

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTRE DE  
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA -1-  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme de Master  
En Sciences de la Nature et de la Vie  
**Filière : SCIENCES BIOLOGIQUES**  
**Option : Génétique**

**THEME**

**Impact pronostique de la délétion 17p(TP53) avec la délétion 5q dans les syndromes myélodysplasiques**

**Présenté par :**

**M<sup>lle</sup> AROUN YASMINE**

**M<sup>lle</sup> ABDELHAMID IMENE**

**Soutenue le : 19/09/2020**

**Devant le jury :**

**M<sup>me</sup> AISSANI. R**

**MCB**

**USDB-1**

**Présidente**

**M BENYAHIA.N**

**MAA**

**USDB-1**

**Examineur**

**M<sup>me</sup> BOUCHAKOR. Y**

**MCA**

**EHS ELCC- FRANTZ- FANON**

**Promotrice**

**M<sup>me</sup> GUESSAIBIA. N**

**MCA**

**USDB-1**

**Co-Promotrice**

**Année Universitaire : 2019/2020**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي  
خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ  
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَاطِ  
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَاطِ  
وَالَّذِي يُضَوِّبُ الْمَوْتَاطِ

# Remerciements

*On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir la santé, la volonté, le courage d'achever ce mémoire de fin d'étude.*

*Ces quelques lignes ne suffiront pas à exprimer toute la gratitude et tous les moments que nous avons partagés ensemble, mais parfois un simple merci vaut bien plus que tous les discours du monde, ce mémoire nous a permis de rencontrer également des personnes merveilleuses et d'une rare générosité.*

*Nous exprimons notre profond remerciement et gratitude à notre promotrice Professeur Mme Bouchakour Y, hématologue au service d'hématologie de l'EHS, ELCC, CAC Frantz Fanon – Blida. Pour bien vouloir diriger ce travail et pour ses conseils et ses remarques constructives. Nous la remercions particulièrement pour sa disponibilité, ses encouragements. Que dieux la protège.*

*Nos remerciements les plus sincères s'adressent à M<sup>me</sup> Assaini d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance et pour son partage de savoir au cours de notre parcours ainsi que vos conseils judicieux nous sommes honorées et nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie du jury*

*Nous tenons à remercier Mr BENYAHIA. N pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner notre travail ainsi pour son partage de savoir au cours de notre parcours nous vous remercions d'avoir été très compréhensif, merci pour votre disponibilité et vos conseils judicieux qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude à M<sup>me</sup> Guaisaibia N en qualité de Co-promoteur et qui nous a accompagnés et sa disponibilité dans ce travail*

*Nous exprimons notre profonde gratitude avec une grande marque d'estime A la doyenne de la Faculté des sciences de la nature et de la vie M<sup>me</sup> BENRIMA A, pour tout son travail et tous ses efforts consacrés.*

*Nous exprimons notre profonde gratitude ale chef de département BPC M<sup>me</sup> SAADI L, d'avoir été à notre écoute pendant toute la durée de notre formation.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Mr MOHAMED SAID R, le chef d'option pour son partage de savoir au cours de notre parcours et de nous avoir inspiré par sa passion envers la science ainsi que de nous avoir poussé à travailler très dure, nous vous remercions pour vos conseils judicieux qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*Je tiens à remercier tous mes enseignants actuels et passés du département des sciences biologiques du département et a tous ses staffs et membres.*

## *Dédicaces*

*A ma famille à ma mère, mon père, mes sœurs, mes frères ainsi toutes leurs petites familles pour votre patience et votre soutien tout au long de ces longues études. Soyez vivement remerciés pour tout le soutien que vous m'avez apporté. Les mots ne suffisent pas à m'exprimer que Dieu vous protège pour moi, je vous aime et un grand merci.*

*A mes amies et toutes personnes que j'ai rencontré durant mes années d'études Merci pour tous ces moments de joie et de bonne humeur durant nos études.*

*A la chère Doyenne Ben rima. A pour m'avoir donnée la chance de continuer mes études en Master.*

**Aroun Yasmine**

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce modeste travail qui n'aurai jamais pu voir les jours sans les soutiens indéfectibles et sans limite de mes parents qui ne cessent de me donner avec amour nécessaire pour que je puisse arriver à ce que je suis aujourd'hui que dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je puisse vous combler de bonheur.*

*Je dédie ce travail à :*

*Mes chères sœurs : Assia et Cherifa*

*Mes chers frères Housseem, Amin, Rafik, Salim, Rachid.*

*Mes nièces et neveux :*

*Dina, Yanis, Inass, Zakaria, Maria, Sérine-Arwa, Mélissa, Mayas.*

*Ma grande mère Yamina et ma tante Hafida, Mon cousin Ridaet sa femme Ismahan Mes copines*

***Imane Abdelhamid***

# Résumé

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) ou autrement appelés les syndromes pré-leucémiques, sont des hémopathies myéloïdes malignes chroniques des sujets âgés, ils se caractérisent par une hétérogénéité clinique, Biologique et cytogénétique, se définissent par des cytopénies périphériques dues à une hématopoïèse inefficace avec augmentation de l'apoptose. Cet ensemble de désordres hématologiques regroupés sous le terme de myélodysplasie est défini pour la première fois en 1975.

Le syndrome 5q est une entité spécifique des SMD introduite par la classification OMS de 2008 et de 2016, défini par une anomalie génétique qui implique la perte du bras long du chromosome 5, mise en évidence grâce aux techniques de la cytogénétique conventionnelle le caryotype et moléculaire la FISH, qui ont aidé à la compréhension de la physiopathologie, du diagnostic, la classification OMS, la stratification pronostique par le calcul des scores pronostiques des SMD. Le pronostic des SMD est largement basé sur l'international score pronostique (IPSS) et l'IPSS-R, mais d'autres facteurs pronostiques doivent être pris en compte comme les mutations génétiques spécialement la mutation p53 mise en évidence par la biologie moléculaire associée ou non à la délétion du bras court du chromosome 17 (del 17 p) par caryotype ou par FISH dont les études les plus récentes ont montré une forte association entre la mutation de P53 et les anomalies du chromosome 5, ainsi une modification du pronostic de celle-ci, d'un risque favorable vers un risque élevé de transformation et de résistance aux traitements.

Définir l'impact pronostique de la del p 53 associée à la del 5 q est l'un des objectifs majeurs à atteindre par notre mémoire. Pour des raisons de la crise sanitaire de la COVID -19, le stage pratique n'a pu être achevé.

Dans ce contexte, notre travail dans le cadre de PFE est une recherche bibliographique réalisée au service d'hématologie, dans le laboratoire de recherche des hémopathies malignes de l'EHS ELCC Blida, basée sur l'étude cytogénétique par caryotype et FISH afin d'évaluer l'impact pronostique de la mutation p53 chez les patients avec une del 5q et de définir l'impact défavorable avec le risque de progression vers la leucémie aigüe, ainsi le choix thérapeutique des patients dans les années à venir.

**Mots clés :** syndromes myélodysplasique- cytogénétique – caryotype – FISH- délétion 5q -mutation p53- del 17 p – pronostique - IPSS – IPSS-R

# Abstract

Myelodysplastic syndromes or in other words pre-leukemic syndromes are malignant myeloid hemopathies in elderly subjects characterized by clinical, biological and cytogenetic heterogeneity characterized by peripheral cytopenias due to ineffective hematopoiesis with increased apoptosis. This set of haematological disorders grouped together under the term myelodysplasia was first defined in 1975.

Syndrome 5q is a specific entity of MDS introduced by the WHO classification of 2008 and 2016, defined by a genetic anomaly that involves the loss of the long arm of chromosome 5, demonstrated using conventional cytogenetic techniques, karyotype and molecular. FISH, which helped to understand the pathophysiology, diagnosis, WHO classification, prognostic stratification by calculating prognostic scores for MDS. The prognosis of MDS is largely based on the international prognostic score (IPSS) and the IPSS-R, but other prognostic factors must be taken into account such as genetic mutations especially the p53 mutation as evidenced by the associated molecular biology or not to the deletion of the short arm of chromosome 17 (del 17 p) by karyotype or by FISH, the most recent studies of which have shown a strong association between the mutation of P53 and abnormalities of chromosome 5, thus a modification of the prognosis of the latter, from a favorable risk to a high risk of transformation and resistance to treatment.

Defining the prognostic impact of del p 53 associated with del 5 q is one of the major objectives to be achieved by our memory. Due to the COVID -19 health crisis, the practical internship could not be completed.

In this context, our work within the framework of PFE is a bibliographic research carried out in the service of hematology, in the research laboratory of malignant hemopathies of the EHS ELCC Blida, based on the cytogenetic study by karyotype and FISH in order to to assess the prognostic impact of the p53 mutation in patients with del 5q and to define the unfavorable impact with the risk of progression to acute leukemia, as well as the therapeutic choice of patients in the years to come.

**Keywords:** Myelodysplastic syndrome - myelodysplastic syndromes - cytogenetics - karyotype - FISH- deletion 5q -mutation p53- del 17 p - prognosis - IPSS - IPSS-R

# ملخص

متلازمات خلل التنسج النقوي (MDS) أو غير ذلك تسمى متلازمات ما قبل اللوكيميا، هي اعتلال الدم النخاعي الخبيث المزمن في الأشخاص المسنين، وهي تتميز بعدم التجانس السريري والبيولوجي والخلوي، ويتم تحديدها من خلال قلة الكريات البيض المحيطة بسبب عدم فعالية تكون الدم مع زيادة من موت الخلايا المبرمج. تم تحديد هذه المجموعة من الاضطرابات الدموية التي تم تجميعها معًا تحت مصطلح خلل التنسج النقوي لأول مرة في عام 1975.

متلازمة q5 هي كيان محدد من MDS قدمه تصنيف منظمة الصحة العالمية لعامي 2008 و 2016 ، والذي تم تحديده من خلال شذوذ وراثي يتضمن فقدان الذراع الطويلة للكروموسوم 5 ، والذي تم إثباته باستخدام تقنيات الوراثة الخلوية التقليدية والنمط النووي والجزئي FISH ، والتي ساعدت على فهم الفيزيولوجيا المرضية ، والتشخيص ، وتصنيف منظمة الصحة العالمية ، والطبقات النذير عن طريق حساب درجات الإنذار لمتلازمة خلل التنسج النقوي يعتمد تشخيص MDS إلى حد كبير على النتيجة الإنذارية الدولية (IPSS) و IPSS-R ، ولكن يجب مراعاة العوامل النذير الأخرى مثل الطفرات الجينية وخاصة طفرة p53 كما يتضح من البيولوجيا الجزيئية المرتبطة أو عدم حذف الذراع القصيرة للكروموسوم 17 (del 17 p) بواسطة النمط النووي أو عن طريق FISH ، حيث أظهرت الدراسات الحديثة ارتباطًا قويًا بين طفرة P53 وتشوهات الكروموسوم 5 ، وبالتالي تعديل في تشخيص المرض الأخير، من خطر إيجابي إلى مخاطر عالية للتحول ومقاومة العلاج.

