal disease development coinciding with the progression of myelodysplastic syndrome after a long-term mild course of Behcet's disease. Int J Rheum Dis. 2017;20:1856–1859.

[8] Della Rossa A, Tavoni A, Tognetti A, et al. Behçet's disease with gastrointestinal involvement associated with myelodysplasia in a patient with congenital panhypopituitarism. Clin Rheumatol. 1998;17:515–517.

[9] Chen Y, Shen Y, Ma H-F, et al. Infliximab associated with life-threatening lung infection in a patient with Behcet disease with intestinal and hematopoietic system involvement: a case report. Medicine (Baltimore). 2017;96:e9202.

[10] Yano K, Eguchi K, Migita K, et al. Behcet's disease complicated with myelodysplastic syndrome: a report of two cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 1996;15:91–93.

[11] Endo M, Sekikawa A, Tsumura T, et al. A case of myelodysplastic syndrome with intestinal Behçet's disease-like symptoms treated by prednisolone and azacitidine. Am J Case Rep. 2015;16:827–831.

VII. Bibliographie

1. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2012 Aug;11(10):754–65.

2. Bowness P. HLA-B27. Annu Rev Immunol. 2015;33:29–48.

3. Gran JT, Husby G, Thorsby E. The association between rheumatoid arthritis and the HLA antigen DR4. Ann Rheum Dis. 1983 Jun;42(3):292–6.

4. Gallo V, Giardino G, Capalbo D, Palamaro L, Romano R, Santamaria F, et al. Alterations of the autoimmune regulator transcription factor and failure of central tolerance: APECED as a model. Expert Rev Clin Immunol. 2013 Jan;9(1):43–51.

5. Bennett CL, Ochs HD. IPEX is a unique X-linked syndrome characterized by immune dysfunction, polyendocrinopathy, enteropathy, and a variety of autoimmune phenomena. Curr Opin Pediatr. 2001 Dec;13(6):533–8.

6. Magerus-Chatinet A, Stolzenberg M-C, Lanzarotti N, Neven B, Daussy C, Picard C, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a homozygous null FAS ligand (FASLG) mutation. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):486–90.

7. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2012 Feb;42(1):102–11.

8. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med. 2002 Sep 19;347(12):911–20.

9. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. Nat Rev Rheumatol. 2014 Dec;10(12):740–51.

10. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Düsseldorf MDS-registry. Leuk Res. 2011 Dec;35(12):1591–6.

11. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, et al. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. Nature. 2011 Sep 11;478(7367):64–9.

12. Haase D, Germing U, Schanz J, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Hildebrandt B, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood. 2007 Dec 15;110(13):4385–95.

13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 19;127(20):2391–405.

14. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. Br J Haematol. 1997 Nov;99(2):344–51.

15. Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy. Oncogene. 2002 Aug 12;21(35):5483–95.

16. 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. 2009 Mar;10(3):223–32.

17. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: diagnosis and classification. Autoimmun Rev. 2014 May;13(4–5):569–73.

18. Sawanobori M, Yamaguchi S, Hasegawa M, Inoue M, Suzuki K, Kamiyama R, et al. Expression of TNF receptors and related signaling molecules in the bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res. 2003 Jul;27(7):583–91.

19. Giannouli S, Tzoanopoulos D, Ritis K, Kartalis G, Moutsopoulos HM, Voulgarelis M. Autoimmune manifestations in human myelodysplasia: a positive correlation with interferon regulatory factor-1 (IRF-1) expression. Ann Rheum Dis. 2004 May;63(5):578–82.

20. Epperson DE, Nakamura R, Sauntharajah Y, Melenhorst J, Barrett AJ. Oligoclonal T cell expansion in myelodysplastic syndrome: evidence for an autoimmune process. Leuk Res. 2001 Dec;25(12):1075–83.