يعد تحديد التأثير النذير لـ del p 53 المرتبط بـ del 5 q أحد الأهداف الرئيسية التي يجب أن تحققها ذاكرتنا. بسبب الأزمة الصحية COVID-19 ، لا يمكن إكمال التدريب العملي.

في هذا السياق، فإن عملنا في إطار PFE هو بحث ببيولوجرافي يتم إجراؤه في خدمة أمراض الدم، في مختبر أبحاث أمراض الدم الخبيثة في EHS ELCC Blida، استنادًا إلى دراسة الوراثة الخلوية بواسطة النمط النووي و FISH من أجل لتقييم التأثير النذير لطفرة p53 في المرضى الذين يعانون من del 5q وتحديد التأثير غير المواتي لخطر التقدم إلى سرطان الدم الحاد، وكذلك الاختيار العلاجي للمرضى في السنوات القادمة.



# Table de figure

FIGURE 1 REPRESENTATION DES REGIONS IMPLIQUEES DANS LES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES AVEC DEL 5Q (FONTENAY M <i>ET AL</i> 2009).....	7
FIGURE 2 LOCALISATION DU GENE TP53 DANS LE CHROMOSOME 17 (MCBRIDE O <i>ET AL</i> 1986).....	22
FIGURE 3 STRUCTURE DU GENE TP53.....	23
FIGURE 4 DOMAINES DE LA PROTEINE P53 SELON LE NOMBRE D'ACIDES AMINES .....	23
FIGURE 5 DOMAINES STRUCTURAUX ET FONCTIONNELS DE LA PROTEINE P53(LEBLANC V <i>ET</i> MAY P 2002).....	24
FIGURE 6 MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES AU NIVEAU DES DIFFERENTS DOMAINES DE TP53 (CLAUSSE V, 2017) .....	25
FIGURE 7 MODIFICATION POST-TRADUCTIONNELLES DE P53(LEBLANC V <i>ET</i> MAY P 2002).	26
FIGURE 8 LES DIFFERENTES ETAPES CELLULAIRES AUX RADIATIONS IONISANTES, EN AMONT ET EN AVAL DE L'ACTIVATION DE LA PROTEINE P53(DRANE P <i>ET AL</i> 2002).....	27
FIGURE 9 : LES ROLES DE SUPPRESSEUR DE TUMEUR CANONIQUE ET NON CANONIQUE DE P53E 8 (MOULDER DE <i>ET AL</i> 2018). .....	28
FIGURE 10 LES DEUX PRINCIPALES VOIES D'INDUCTIONS DE L'APOPTOSE PEUVENT ETRE ACTIVEES PAR P53 (DRANE P <i>ET AL</i> 2002). .....	29
FIGURE 11 : FREQUENCE DES CANCERS DANS LE MONDE ET RELATION AVEC LE TAUX DE MUTATION DU GENE P53 DES CANCERS DANS LE MONDE ET (SOUSSI T <i>ET AL</i> 2000).....	31
FIGURE 12: EFFET DES MUTATION SOMATIQUES TP53.....	32
FIGURE 13 A) DISTRIBUTION OF TP53 SOMATIC MUTATIONS IN LOWER -RISK MDS PATIENTS /B) DIAGRAMME A SECTEURS REPRESENTANT LES DIFFERENTS TYPES DE MUTATIONS TP53 DETECTES DANS L'ENSEMBLE DE LA COHORTE DE PATIENTS (BELICKOVA M <i>ET AL</i> 2016).....	32
FIGURE 14 : REPARTITION DES EVENEMENTS MUTATIONNELS DANS CHAQUE EXON DU GENE TP53.LES ETUDES AXEES SUR LA REGION CENTRALE (EXONS 5 A 8,BARRES BLEUES, EN HAUT ) SONT COMPAREES A CELLES ANALYSANTS TOUTES LES REGIONS DE CODAGE (EXONS 2 A 11,BARRE ROUGE ,EN BAS ) (DUDDY P M <i>ET AL</i> 2000). .....	33

## *Liste de tableaux*

TABLEAU 1:LES ANOMALIES GENETIQUES DES SMD(ECLACHE V ET AL 2016) .....	11
TABLEAU 2:CLASSIFICATION DE L'OMS DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES EN 2008	14
TABLEAU 3:CLASSIFICATION DE L'OMS DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES EN 2016	15
TABLEAU 4:LA CLASSIFICATION CYTOGENETIQUE TRADITIONNELLE (TCRC)(GREENBERG P ET AL 1997) .....	16
TABLEAU 5:LA CLASSIFICATION CYTOGENETIQUE (GREENBERG PL ET AL 2012) .....	16
TABLEAU 6:LE SCORE PRONOSTIQUE IPSS (GREENBERG P ET AL 1997) .....	17
TABLEAU 7:GROUPES A RISQUE IPSS (GREENBERG P ET AL 1997) .....	17
TABLEAU 8:LES PARAMETRES DE L'IPSS-R AINSI QUE LEURS VALEURS DE SCORE (GREENBERG PL ET AL 2012).....	18
TABLEAU 9:GROUPES A RISQUE IPSS-R (GREENBERG PL ET AL 2012).....	19

# Liste des abréviations

SMD ou MDS : Syndrome myélodysplasique  
RDC : Région de délétion commune  
EGR1 : le gène de réponse à la croissance précoce  
AML : Leucémie myéloïde aigue  
CSNK1A1 : Sérine/thréonine kinase  
BOM : Biopsie ostéo-médullaire  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
BM: bonne marrow  
ISCN: International System for Human Cytogenetic Nomenclatur  
Del : délétion  
CRDU : cytopénie réfractaire avec dysplasie uni lignée  
CRDM : cytopénie réfractaire avec dysplasie multi lignée  
AREB-1 : cytopénie réfractaire avec excès de blastes type 1  
AREB-2 : cytopénie réfractaire avec excès de blastes de type 2  
ARS : anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne  
MDS-I syndrome myélodysplasique non classable  
RS : sidéroblastes en couronne  
SMD-EB : SMD avec excès de blastes.  
SMD-U : SMD inclassables  
IPSS : International Prognosis scoring  
IPSS-R : International Prognosis scoring révisé  
Hg : hémoglobine  
PNN : polynucléaire neutrophile  
INT-1 : intermédiaire 1  
FB : faible risque  
INT-2 : intermédiaire 2  
HR : haut risque  
MO : moelle osseuse  
TP53 : Tumor Protéine 53



# TABLE DES MATIERES

<i>Introduction général</i> .....	
chapitre 1 :les syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q .....	
Introduction	
1 Définition des syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q : .....	4
2 Epidémiologie : .....	4
3 Les facteurs étiologiques : .....	5
4 Physiopathologie des syndromes 5q .....	5
5 Diagnostic .....	7
5.1 L'Hémogramme .....	8
5.2 Le taux de réticulocytes .....	8
5.3 Myélogramme .....	9
5.4 La biopsie ostéo-médullaire .....	9
5.5 La cytogénétique .....	9
5.5.1 Le caryotype médullaire.....	10
5.5.2 Hybridation in situ FISH.....	12
6 Classification morphologique OMS.....	13
6.1 Classification OMS de 2008 .....	13
6.2 Classification OMS 2016.....	14
7 La classification cytogénétique .....	16
8 La classification pronostique.....	17
8.1 Le score pronostic IPSS (International Prognosis scoring).....	17
8.2 Score pronostic IPSS révisé .....	18
Conclusion	
Chapitre 2 :la mutation TP53	
Introduction	
1 STRUCTURE de la TP53 .....	22
2 STRUCTURE de la protéine TP53 .....	23
3 La Régulation de TP53 .....	25
4 Les fonctions de TP53.....	27
4.1 Arrêt du cycle cellulaire et réparation de l'ADN .....	28
4.2 Induction de l'apoptose .....	28
4.3 L'autophagie .....	29
4.4 le métabolisme .....	29
4.5 La recombinaison.....	29
4.6 L'angiogenèse .....	30
5 Inactivation et altération de TP53 dans les cellules cancéreuses .....	30
5.1 Types de mutations et d'inactivations de TP53 .....	31

5.1.1	Inactivation par délétion du gène TP53.....	31
5.1.2	Inactivation par mutations du gène TP53.....	31
5.2	Autres types d'inactivations.....	33
6	L'EVOLUTION Del 5q avec la TP53 .....	34
7	IMPACT pronostique des mutations TP53 dans les SMD.....	35
8	Approche thérapeutique .....	35
8.1	Le traitement de Syndrome 5q de faibles risques .....	36
8.1.1	<b>L'érythropoïétine :</b> .....	36
8.1.2	Lénalidomide : .....	36
8.2	Le traitement de Syndrome 5q des hauts risques .....	36
8.2.1	Chimiothérapie intensive : .....	37
8.2.2	2-Cytarabine à faible dose.....	37
8.2.3	3-Les agents hypométhylants (5-azacitidine (AZA) et 5-aza-déoxycitidine.....	37

[conclusion](#)

[partie bibliographique](#)



# **Introduction général**



# Introduction général

La cytogénétique conventionnelle réalisée sur la moelle des patients atteints de syndromes myélodysplasiques reste la méthode de référence pour la détection des anomalies cytogénétiques spécifiques les plus fréquentes telles que les délétions partielles et monosomies des chromosomes 5 (-5/5q-) mais également d'une grande variété d'anomalies autres ou de leur combinaison. Les techniques d'hybridation in situ fluorescente et d'hybridation génomique comparative sur puces ADN permettent dans certains cas d'identifier des anomalies cryptiques ou en cas d'échec du caryotype mais ne sont pas recommandées en routine diagnostique. Les nouvelles techniques de séquençage haut débit ont identifié récemment des mutations somatiques fréquentes dans les SMD, dont certaines ont un rôle dans la physiopathologie de ces maladies (mutations touchant les gènes de l'épissage) et d'autres ont un impact pronostique important telle que la del *P53* ; leur place dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de SMD avec une del 5q doit être précisée dans les années à venir (**Eclache V et al Clin 2016**).

Il est aujourd'hui admis que les mutations ou les délétions de la TP53 dans le cadre des syndromes myélodysplasiques avec une del 5 q constituent un élément péjoratif dans le pronostic de ces maladies

Dans ce contexte, il s'avère nécessaire de rechercher la mutation de TP53 chez les patients atteints de SMD à fin d'établir un pronostic précis pour la prise en charge de ces patients. C'est un élément déterminant dans le choix d'une stratégie thérapeutique.

Notre étude consiste à une analyse et une revue d'articles dont le but est de

- Déterminer l'incidence de la del 5 q et les mutations de TP53 chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques
- Evaluer la prévalence et la distribution des mutations ou des délétions de TP53 chez ces patients
- Confirmer l'association de la del 5 q à la mutation de TP53 avec un pronostic plus péjoratif

Cette étude bibliographique est composée de 2 chapitres :

Dans le premier chapitre nous présenterons les généralités du syndrome myélodysplasique avec délétion 5q ainsi que son association avec la délétion 17 p ou mutation TP53.

Dans le deuxième chapitre, nous décrivons l'aspect génétique de la mutation TP53 et son impact pronostique dans les SMD avec délétion 5q.

# **Chapitre 01 : les syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q**

## Introduction

Grace au développement des techniques de la cytogénétique conventionnelle le caryotype et moléculaire la FISH, les scientifiques ont identifié l'anomalie génétique du syndrome 5q et les gènes critiques du phénotype de ce syndrome dans les SMD.

La classification cytogénétique dans les SMD est considérée comme un facteur pronostique indispensable pour la décision et le choix thérapeutique.

La première partie de ce chapitre nous permettra de définir les syndromes myélodysplasiques avec délétion du bras long du chromosome 5 ainsi leurs étiologies, la physiopathologie, le diagnostic ainsi que l'apport de la classification cytogénétique dans la stratification du score pronostique.

### 1 Définition des syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q :

Le syndrome 5q est une entité spécifique des syndromes myélodysplasiques, il est défini comme une anomalie génétique, qui implique la perte d'une partie du bras long du chromosome 5. Cette délétion a été mise en évidence pour la première fois en 1974 par van den Berghe (**Van den Berghe H et al 1974**), qui a ensuite décrit en détail ses caractéristiques cliniques et cytogénétiques en 1985 (**Van den Berghe H et al 1985**)

La délétion 5q implique les régions 5q31 et 5q33, avec comme conséquence une haplo déficience du RPS14 et une activation de la P53. Il en résulte une apoptose (mort accélérée des progénitures des globules rouges (érythropoïèse inefficace).

### 2 Epidémiologie :

Les 1.5 à 2) et environ 45% des patients ont plus de 70 ans (**Bauduer F et al 1998**). L'incidence globale est de 3 à 5 pour SMD sont les états pathologiques hématologiques les plus fréquents du sujet âgé : L'âge médian des patients suivis pour SMD est de l'ordre de 70 ans avec une légère prédominance masculine (sexe ratio 100 000 habitants par an.

Les SMD de l'enfant sont rares et le plus souvent dans un contexte familial associé à une monosomie 7.

L'anomalie 5q est la plus fréquente des anomalies cytogénétiques dans les MDS avec une incidence de 15 pour cent, elle est rencontrée chez les patients âgés

généralement après 60 ans, avec une plus grande fréquence chez la femme (Ratio femme/homme d'environ 3/1).

### 3 Les facteurs étiologiques

Les syndromes myélodysplasiques sont dits primaires ou de novo lorsque aucun facteur causal n'est présent ou inconnu.

Les formes primitives représentent 80 à 90% des cas de SMD (**Vallespi T et al 1998**).

Ou sont dits secondaires suite à une exposition à des agents toxiques, des agents alkyles, benzène et chimiothérapie ou radiothérapie.

### 4 Physiopathologie des syndromes 5q

La physiopathologie des syndromes myélodysplasiques avec délétion 5q repose sur la perte d'une partie du chromosome 5 après suppression ou translocation déséquilibrée.

La suppression est interstitielle impliquant les bandes q12-q14 (proximal) et q31-q33 (distal) (**Mufti GJ, 1992**). La recherche des gènes mis en cause par ces délétions, par des techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) et plus récemment par puces à ADN de type SNP de haute résolution, ont permis de délimiter une région de délétion minimale commune (RDC) caractérisant le syndrome 5q-, de 1.5-mégabases, située en 5q32 et riche en gènes exprimés dans les cellules souches pluripotentes CD34+ et les précurseurs myéloïdes. (**Boulwood J et al 2007**)

Dans l'étude publiée par Boulwood J et al, bien que de nombreux gènes soient cités (figure 1), le mécanisme physiopathologie responsable de ce syndrome reste mal expliqué (**Boulwood J et al 1994**). Des différentes observations mettent en cause l'haploinsuffisance qui correspond à la perte d'un seul allèle d'un gène dans l'apparition de ce syndrome (**Tormo M et al 2008**).

L'étude de (**Ebert et al 2008**) en utilisant une approche fonctionnelle basée sur l'utilisation d'ARN interférence ont montré que la perte de fonction partielle de la protéine RPS14 (membre du complexe protéique de la sous-unité ribosomale 40s) reproduit le phénotype du syndrome 5q- dans les cellules CD34+ normales.

Inversement, la réexpression de RPS14 dans des cellules CD34+ provenant des patients ayant un syndrome 5q- corrige le phénotype 5q-.

Le RPS14 est un gène critique pour le phénotype érythroïde du syndrome. Une des conséquences de sa perte de fonction, un défaut dans la transformation des ARN pré ribosomaux, anomalie fonctionnellement équivalente à ce qui observé dans l'anémie de Blackfan Diamond et le syndrome de shwachman Diamond.

L'happloinsuffisance pour 2 micro-ARN sur le chromosome 5q 33, mir-145 et mir-146, peut entraîner une numération plaquettaire élevée et peut fournir un avantage sélectif au clone 5q. **(Starczynowski DT et al 2008).**

D'autres gènes situés dans la RDC peuvent être également impliqués dans le syndrome 5q, tels SPARC qui code pour une protéine importante dans la régulation de la matrice extracellulaire et dans l'adhésion cellulaire : Lehmann S et coll ont montré que des souris SPARC -/- présentent une thrombopénie et une capacité médullaire de production de BFU-E significativement réduite **(Lehmann Set al 2007).**

Pellagatti et al ont montré qu'un traitement par le lenalidomide in vitro induit une régulation de SPARC et une augmentation d'expression de la protéine dans les érythroblastes, confirmant le rôle potentiel de ce gène dans le syndrome 5q- **(Pellagatti A et al 2007).**

La RDC proximale à 5q31 contient également plusieurs gènes MDS candidats, le gène de réponse à la croissance précoce (EGR1) augmente l'auto-renouvellement des cellules souches lorsqu'une copie est supprimée **(Joslin JM et al 2007).**

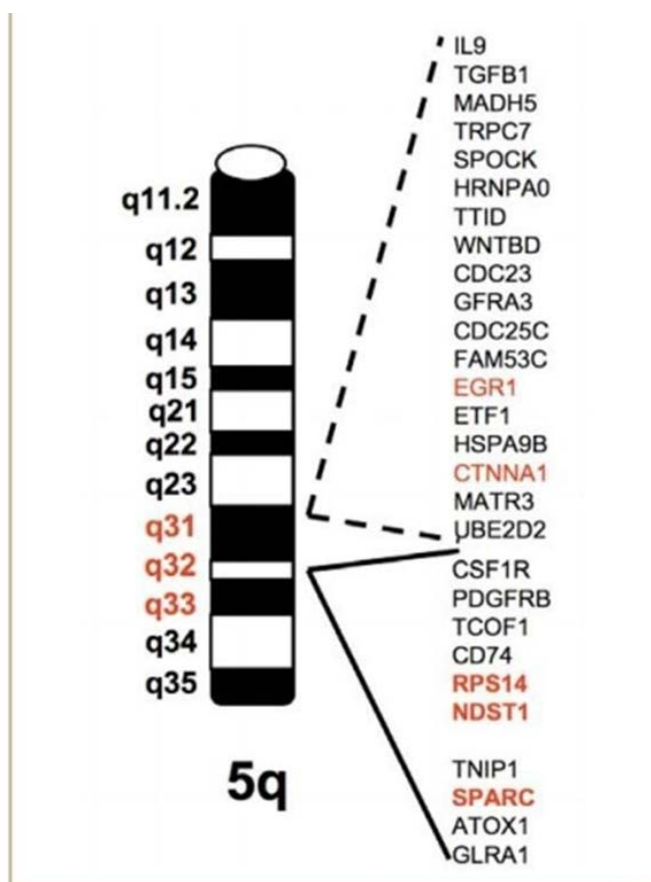
CTNNA1, est sous-exprimée chez les patients atteints du syndrome 5q, et l'hyper méthylation de l'allèle restant est associée à la transformation en AML (Liu TX et al 2009).

CSNK1A1, une sérine / thréonine kinase, est située dans la région communément supprimée (CDR) et joue un rôle important dans l'hématopoïèse. L'haplo insuffisance de CSNK1A1 entraine une activation de la B-caténine et induit une expansion des cellules souches hématopoïétique **(Schneider RK et al 2014).**

La suppression des régions télémétriques extrêmes (5q34 au télomère) est liée à une évolution agressive de la maladie **(Jerez A et al 2012).**

D'autres gènes candidats MDS qui se trouvent en dehors des RDC mais qui sont souvent perdus avec des suppressions de 5q incluent APC et NPM1 (**Lane SW *et al* 2010**) (**Grisendi Set *al* 2005**).

La suppression de certains gènes 5q peut ne pas être impliquée dans le développement du MDS mais pourrait sensibiliser les cellules aux agents thérapeutiques. Cela peut expliquer la forte réponse des patients atteints de 5q-MDS au lénalidomide, un analogue de la thalidomide approuvé par l'US Food and Drug Administration pour le traitement du 5q-MDS (**Komrokji RS *et List AF* 2012**).



**Figure 1 : représentation des régions impliquées dans les syndromes myélodysplasiques avec del 5q (Fontenay M *et al* 2009).**

## 5 Diagnostic

L'approche diagnostique des syndromes myélodysplasiques repose sur l'étude cytologique et l'analyse qualitative et quantitative du sang et de la moelle osseuse ainsi que l'étude cytogénétique.

Les analyses biologiques sont recommandées par le groupe « European Leukemia Net » sont les suivants (**Ades L et al juillet 2008**) :

- Les analyses Hématologiques : l'hémogramme avec un frottis sanguin, taux de Réticulocytes et myélogramme.
- L'étude cytogénétique : caryotype médullaire
- Les analyses biochimiques : Bilan ferrique, vitamines (B9/B12), CRP, PAL, Transaminase, bilan d'hémolyse (LDH, haptoglobine, bilirubine), Albumine, Acide urique, Créatinine, électrophorèse des protéines sériques, électrophorèse de l'hémoglobines,  $\beta$ 2-microglobuline, bilan thyroïdien (TSH us et T4-T3).
- Biopsie ostéo-médullaire (BOM).
- Les analyses virologiques : Sérologie VIH et cytomégalovirus, sérologie de l'hépatite B et C chez les patients sous soutien transfusionnel
- Autres : L'hybridation in situ en fluorescence (FISH)

## 5.1 L'Hémogramme

Les syndromes myélodysplasiques sont des affections clonales des cellules souches myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, à l'origine d'un contraste entre une moelle généralement riche et des cytopénies sanguines (**Brunning RD et al 2008**). La présentation la plus fréquente de ces pathologies, autrefois dénommées « anémies réfractaires », est une anémie isolée arégénérative, le plus souvent macrocytaire (**List AF et al 2004**). Une bi- voire une pan cytopénie peuvent être également observées, une thrombopénie ou une neutropénie isolée étant un mode de révélation plus rare.