21. Epling-Burnette PK, Painter JS, Rollison DE, Ku E, Vendron D, Widen R, et al. Prevalence and clinical association of clonal T-cell expansions in Myelodysplastic Syndrome. Leukemia. 2007 Apr;21(4):659–67.

22. Yoshida Y. Hypothesis: apoptosis may be the mechanism responsible for the premature intramedullary cell death in the myelodysplastic syndrome. Leukemia. 1993 Jan;7(1):144–6.

23. Braun T, Fenaux P. Myelodysplastic Syndromes (MDS) and autoimmune disorders (AD): cause or consequence? Best Pract Res Clin Haematol. 2013 Dec;26(4):327–36.

24. Hamblin TJ. Immunological abnormalities in myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 1996 Apr;33(2):150–62.

25. Anderson LA, Pfeiffer RM, Landgren O, Gadalla S, Berndt SI, Engels EA. Risks of myeloid malignancies in patients with autoimmune conditions. Br J Cancer. 2009 Mar 10;100(5):822–8.

26. Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. Age-related autoimmunity. BMC Med. 2013 Apr 4;11:94.

27. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. The Lancet. 2014 Jun 28;383(9936):2239–52.

28. Chen G, Zeng W, Miyazato A, Billings E, Maciejewski JP, Kajigaya S, et al. Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. Blood. 2004 Dec 15;104(13):4210–8.

29. Sloand EM, Mainwaring L, Fuhrer M, Ramkissoon S, Risitano AM, Keyvanafar K, et al. Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. Blood. 2005 Aug 1;106(3):841–51.

30. Sloand EM, Pfannes L, Chen G, Shah S, Solomou EE, Barrett J, et al. CD34 cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. Blood. 2007 Mar 15;109(6):2399–405.

31. Sloand EM, Kim S, Fuhrer M, Risitano AM, Nakamura R, Maciejewski JP, et al. Fas-mediated apoptosis is important in regulating cell replication and death in trisomy 8 hematopoietic cells but not in cells with other cytogenetic abnormalities. Blood. 2002 Dec 15;100(13):4427–32.

32. Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. Clin Exp Rheumatol. 2010 Aug;28(4 Suppl 60):S2-5.

33. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behcet's syndrome in nonendemic regions. Curr Opin Rheumatol. 2017;29(1):12–6.

34. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens. 1999 Sep;54(3):213–20.

35. Sayinalp N, Ozcebe OI, Ozdemir O, Haznedaroğlu IC, Dündar S, Kirazli S. Cytokines in Behçet's disease. J Rheumatol. 1996 Feb;23(2):321–2.

36. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. J Rheumatol. 1993 Sep;20(9):1544–9.

37. Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol. 2016 Jan;28(1):39–44.

38. Sohn S, Lee E-S, Bang D. Learning from HSV-infected mice as a model of Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2012 Jun;30(3 Suppl 72):S96-103.

39. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2007 Aug;25(4 Suppl 45):S27-33.

40. Sonmez C, Yucel AA, Yesil TH, Kucuk H, Sezgin B, Mercan R, et al. Correlation between IL-17A/F, IL-23, IL-35 and IL-12/-23 (p40) levels in peripheral blood lymphocyte cultures and disease activity in Behcet's patients. Clin Rheumatol. 2018 Mar 20;

41. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):338–47.

42. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behçet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. N Engl J Med. 2015 Apr 16;372(16):1510–8.

43. Wang H-L, Zhou Y-M, Zhu G-Z, Yang Z, Hua B-J. Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases: a retrospective hospital-based study. Clin Rheumatol. 2018 Jan;37(1):81–5.

44. Papageorgiou A, Ziakas PD, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Indications for bone marrow examination in autoimmune disorders with concurrent haematologic alterations. Clin Exp Rheumatol. 2013 Feb;31(1):76–83.

45. Lin Y, Li G, Zheng W, Tian X, Zhang F. Behcet's disease associated with malignancy: a report of 41 Chinese cases. Int J Rheum Dis. 2014 May;17(4):459–65.

46. Han M, Jung YS, Kim WH, Cheon JH, Park S. Cancer Risk in Patients with Intestinal Behçet's Disease: A Nationwide Population-Based Study. Gut Liver. 2018 15;12(4):433–9.

47. Ahn JK, Cha H-S, Koh E-M, Kim S-H, Kim YG, Lee C-K, et al. Behcet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8. Rheumatology (Oxford). 2008 Aug;47(8):1228–30.

48. Touma Z, Farra C, Hamdan A, Shamseddeen W, Uthman I, Hourani H, et al. TNF polymorphisms in patients with Behçet disease: a meta-analysis. Arch Med Res. 2010 Feb;41(2):142–6.

49. Claessens Y-E, Bouscary D, Dupont J-M, Picard F, Melle J, Gisselbrecht S, et al. In vitro proliferation and differentiation of erythroid progenitors from patients with myelodysplastic syndromes: evidence for Fas-dependent apoptosis. Blood. 2002 Mar 1;99(5):1594–601.

50. Maciejewski J, Selleri C, Anderson S, Young NS. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. Blood. 1995 Jun 1;85(11):3183–90.

51. Arimura K, Arima N, Matsushita K, Akimoto M, Park CY, Uozumi K, et al. High incidence of morphological myelodysplasia and apoptotic bone marrow cells in Behçet's disease. J Clin Immunol. 2007 Mar;27(2):145–51.

52. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF-α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2011 Apr;21(2):184–91.

53. Kimura M, Tsuji Y, Iwai M, Inagaki M, Madian A, Yoshino T, et al. Usefulness of Adalimumab for Treating a Case of Intestinal Behçet's Disease With Trisomy 8 Myelodysplastic Syndrome. Intest Res. 2015 Apr;13(2):166–9.

54. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, et al. Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical therapies - our case experience and review of the literature. Digestion. 2013;88(4):217–21.

55. Chen Y, Shen Y, Ma H-F, Cai J-F, Hua Y-Q, Zou J, et al. Infliximab associated with life-threatening lung infection in a patient with Behcet disease with intestinal and hematopoietic system involvement: A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(50):e9202.

56. Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, Kahn J-E, Terriou L, Liozon E, et al. Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. Autoimmun Rev. 2017 Sep;16(9):903–10.

57. Nonami A, Takenaka K, Sumida C, Aizawa K, Kamezaki K, Miyamoto T, et al. Successful treatment of myelodysplastic syndrome (MDS)-related intestinal Behçet's disease by up-front cord blood transplantation. Intern Med. 2007;46(20):1753–6.

58. Yamato K. Successful cord blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome with Behçet disease. Int J Hematol. 2003 Jan;77(1):82–5.

59. Tomonari A, Tojo A, Takahashi T, Iseki T, Ooi J, Takahashi S, et al. Resolution of Behçet's disease after HLA-mismatched unrelated cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome. Ann Hematol. 2004 Jul;83(7):464–6.

60. Kook M-H, Yhim H-Y, Lee N-R, Song E-K, Kim HS, Yim C-Y, et al. Successful treatment of myelodysplastic syndrome and Behcet colitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Korean J Intern Med. 2014 Jan;29(1):123–5.

61. Endo M, Sekikawa A, Tsumura T, Maruo T, Osaki Y. A Case of Myelodysplastic Syndrome with Intestinal Behçet's Disease-Like Symptoms Treated by Prednisolone and Azacitidine. Am J Case Rep. 2015 Nov 21;16:827–31.

62. Fraison J-B, Mekinian A, Grignano E, Kahn J-E, Arlet J-B, Decaux O, et al. Efficacy of Azacitidine in autoimmune and inflammatory disorders associated with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res. 2016 Apr;43:13–7.