Dans le syndrome 5q -, classiquement l'hémogramme révélé

- Une anémie macrocytaire
- Une leucopénie modeste
- Une numération plaquettaire normale ou élevée

## 5.2 Le taux de réticulocytes

Ce taux permet de préciser le caractère régénératif ou régénératif de l'anémie.

### 5.3 Myélogramme

Le myélogramme est l'étude cytologique de la moelle osseuse, il est indispensable pour le diagnostic et la classification des SMD, il permet d'analyser les anomalies qualitatives des précurseurs myéloïdes, de mettre en évidence un éventuel excès de blastes et de rechercher des sidéroblastes en couronne par la coloration de perles. (Wagner-Ballon O et Imbert M 2009) Selon la classification morphologique de l'OMS, le syndrome 5q- est caractérisé par :

La lignée myéloïde est normale avec une moelle riche. Il existe une dysmégacaryopoïèse avec des mégacaryocytes à noyau unilobé et excentré.

### 5.4 La biopsie ostéo-médullaire

La BOM est un examen complémentaire de l'aspiration en cas d'échec du medullogramme 'aspiration sèche ou blanche ', qui consiste à un prélèvement d'une carotte osseuse d'un ou deux cm de long pour une analyse histologique, afin d'étudier le nombre et le fonctionnement des cellules osseuses. La BOM doit être intégrée dans le but d'exclure la myélodysplasie réactive et secondaire (Orazi A,2007) cela permet :

- 1- Une évaluation précise de la cellularité, de l'architecture médullaire, de la distribution et de la localisation de divers composants cellulaires.
- 2- De l'évaluation précise du degré de fibrose, de la présence d'une localisation anormale de précurseurs granulocytaires (ALIP) dans les zones inter trabéculaires et / ou dans les zones centrales du tissu hématopoïétique
- 3- De l'évaluation de la présence des amas de mégacaryocytes et la présence de micro mégacaryocytes

### 5.5 La cytogénétique

L'étude cytogénétique des cellules médullaires est indispensable devant toute suspicion de SMD. Elle joue un rôle important dans le diagnostic, le choix thérapeutique ainsi que la stratification du pronostic.

Les techniques majeures sont le caryotype médullaire et l'hybridation in situ FISH



### 5.5.1 Le caryotype médullaire

Le caryotype médullaire est effectué sur des cultures à court terme sans facteur de croissance du prélèvement médullaire, selon les recommandations de l'ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) **(Mitelman F,1994)**.

Un minimum de 20 métaphases est analysé. Le caryotype doit être systématique, sauf chez des sujets très âgés avec un diagnostic de SMD certain et où le caryotype n'aurait aucune conséquence thérapeutique. Suivant les études, de 33 à 80% des cas présentent des anomalies chromosomiques clonales **(Flandrin G et Lessard M 1991)** **(Sekeres MA et al 2008)** **(Raskin RE,1996)**.

Le caryotype est anormal dans 30 à 60 % des SMD primaires **(Fanaux Pet al 1996)**, mais atteint un chiffre de 90 % de caryotypes anormaux au cours des SMD chimio-induits **(Lessard M et al 2003)**.

L'anomalie caryotypique la plus fréquente dans les SMD de novo est la délétion du bras long du chromosome 5 (5q), qui est retrouvée chez environ 15% des patients **(Fanaux P,2001)**.

Le syndrome caractérisé par cette anomalie est stable et de meilleur pronostic que les autres cas de SMD. On ne retrouve pas de délétion de gènes suppresseurs de tumeurs (comme P53) dans ce syndrome, ce qui tend à expliquer sa plus faible tendance à la transformation leucémique **(Crescenzi B et al 2004)**.

**Tableau 1: les anomalies génétiques des SMD (Eclache V et al 2016)**

Anomalies	Fréquence estimé	Gènes impliqués
-7/del(7q)	10% chaque	?
-5/del(5q)	40-50% si MDS secondaires	RPS14 ; SPARK ; RBM22...
i(17q); t(17p) -13; del(13q)	3-5%	P53
Del (11q)	3%	?
Del (12p) ; t(12p)	3%	ETV6
Del (9q)	1-2%	
Idic(X)(q13)	1-2%	
t(11;16)(q23;p13)	3% MDS 2aires	MLL ; CREBBP
t(3;21)(q26;q22)	2% MDS 2aires	RUNX1 ; EVI1
t(1;3)(p36;q26)	<1%	PRDM16 ; EVI1
t(2;11)(p21;q23)	<1%	miR-125b1
Inv(3)(q21q26);t(3;3)	<1%	EVI1 ; RPN1 regulator
t(6;9)(p23;q34)	<1%	DEK-NUP214

Le caryotype médullaire dans les syndromes 5q essentiellement vise à rechercher la délétion 5q avec précision et la mutation du gène TP53 pour déterminer son score pronostique ainsi le choix thérapeutique.

Les délétions du bras court du chromosome 17 (17p-) sont observées dans 3 à 7 % des SMD et résultent le plus souvent d'une translocation déséquilibrée entre 17p et un autre chromosome, le 5 en particulier (**Fenaux P et Dreyfus F 2000**). Les 17p- peuvent être associées à une forme particulière de dysgranulopoïèse avec anomalie de type pseudo-Pelger Huet et présence de vacuoles dans les neutrophiles (**Lai JL et al 1995**).

Des mutations ponctuelles sont retrouvées au niveau des exons 5 à 8 de l'allèle non délité du gène P53, gène suppresseur de tumeur situé en 17p13.1, d'où une perte de fonction de la protéine P53 chargée de veiller sur l'intégrité du génome et dont on sait le rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et la mort cellulaire programmée (**Sugimoto K et al 1993**).

Les SMD avec 17p- sont pratiquement toujours associés à un excès de blastes (**Fenaux P et Dreyfus F 2000**)

Les anomalies cytogénétiques (tableau 1) peuvent changer au cours de l'évolution d'un SMD ce qui nécessite de renouveler l'examen en cas de suspicion de progression. En cas d'échec, il faut réaliser un 2eme caryotype et/ou avoir recours à l'hybridation in situ en fluorescence (**FISH**) (**Ades L et al juillet-2008**).

### 5.5.2 Hybridation in situ FISH

L'hybridation in situ (FISH) est utilisé lors d'un échec ou de caryotype très complexe pouvant masquer la délétion 5q à l'aide d'une sonde localisée précisément dans la région minimale délétée (EX : EGR1) est particulièrement indiquée, elle permettra d'une part, de mettre en évidence le clone anormal au diagnostic et d'autre part de le quantifier. Elle ne permet d'analyser que les anomalies détectables par la sonde génomique choisie (une sonde fluorescente spécifique de la séquence d'ADN à étudier) ainsi de déterminer sa physiopathologie.

La FISH est la technique la plus facile à mettre en œuvre dans les laboratoires de diagnostic, elle nécessite un microscope en fluorescence, avec analyseur d'image, et une plaque d'hybridation en plus de l'équipement habituel du laboratoire.

L'avantage de la FISH est sa plus grande sensibilité par rapport à la cytogénétique puisqu'elle permet d'étudier une à plusieurs centaines de cellules en interphase (non proliférantes) par rapport à une vingtaine de métaphases pour la cytogénétique conventionnelle (**Sbaa A et Eclache-Saudreau V 2011**).

Dans les cas de SMD/LAM secondaires, la délétion (5q) est souvent associée à d'autres anomalies chromosomiques, en particulier du chromosome 7, que ce soit monosomie ou délétion partielle (**Chen L et al 2007**). L'étude par FISH des chromosomes 5 et 7 a permis d'observer que, pour certains cas, les délétions ne sont pas simples, mais accompagnées de translocations déséquilibrées, pouvant être terminales, à bras entiers ou de petites insertions. Les chromosomes 5 et 7 peuvent se fragmenter en plusieurs segments, et se transloquer sur différents partenaires donnant des « marqueurs » impossibles à identifier sans l'aide de la FISH (**Lessard M et al 2007**).

Dans ce cas, le pronostic est défavorable alors qu'il est plutôt favorable lorsque cette anomalie est isolée (**Solé F et al 2005**).

La délétion du bras court du chromosome 17 (del 17 p) est retrouvée au cours des SMD le plus souvent associée à la del 5q ou dans un caryotype complexe avec la mutation ou non de la P53.

## 6 Classification morphologique OMS

L'objectif de la classification est de préciser les critères minimaux de diagnostic des SMD (cytopénies (s) et de  $\geq 10\%$  d'éléments dysplasiques dans une ou plusieurs lignées, et de différencier les syndromes myélodysplasiques d'autres pathologies myéloïdes, notamment des leucémies aiguës et des leucémies myélomonocytaire chroniques et de définir des entités myélodysplasiques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques, cytologique, et pronostiques communes.

### 6.1 Classification OMS de 2008

La classification OMS 2008 (Swerdlow SH *et al* 2008), est établie par l'organisation mondiale de la santé pour but d'identifier des groupes de patients homogènes en terme de leur évolution clinique et en réponse au traitement et de qualité de vie On distingue 7 classes :

- Cytopénie réfractaire avec dysplasie uni lignée CRDU).
- Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi lignée CRDM).
- Cytopénie réfractaire avec excès de blastes type 1 (AREB 1)
- Cytopénie réfractaire avec excès de blastes type 2 (AREB2)
- Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS).
- Syndrome myélodysplasique avec syndrome 5q-.
- Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)

**Tableau 2:classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008**

Sous types des MDS / OMS 2008	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée(RCUD) - Anémie réfractaire(RA) - Neutropénie réfractaire(RN) - Thrombopénie réfractaire(RT)	- Cytopénie isolée ou bicytopénie - Absence ou rare blastes (< 1%)	- Dysplasie unilignée $\geq$ 10% des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques - < 5% blastes - < 15% des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC)	- Anémie - Pas de blastes	- Dysplasie érythroïde isolée - $\geq$ 15% des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne - < 5% des blastes**
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	- Cytopénie(s) - Absence ou rares blastes (< 1%) - Pas de corps d'Auer - < $1.10^9$ /L monocytes	- Dysplasie $\geq$ 10%des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégacaryocytaire) - < 5% blastes - Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB1)	- Cytopénie(s) - < 5% blastes - Pas de corps d'Auer - < $1.10^9$ /L monocytes	- Dysplasie uni ou multilignées - 5-9% blastes - Pas de corps d'Auer
Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB2)	- Cytopénie(s) - 5-19% blastes - Corps d'Auer $\pm$ - < $1.10^9$ /L monocytes	- Dysplasie uni ou multilignées - 10-19% blastes - Corps d'Auer $\pm$
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	- Cytopénies - < 1% blastes	- Dysplasie évidente dans moins de 10% des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes
Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée	- Anémie - Plaquettes normales ou augmentées - Absence ou rares blastes (< 1%)	- Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobé - < 5% blastes - Anomalie cytogénétique isolée del (5q) - Pas de corps d'Auer

## 6.2 Classification OMS 2016

L'édition 2016 (Arber DA *et al* 2016) (tableau 3) est une version améliorée de la classification précédente. Elle a intégré de nouveautés cliniques, pronostiques, morphologiques, celles de l'immun phénotype et la génétique qui sont apparus depuis 2008 Les principaux critères impliqués :

- Nombre de lignées dysplasiques.
- Taux de blastes sanguines et médullaires.
- Pourcentage de sidéroblastes en couronne [Ring Sideroblasts (RS)] : significatif si  $\geq$  15% ou  $\geq$  5% si mutation SF3B1 présente

Les différentes catégories sont :

- a) SMD sans Ring Sidéroblastes (RS)
- b) SMD avec Ring Sideroblastes (RS)  $\geq$  15% (ou  $\geq$  5% si mutation SF3B1 présente)
- c) SMD avec délétion 5q
- d) SMD avec excès de blastes (SMD-EB)
- e) SMD inclassables (SMD-U)
- f) Cytopénie réfractaires de l'enfant (entité provisoire)

**Tableau 3: Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2016**

Sous-classes	Lignée(s) Dysplasique(s)	Cytopénies	Sideroblastes en couronne	Blastes sanguin et médullaires	Anomalies cytogénétiques (caryotype)
SMD avec dysplasie unilignée : SMD -DU	1	1 ou 2	< 5% avec ou sans mutation SF3B1 5-15% si absence mutation SF3B1	MO < 5% Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD avec dysplasie multilignée : SMD -DM	2 ou 3	1 à 3	< 5% avec ou sans mutation SF3B1 5-15% si absence mutation SF3B1	MO < 5% Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD -S avec dysplasie unilignée : SMD -S -DU	1	1 ou 2	$\geq$ 15% avec ou sans mutation SF3B1 5-15% si présence mutation SF3B1	MO < 5% Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD -S avec dysplasie multilignée : SMD -S -DM	2 ou 3	1 à 3	$\geq$ 15% avec ou sans mutation SF3B1 5-15% si présence mutation SF3B1	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle sauf celles correspondant aux critères de SMD avec del (5q) isolée
SMD avec délétion 5q isolée	1 à 3	1 ou 2	Indifférent	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	Del (5q) isolée ou associée à une seule anomalie (hors monosomie 7 ou del (7q))
SMD - EB-1	0 à 3	1 à 3	Indifférent	MO : 5 – 9 % ou Sang : 2 -4% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle
SMD - EB-2	0 à 3	1 à 3	Indifférent	MO : 10 – 19% ou Sang : 5-19% Corps d'Auer	N'importe laquelle
Avec 1 % de blastes sanguins	1 à 3	1 à 3	Indifférent	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle
Avec 1 % de blastes dans le sang	1	3	Indifférent	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle
Basé sur la présence d'une anomalie cytogénétique	0	1 à 3	< 15%	MO < 5%, Sang < 1% Pas de corps d'Auer	N'importe laquelle

## 7 La classification cytogénétique

Les syndromes myélodysplasiques se caractérisent par une hétérogénéité cytogénétique et se distinguent par le degré de complexité du caryotype établi au moment du diagnostic

Les anomalies cytogénétiques sont multiples et leurs caryotypes médullaires sont considérés parmi les facteurs pronostiques indispensables à l'établissement d'un score pronostique IPSS fiable.

Les anomalies cytogénétiques retrouvées au caryotype médullaire permettent de distinguer 3 groupes pronostiques (tableau 4) (**Tilly-Gentric Aet al octobre 2001**).

- Caryotype favorable : normal, perte du chromosome Y (-Y), del (5q) ou del (20q).
- Caryotype défavorable : Anomalies du chromosome 7 ou caryotype complexe (3 anomalies cytogénétiques ou plus)

**Tableau 4:La classification cytogénétique traditionnelle (TCRC)(Greenberg P et al 1997)**

Sous-groupes pronostiques	Anomalies cytogénétiques
Favorable	normal, perte du chromosome Y (-Y), del (5q) ou del (20q).
Intermédiaire	Toutes les autres anomalies + 8, ≤ 2 anomalies
Défavorable	Anomalies du chromosome 7 ou caryotype complexe (3 anomalies cytogénétiques ou plus)

**Tableau 5:la classification cytogénétique (Greenberg PL et al 2012)**

Sous-groupes pronostiques	Anomalies cytogénétiques
Très bon	- Y, del (11q)
Bon	Caryotype normal, del (5q), del (12p), del (20q), ou 2 anomalies dont la del (5q)
Intermédiaire	del (7q), +8, +19, i (17q), toute autre anomalie simple ou double
Mauvais	-7, inv. (3) /t (3q) /del (3q), Deux anomalies dont -7/del (7q) Caryotype complexe avec 3 anomalies
très mauvais	Caryotype complexe avec > 3 anomalies

## 8 La classification pronostique

### 8.1 Le score pronostique IPSS (International Prognosis scoring)

L'IPSS (tableau 6) est un index pronostique, établi en 1997 par (Greenberg P *et al* 1997) en se basant sur 3 facteurs pronostiques, le pourcentage de blastes BM, le nombre de cytopénies et le schéma cytogénétique afin de prédire la survie et l'évolution de la LMA dans les SMD par rapport aux méthodes antérieurs.

**Tableau 6:le score pronostique IPSS (Greenberg P et al 1997)**

Pronostique variable	0	0,5	1	1.5
Nombre de cytopénie	0 - 1	2 - 3	-	-
Pourcentage de blastes	< 5	5 - 10	-	11 - 20
Catégorie cytogénétique	Favorable	Intermédiaire	Défavorable	

Cytopénies : hémoglobine (Hb) < 10 g/dL, polynucléaires neutrophiles (PNN) Inférieur à 1800/mm<sup>3</sup>, plaquette inférieur à 100000/mm<sup>3</sup>.

A partir de ces variables ,4 groupes différents caractérisés par des survies et des risques d'évolution en LAM sont définis (tableau7).

**Tableau 7:Groupes à risque IPSS (Greenberg P et al 1997)**

Groupe de risque	Score IPSS	Survie médiane	Délai médiane avant 25 pour cent de transformation aigue
Risque faible	0	5.7	9.4
Risque intermédiaire 1	0.5 - 1	3.7	3.3
Risque intermédiaire 2	1.5 - 2	1.1	1.1

Il sépare les patients en deux grandes catégories : les patients ayant un IPSS faible ou intermédiaire 1(INT-1) sont généralement classés comme SMD à faible risque (FR), tandis que ceux avec les catégories intermédiaire 2 (INT-2) ou et élevé sont classés comme à haut risque (HR) (Greenberg P *et al* 1997)



## 8.2 Score pronostic IPSS révisé

L'IPSS révisé (tableau8), aussi appelé l'IPSS-R a été établi en 2012 (**Greenberg PL et al 2012**) à partir d'une cohorte plus importante numériquement (plus de 7000 patients)

Ce système est un pronostic plus précis de la survie et l'évolution de la LMA, il intègre les nombreuses caractéristiques cliniques connues dans une méthode d'analyse du pronostic du patient MDS plus précis que l'IPSS initial. Il a été démontré par un raffinement efficace de ces caractéristiques :

- La profondeur des cytopénies
- Division des blastes médullaires inférieurs à 5 pour cent
- Et des sous- groupes cytogénétiques plus détaillés et précis (il définit 5 sous -groupes plutôt que 3

**Tableau 8:les paramètres de l'IPSS-R ainsi que leurs valeurs de score (Greenberg PL et al 2012)**

Variable pronostique	0	0.5	1	1.5	2	3	4
Catégorie cytogénétique	Très bonne		bonne		Intermédiaire	mauvaise	Très mauvaise
%des blastes	< ou = 2		2 - 5		5 - 10	>10	
HB g/dl	>10	8-10	<8				
PLQ /mm <sup>3</sup>	>100	50-100	< 50				
PNN	> 0.8	<0.8					

MO : moelle osseuse

PNN : Polynucléaires neutrophiles (globules blancs)

**Tableau 9: Groupes à risque IPSS-R (Greenberg PL et al 2012)**

Groupe de risque	
faible	$\leq 1,5$
Très faible	$\leq 1,5$
Les intermédiaires	$> 3 - 4,5$
haute	$> 4.5 - 6$
Très haute	$> 6$

## *Conclusion*

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'entité spécifique des MDS ; le syndrome 5q ainsi ses gènes critiques et sa physiopathologie, par la suite nous avons mis l'apport de la cytogénétique (FISH et caryotype) dans la stratification de diagnostic, la classification cytogénétique ainsi que le pronostic.

En utilisant ces notions de base, nous pouvons désormais étudier les facteurs pronostiques ainsi l'impact de la délétion p53 dans l'évolution de syndrome 5q et la décision thérapeutique

## **Chapitre 2 : Mutation de TP53**

# Introduction

La protéine TP53 a été décrite pour la première fois en 1979, dans cette année elle était considérée comme un proto-oncogène de certains sarcomes chez les souris (DeLeo AB *et al* mai 1979).

Mais plus tard, en 1989 la protéine a été identifiée comme un gène suppresseur de tumeur suite à la mise en évidence de la perte de son activité dans de nombreuses tumeurs humaines et notamment colorectal.(Nigro JM *et al* déc. 1989) (Vousden KH *et al* avr. 2007)

Lorsque la protéine p53 est altérée, il existe un risque de transformation de la cellule en cellule tumorale. Plus de 50 % des cancers humains résultent de l'altération du gène p53 (RAYMC, 2019)

La protéine TP53 est ubiquitaire dans le cas où une cellule subit un stress (oncogénique /génotoxique). Cette dernière protéine est active, cette activation peut conduire à des réponses antiprolifératives parmi lesquelles : un arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose, l'entrée en sénescence ou bien encore une réparation de l'ADN.