63. Sánchez-Abarca LI, Gutierrez-Cosio S, Santamaría C, Caballero-Velazquez T, Blanco B, Herrero-Sánchez C, et al. Immunomodulatory effect of 5-azacytidine (5-azaC): potential role in the transplantation setting. Blood. 2010 Jan 7;115(1):107–21.

64. Poplutz MK, Wessels I, Rink L, Uciechowski P. Regulation of the Interleukin-6 gene expression during monocytic differentiation of HL-60 cells by chromatin remodeling and methylation. Immunobiology. 2014 Aug;219(8):619–26.

65. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood. 2012 Apr 5;119(14):3361–9.

66. Udayakumar AM, Al-Kindy A. Constitutional trisomy 8 mosaicism syndrome: case report and review. J Pediatr Genet. 2013 Dec;2(4):197–201.

67. Brady AF, Waters CS, Pocha MJ, Brueton LA. Chronic myelomonocytic leukaemia in a child with constitutional partial trisomy 8 mosaicism. Clin Genet. 2000 Aug;58(2):142–6.

68. Paulsson K, Johansson B. Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Pathol Biol. 2007 Feb;55(1):37–48.

69. Becker K, Fitzgerald O, Green AJ, Keogan M, Newbury-Ecob R, Greenhalgh L, et al. Constitutional trisomy 8 and Behçet syndrome. Am J Med Genet A. 2009 May;149A(5):982–6.

70. Baidas S, Chen T-J, Kolev V, Wong L-J, Imholte J, Qin N, et al. Constitutional trisomy 8 mosaicism due to meiosis II non-disjunction in a phenotypically normal woman with hematologic abnormalities. Am J Med Genet A. 2004 Feb 1;124A(4):383–7.

71. Ando S, Maemori M, Sakai H, Ando S, Shiraishi H, Sakai K, et al. Constitutional trisomy 8 mosaicism with myelodysplastic syndrome complicated by intestinal Behcet disease and antithrombin III deficiency. Cancer Genet Cytogenet. 2005 Oct 15;162(2):172–5.

72. Fine LA, Hoffman LD, Hoffman MD. Aphthous ulcerations associated with trisomy 8-positive myelodysplastic syndrome. J Am Acad Dermatol. 2007 Aug;57(2 Suppl):S38-41.

73. Karuvannur S, Lipstein E, Brennessel D, Rosner F. Atypical Behçet's syndrome in a patient with myelodysplastic syndrome. Mt Sinai J Med. 2001 Nov;68(6):403–5.

74. Kovacs E, Nemeth H, Telek B, Ujfalusi A, Balogh E, Pasztor E, et al. Behçet's disease in a patient with myelodysplastic syndrome. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Dec;9(6):459–61.

75. Kawabata H, Sawaki T, Kawanami T, Shimoyama K, Karasawa H, Fukushima T, et al. Myelodysplastic syndrome complicated with inflammatory intestinal ulcers: significance of trisomy 8. Intern Med. 2006;45(22):1309–14.

76. Hattori H, Hoshida S, Yoneda S. Sweet's syndrome associated with recurrent fever in a patient with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. 2003 May;77(4):383–6.

77. Fujimura T, Yukawa N, Nakashima R, Imura Y, Kawabata D, Nojima T, et al. Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8: report of two cases and review of the literature. Mod Rheumatol. 2010 Aug;20(4):413–9.

78. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. Nat Genet. 2016 Jan;48(1):67–73.

79. Kawano S, Hiraoka S, Okada H, Akita M, Iwamuro M, Yamamoto K. Clinical Features of Intestinal Behçet's Disease Associated with Myelodysplastic Syndrome and Trisomy 8. Acta Med Okayama. 2015;69(6):365–9.

80. Takizawa Y, Setoguchi K, Kobayashi T, Kuwata G. Severe gastrointestinal disease development coinciding with the progression of myelodysplastic syndrome after a long-term mild course of Behcet's disease. Int J Rheum Dis. 2017 Nov;20(11):1856–9.