## 1 Structure de la TP53

Le gène est donc un anti-oncogène ou suppresseur de tumeur.il est localisé au milieu du chromosome 17 exactement en position p13.1 (Benchimol S, sept. 1985).(figure2)

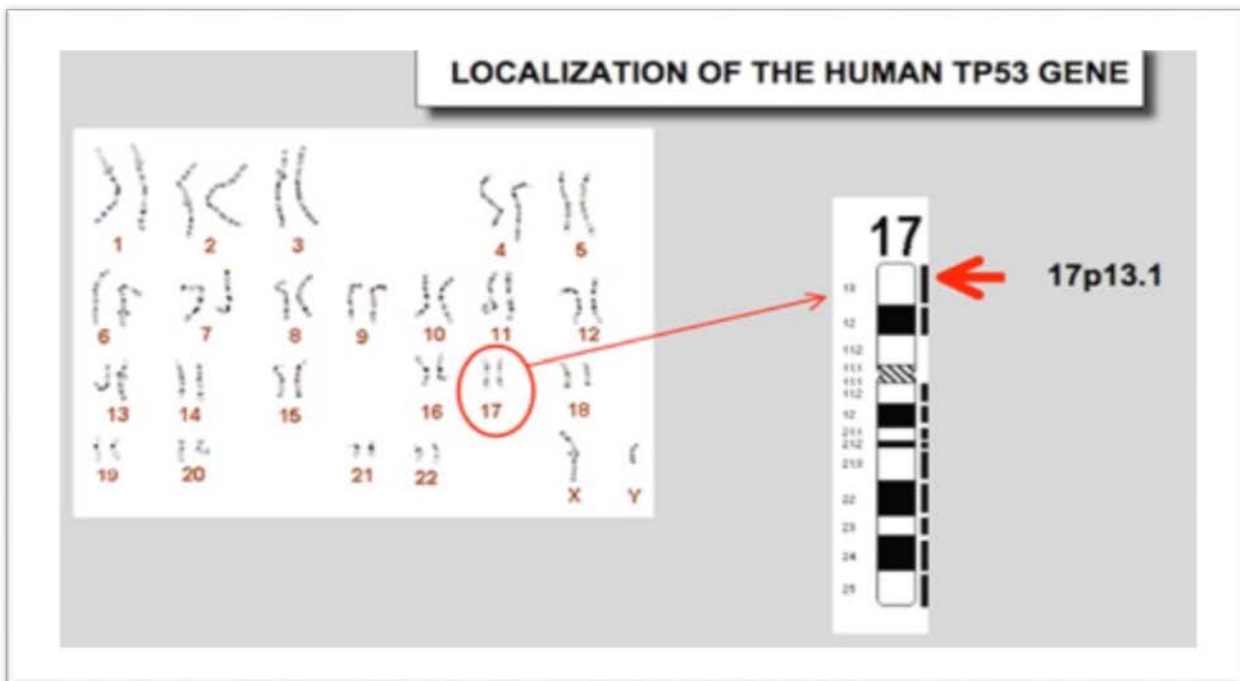


Figure 2: localisation du gène TP53 dans le chromosome 17 (MCBride O et al 1986)

Le gène TP53 couvre environ 20kb. Il est composé de 11 exons/10 introns et possède 3 promoteurs (Reisman D, juill 1988).

De nombreux isoformes ont été décrits résultant d'un épissage alternatif et l'expression différentielle entre les tissus tumoraux et normaux suggère un rôle de ces isoformes dans la cancérogénèse (Marcel V et Hainaut P févr 2009). (figure3)

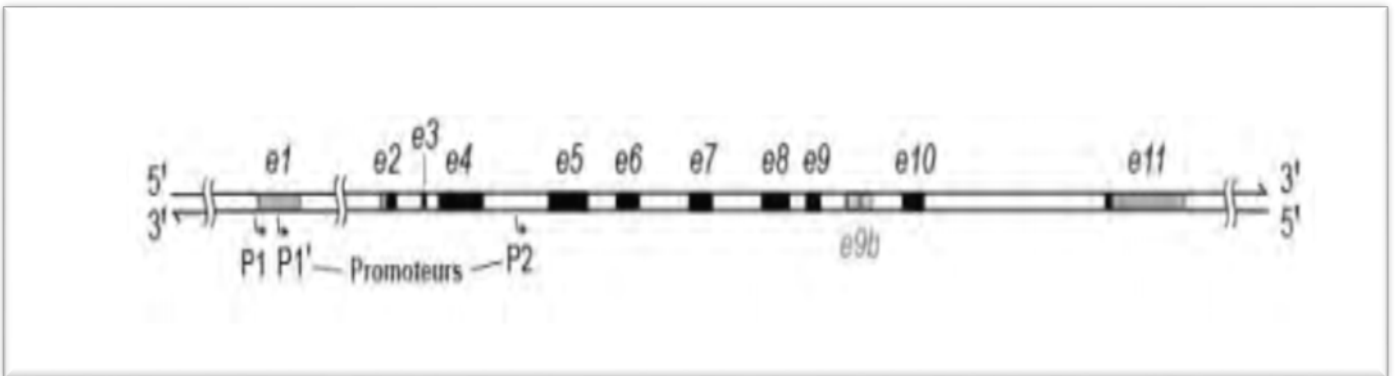


Figure 3: Structure du gène TP53

## 2 Structure de la protéine TP53

La protéine TP53 est composée de 393 acides aminés répartis en cinq domaines principaux fonctionnels Domain : A/B/C/D et E. l'expression de la protéine est toujours constitutive et ubiquitaire. (Figure 4 )

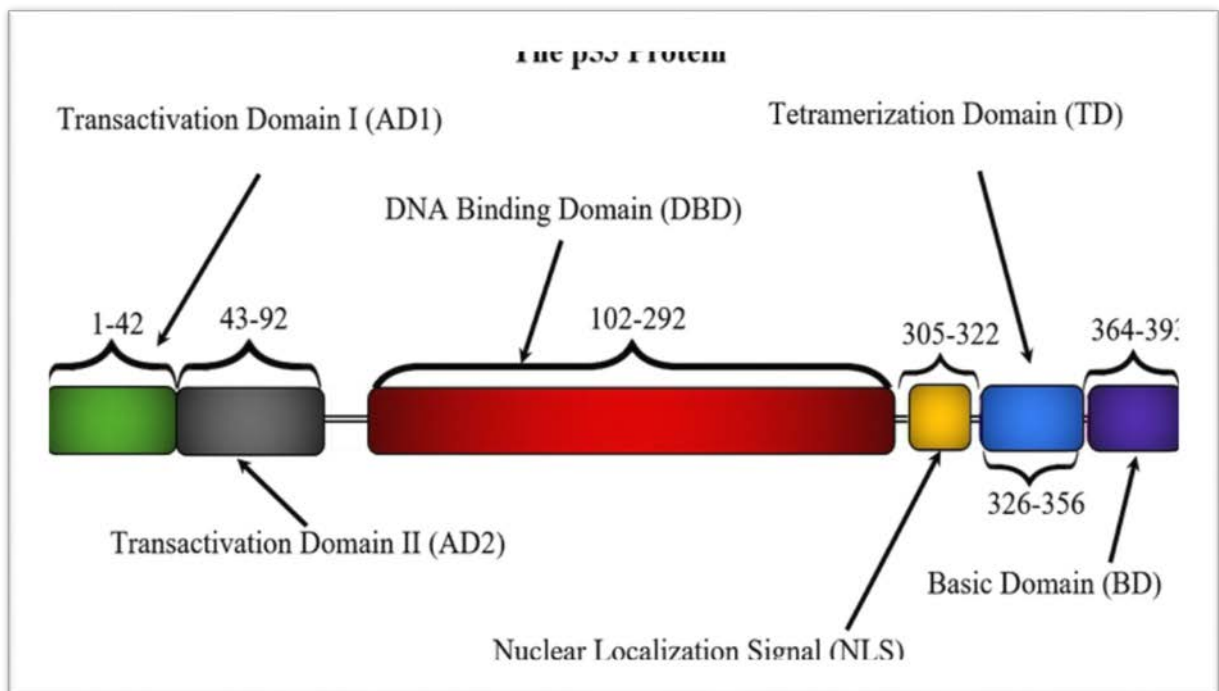


Figure 5 : Domaines de la protéine P53 selon le nombre d'acides aminés

Les domaines fonctionnels dans les protéines de la famille p53 présentent des propriétés communes et distinctes.

(LI Victor *Det al* 2019)

La protéine p53 est composée :

D'un domaine N-terminal (résidus 1-42) nécessaire à l'interaction avec les composants de l'appareil transcriptionnel ; ce domaine inclut une séquence très conservée (résidus 13-23, boîte 1).

D'une région riche en résidus proline, contenant plusieurs copies du motif PxxP (résidus 63-97) (**Venot *Cet al*1998**).

D'un domaine central, très conservé, de fixation à l'ADN (résidus 102-292), contenant la plupart des mutations inactivatrices retrouvées dans différents types de cancers humains

D'un domaine de tétramérisation (résidus 323-356), qui facilite la fixation spécifique de p53 à l'ADN ;

D'un domaine de régulation négative, C-terminal (résidus 363-393), qui inhibe la fonction de fixation spécifique à l'ADN.

Enfin, la présence de séquences d'exportation vers le cytoplasme (NES, *nuclear export signal*) et aux extrémités N- et C-terminales, ainsi que des séquences de localisation nucléaire (NLS, *nuclear localization signal*) à l'extrémité C-terminale, permettent la régulation de la localisation subcellulaire de p53(**Gottifredi V et Prives C 2001**).

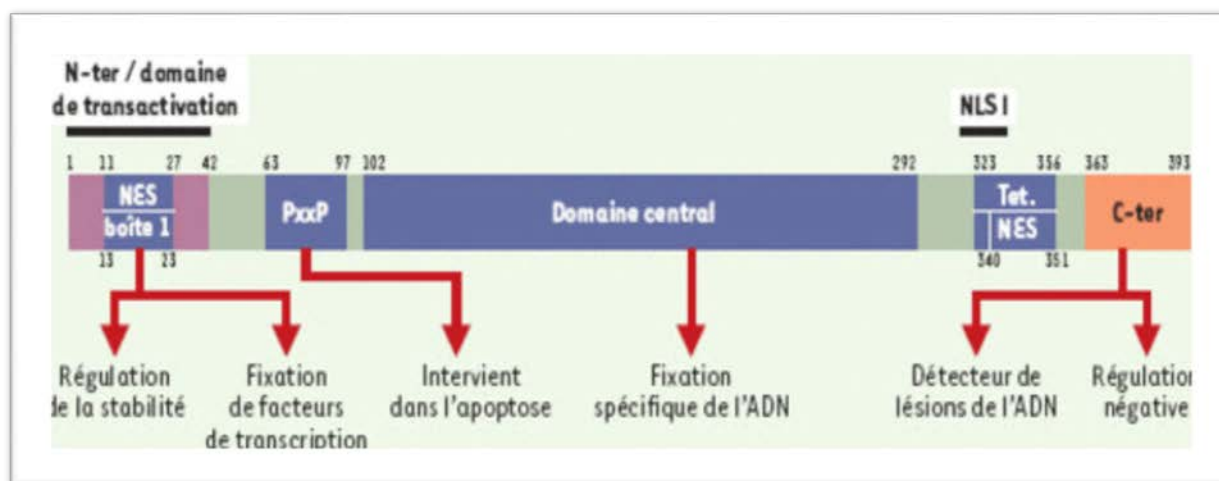


Figure 6 : Domaines structuraux et fonctionnels de la protéine P53 (Leblanc V et May P 2002).