81. Yano K, Eguchi K, Migita K, Takashima H, Tamura M, Izumino K, et al. Behcet's disease complicated with myelodysplastic syndrome: a report of two cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 1996 Jan;15(1):91–3.

82. Mantzourani MG, Chantziara K, Thanopoulou I, Variami H, Vaiopoulos G, Pangalis GA. Coexistence of Behcet's disease and chronic myelomonocyte leukemia with trisomy 8: a case report and review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2009 Apr;27(2 Suppl 53):S85-87.

83. Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K, Kohno T, Takeoka K, Saburi Y, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndromes. A case report and a review of the literature. Cancer. 1997 Jan 15;79(2):262–8.

84. Oh EJ, Yoon JS, Park YJ, Cho CS, Kim BK. Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report. J Korean Med Sci. 1999 Dec;14(6):685–7.

85. Thachil JV, Salim R, Field A, Moots R, Bolton-Maggs P. Myelodysplastic syndrome with trisomy 8 associated with Behçet syndrome: an immunologic link to a karyotypic abnormality. Pediatr Blood Cancer. 2008 Mar;50(3):649–51.

86. Koguchi-Yoshioka H, Inokuma D, Kanda M, Kondo M, Kikuchi K, Shimizu S. Behçet's disease-like symptoms associated with myelodysplastic syndrome with trisomy 8: a case report and review of the literature. Acta Derm Venereol. 2014 May;94(3):355–6.

87. Tanaka H, Shimizu N, Tougasaki E, Kawajiri C, Hashimoto S, Takeda Y, et al. Successful treatment by azacitidine therapy of intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. 2013 Apr;97(4):520–4.

88. Chen H-C, Chiu Y-M. Large-vessel thrombosis in intestinal Behçet's disease complicated with myelodysplastic syndrome and trisomy 8. World J Gastroenterol. 2012 Mar 14;18(10):1137–40.

89. Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Sakashita K, Nakayama Y, Higuchi Y, et al. A case of Behcet's disease associated with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 and a gain-of-function mutation in SHP-2. Rheumatology (Oxford). 2011 Jul;50(7):1342–4.

90. Hasegawa H, Iwamasa K, Hatta N, Fujita S. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome with elevated levels of inflammatory cytokines. Mod Rheumatol. 2003 Dec;13(4):350–5.

91. Adachi Y, Tsutsumi A, Murata H, Takemura H, Chino Y, Takahashi R, et al. Behçet's disease accompanied by myelodysplastic syndrome with trisomy 8: two case reports and a review of 15 Japanese cases. Mod Rheumatol. 2003 Mar;13(1):90–4.

92. Della Rossa A, Tavoni A, Tognetti A, Testi C, Bombardieri S. Behçet's disease with gastrointestinal involvement associated with myelodysplasia in a patient with congenital panhypopituitarism. Clin Rheumatol. 1998;17(6):515–7.

93. Fujiwara D, Hamada T, Yamasaki O, Sando Y, Saeki K, Fujii N, et al. Successful use of etoposide for pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome and trisomy 8: cytokine profiles during treatment. Eur J Dermatol. 2017 Sep 1;27(5):525–7.

94. Haga N, Iwata H, Yamaguchi Y, Shirato T, Nishimura K, Yamane N, et al. Mucocutaneous pyoderma gangrenosum due to trisomy 8 neutrophilic infiltrates in a patient with myelodysplastic syndrome. British Journal of Dermatology. 2016 Jan 1;174(1):239–41.

95. Nishida A, Miyamoto A, Yamamaoto H, Uchida N, Izutsu K, Wake A, et al. Possible Association of Trisomy 8 with Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis in Myelodysplastic Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jul 15;184(2):279–80.

Titre : Manifestations dysimmunitaires associées aux syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8.