### 3 La régulation de TP53

Après exposition des cellules à un stress oncogénique ou des agents génotoxiques, cela provoque une surexpression de conduire à l'arrêt du cycle cellulaire ou bien à l'induction de l'apoptose, donc la protéine TP53 est hautement régulée au niveau traductionnel et subit essentiellement une série de modifications post-traductionnelles dont la nature dépend du stress sur différents domaines de TP53 comme : la Phosphorylation, l'acétylation, l'ubiquitination, la méthylation, une Régulation par des Micro-ARNs et d'autres modifications commedes simulations ou encore des O-glycosylation. (figure 6 et 7)

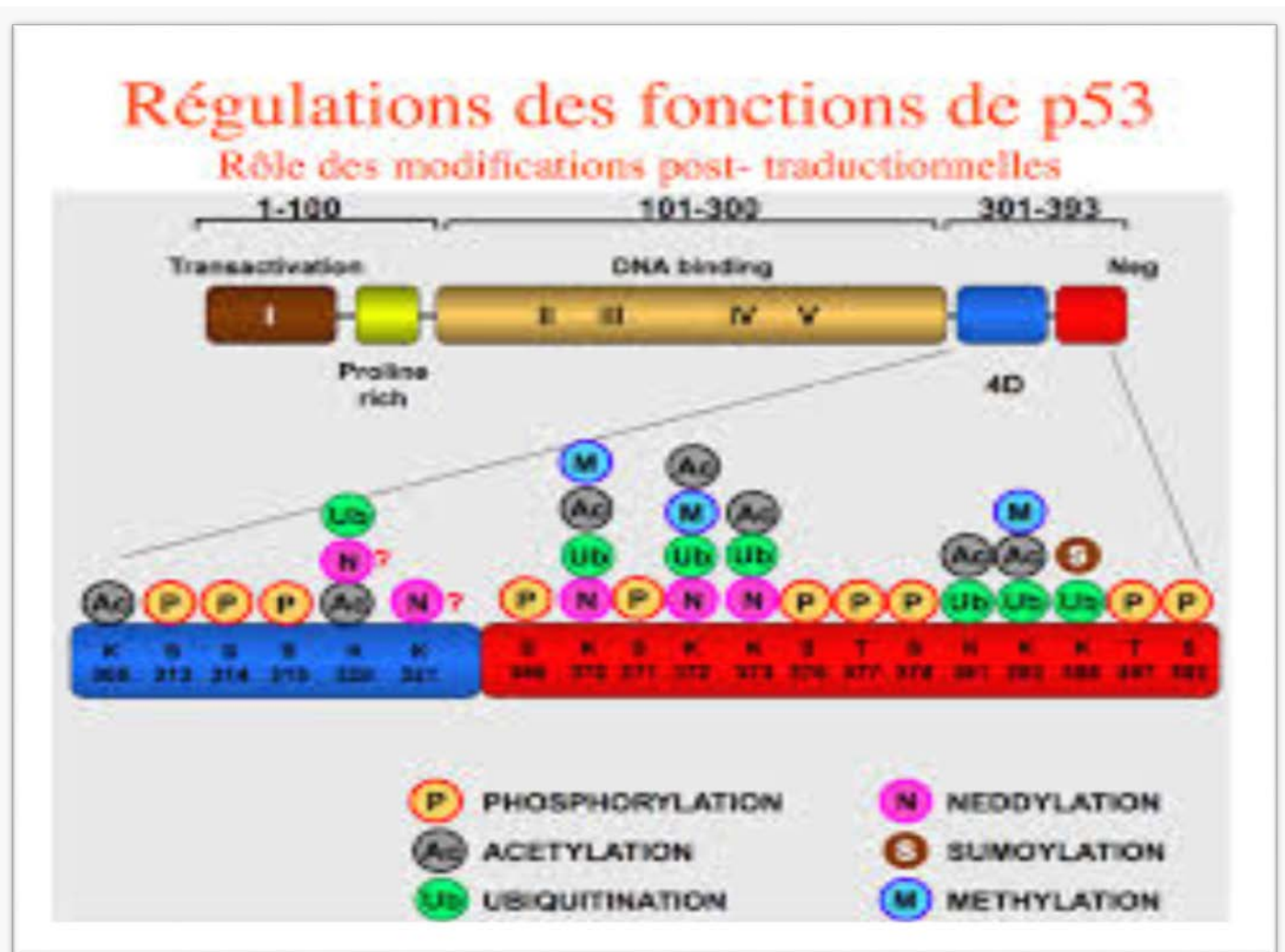
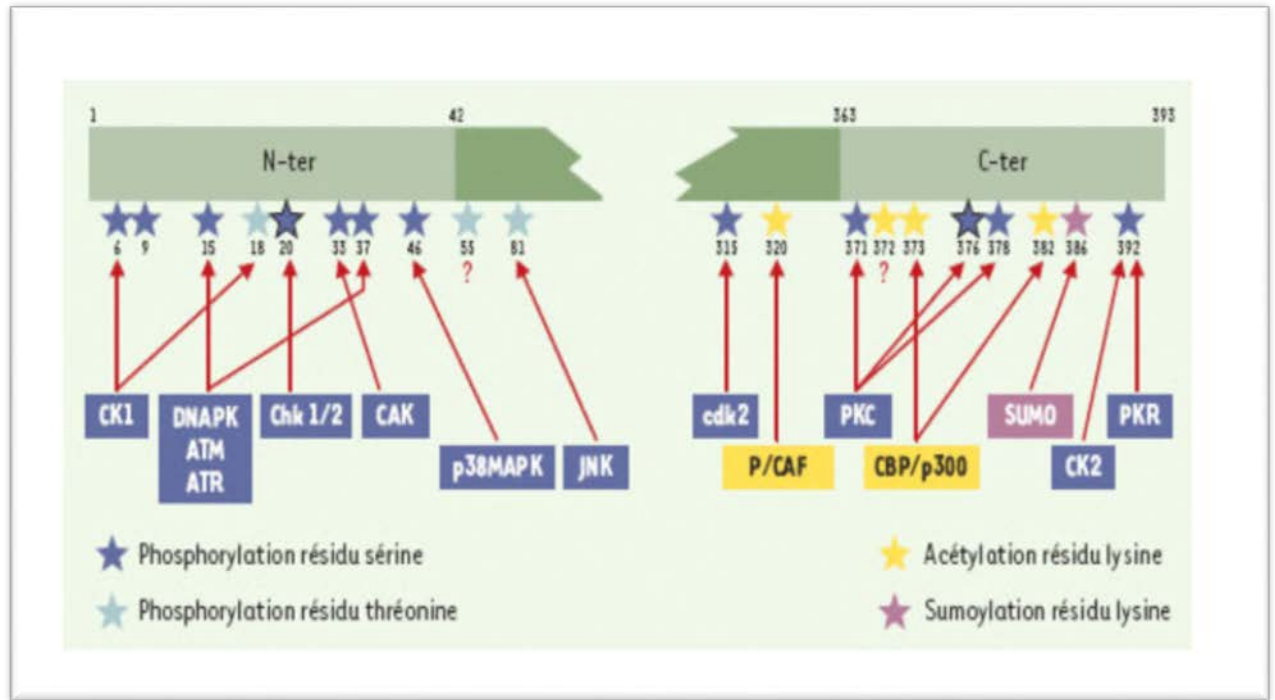


Figure 7 : Modifications post-traductionnelles au niveau des différents domaines de TP53 (Clausse V, 2017)





**Figure 8: Modification post-traductionnelles de p53 (Leblanc V et May P 2002).**

Pour la phosphorylation de TP53 elle est assurée par de très nombreuses kinases (ATR, CDK1, CHK1, CHK2...) pour conséquence, l'induction de l'expression de toute une série de gènes impliqués, en particulier, dans l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (Oda K et al sept. 2000) et elle permet aussi une stabilisation de TP53 vis-à-vis de son inhibiteur MDM2 (Shieh SY et al oct. 1997).

L'acétylation de la lysine 320 par PCAF et/ou les lysines 373 et 382 par p300/CBP contribue également à l'activation de p53. Il a été suggéré que la phosphorylation des sérines 15, 33 et 37 permet l'acétylation de résidus lysines de la région distante C-terminale (Lambert P F et al déc. 1998).

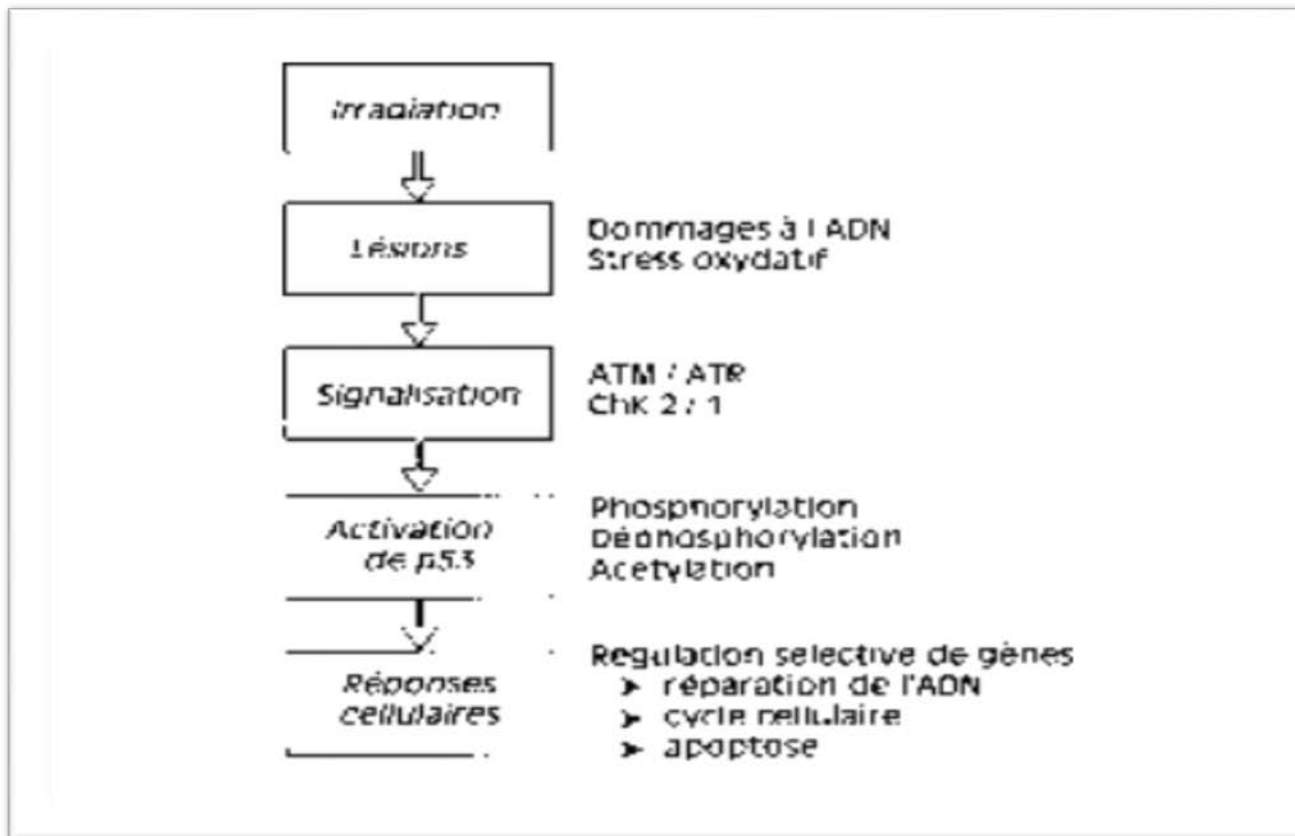
L'acétylation de TP53 permet d'améliorer l'activité transcriptionnelle liée à des dommages à l'ADN (Lambert P F et al déc. 1998) et causant ainsi une augmentation de la capacité de fixation spécifique à l'ADN.