Résumé : Les syndromes myélodysplasiques (SMD) avec trisomie 8 associés à des manifestations dysimmunitaires (MDI) (n=21) ont été comparés à 103 cas sans MDI associée. Les MDI étaient essentiellement des pseudo-Behçet dans 52% des cas (n=11) ou des rhumatismes inflammatoires dans 19% des cas (n=4). Près de 90% des patients (15/17) ont été traités par corticoïdes avec une réponse complète dans 35% (7/17) et partielle dans 47% des cas (8/17). Chez 7 patients traités par azacytidine, 5 étaient en rémission complète et 2 en réponse partielle sur le plan dysimmunitaire. Par rapport aux 103 patients sans MDI, nos cas étaient non européens (p = 0.005) et avaient un caryotype défavorable (p < 0.001). Il n'y avait pas de différence de survie globale ou de progression vers leucémie aigüe myéloïde. Nous avons comparé les 11 cas de pseudo-Behçet associés aux cas de la littérature (n = 28) avec des maladies de Behçet idiopathiques et des maladies de Crohn. Par rapport aux 63 Behçet, les cas étaient plus âgés (75 vs 48 ans, p = 0.0003), avaient moins de pseudofolliculite (11% vs 62%, p = 0.0045) et d'atteinte ophtalmologique (0% vs 52%, p = 0.0008), mais plus d'atteinte digestive (60% vs 13%, p = 0.0005). Par rapport aux 100 Crohn, les cas étaient plus âgés (72 vs 36 ans, p = 0.0005) et avaient plus fréquemment une aphtose orale (97% vs 5%, p < 0.0001), des signes cutanés (50% vs 10%, p = 0.0005) et des arthralgies (63% vs 20%, p = 0.03).
Les MDI associées aux SMD avec trisomie 8 sont variées mais dominées par le pseudo-Behçet qui est un phénotype particulier de maladie ulcérante digestive ressemblant à une maladie de Behçet ou de Crohn. Le traitement par azacytidine est à envisager.

Mots clés : Syndromes myélodysplasiques, trisomie 8, immunité, Behçet, Crohn

Title : Dysimmunitary manifestations related to myelodsyplastic syndromes with trisomy 8.

Abstract : Myelodysplastic syndromes (MDS) with trisomy 8 (+8-MDS) associated with inflammatory and autoimmune diseases (IADs) (n=21) were compared with 103 cases without IADs. The IADs were mostly Behçet's-like disease in 11 (52%) patients or inflammatory arthritis in 4 (19%). Overall 90% (15/17) of patients received steroids, with complete and partial response in 7/17 (35%) and 8/17 (47%) respectively. For 7 patients receiving azacytidine, five achieved remission and two partial response regarding IADs. As compared with the 103 cases without IADs, those with IADs were more often non-European (p = 0.005) and had poor karyotype (p < 0.001). We found no difference in overall survival or acute myeloid leukemia progression between two groups. We compared the 11 cases of +8-MDS associated with Behcet's-like syndrome and those from litterature (n = 28) with Behcet's disease and Crohn's disease. By comparison with 63 Behcet's disease those with Behcet's-like syndrome and +8-MDS were older (median 75 vs 48 years; p=0.0003) and had less pseudofolliculitis (11% vs 62%; p=0.0045) and ocular impairment (0% vs 52%; p=0.0008), but more frequent gastrointestinal involvement (60% vs 13%; p=0.0005). By comparison with 100 Crohn's disease, our were older (median 72 [53–78] vs 36 [27–45] years; p=0.0002) and more frequently had oral aphtosis (97% vs 5%, p<0.0001), skin features (50% vs 10%, p=0.0005) and arthralgia (63% vs 20%, p=0.03).
The spectrum of IADs associated with +8- MDS/MPN is varied but dominated by Behçet's-like disease, corresponding to a particular phenotype of ulcerative digestive disease resembling Behcet's or Crohn's disease. Azacytidine could be an effective alternative.

Key words : Myelodysplastic syndromes, chromosome 8, trisomy, Behcet syndrome, Crohn disease, immunity

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06