L'ubiquitination de TP53 elle est assurée grâce à la protéine MDM2 par l'intermédiaire de p300/CREB-binding protéine(CBP) qui vont catalyser la polyubiquitination de TP53 ce qui entraîne sa translocation du noyau vers le cytoplasme et son adressage au protéasome (Crossman SR et alavr. 2003).

La méthylation de TP53 est assurée lorsque la protéine SET9 méthyle spécifiquement TP53 au niveau de la lysine 372 a pour but d'une stabilisation de la protéine au sein du noyau. (Chuikov S et al nov. 2004).

D'autres modifications post-traductionnelles ont été décrites pour TP53 comme des simulations ou encore des O-glycosylation.

Exemple dans la suite (**figure 8**) qui schématise les différentes étapes conduisant de l'irradiation à la réponse cellulaire dépendante de p53 Dans le cas des radiations ionisantes



**Figure 9 : Les différentes étapes cellulaires aux radiations ionisantes, en amont et en aval de l'activation de la protéine p53 (Drané Pet al 2002)**

#### 4 Les fonctions de TP53

La protéine humaine p53 est un facteur de transcription dans les cellules stressés, la p53 est activée et active à son retour la transcription d'un grand nombre de gènes (**Menendez D et al oct. 2009**), parmi ces gènes qui sont impliqués : (**figure 10**)

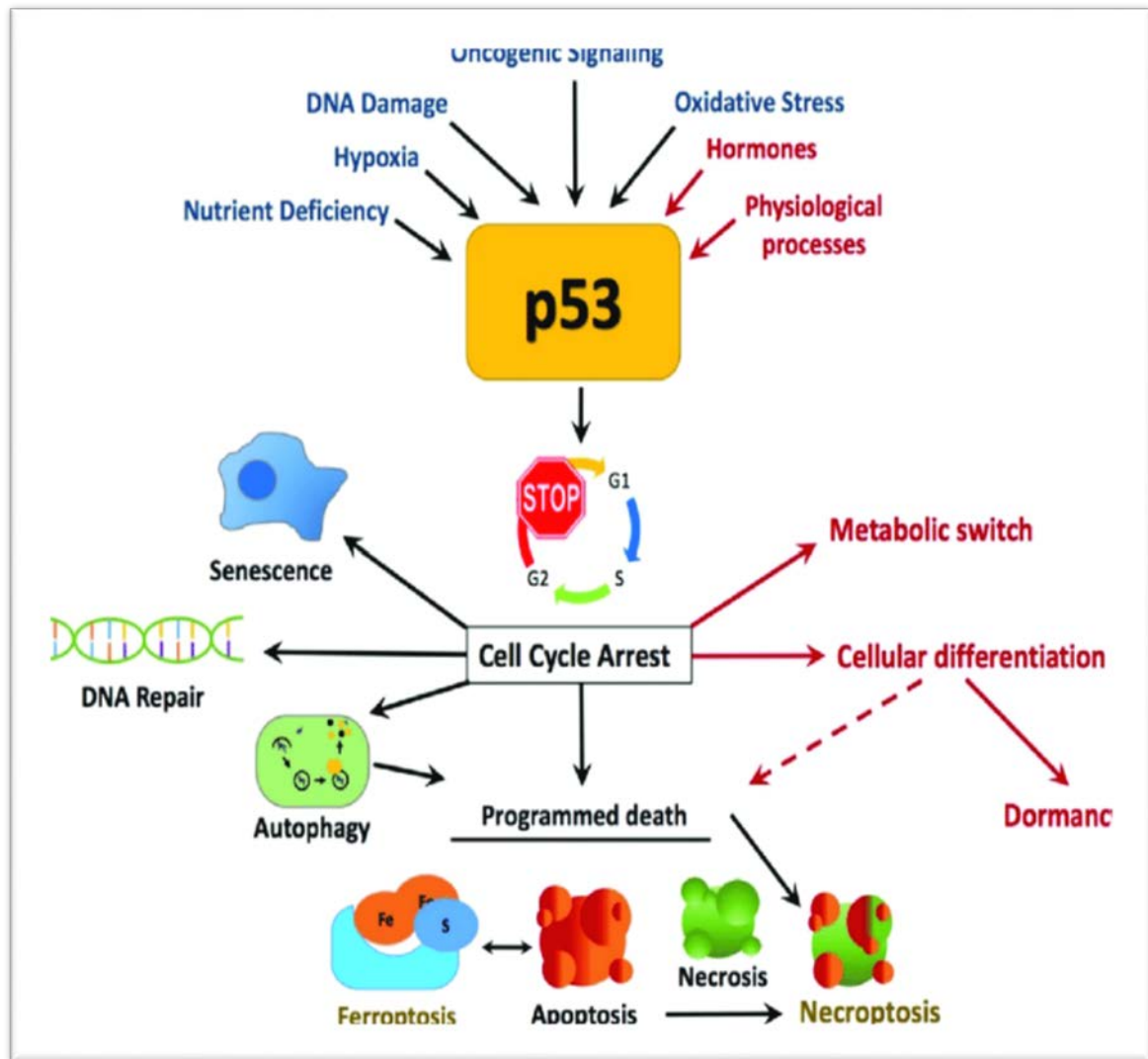


Figure 11 : les rôles de suppresseur de tumeur canonique et non canonique de p53e 8 (MoulderDEet al 2018).

#### 4.1 Arrêt du cycle cellulaire et réparation de l'ADN

Comme la protéine P21 induit l'arrêt du cycle cellulaire au niveau G1 et G2 par l'intermédiaire de TP53 en inhibant les complexes cyclines E/CDK2 et cyclines B/CDK1. CDK 1 est fondamentale pour l'entrée des cellules en phase de mitose (Kastan MB et al déc. 1991).

#### 4.2 Induction de l'apoptose

TP53 est également impliqué dans l'induction apoptotique selon deux voies principales soit la voie extrinsèque (ou voie des récepteurs membranaires à « domaine de mort ») de la famille du TNF (Tumor Necrosis Factor) ou bien la voie intrinsèque (ou voie mitochondriale) (Amaral JD et al févr. 2010). (Figure 10)

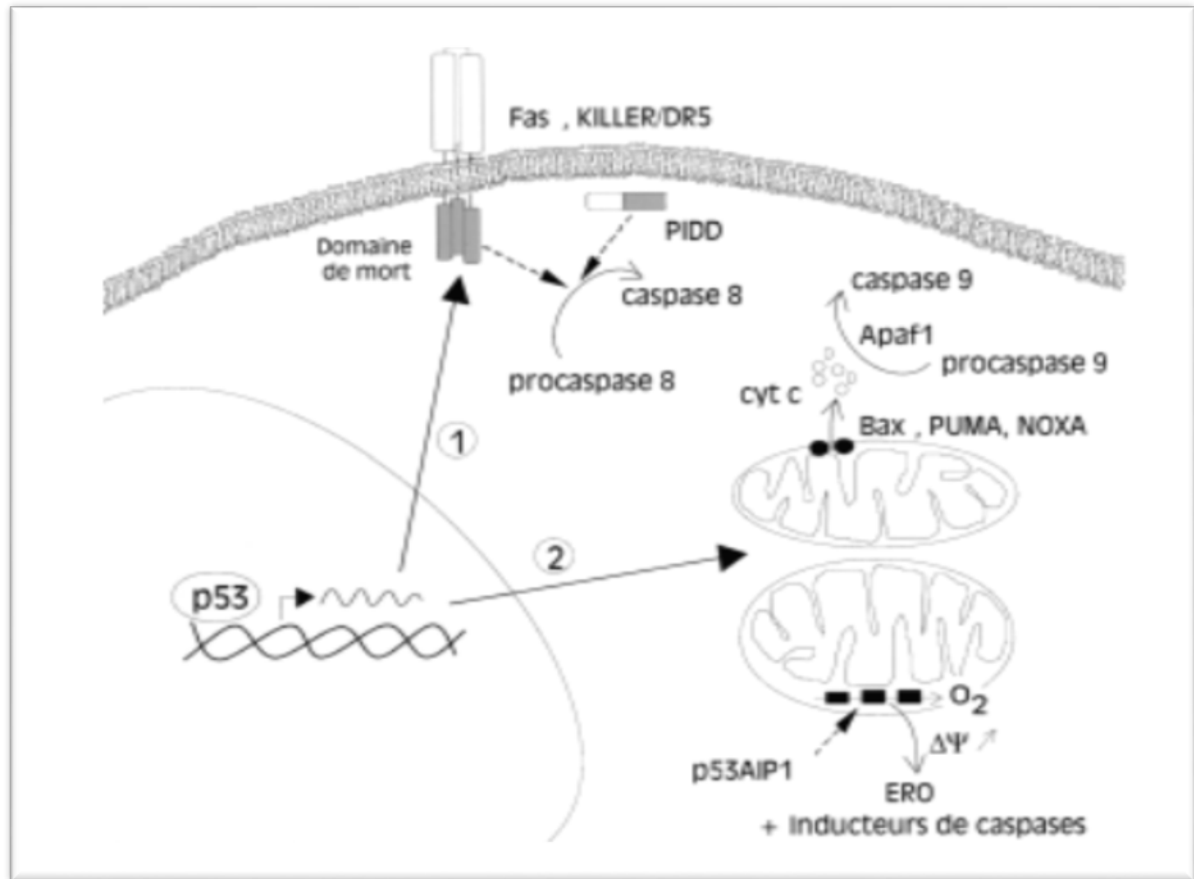


Figure 12 : les deux principales voies d'inductions de l'apoptose peuvent être activées par p53 (Drané P *et al* 2002).

### 4.3 L'autophagie

La protéine TP53 aussi agit sur l'autophagie grâce au gène Dram (Damage-regulated'autophagy modulator).

Dram est ainsi impliqué dans la voie apoptotique médiée par la P53 (Crichton D *et al* juill. 2006)

### 4.4 Le métabolisme

Parmi les cibles de la TP53 c'est le gène TIGAR, l'expression de ce gène provoque l'inhibition de la glycolyse ce qui réduit la concentration intracellulaire de glutathion et ce dernier diminue à son tour la concentration en radicaux oxydants. Donc la TP53 protège l'ADN contre les agressions de ces radicaux (Bensaadk *et al* juill. 2006)

### 4.5 La recombinaison

Dans le cas d'un défaut, la TP53 se lie à RAD51 et inhibe la recombinaison homologue cette dernière action favorise l'instabilité génomique (Schild D et Wiese C mars 2010).

## 4.6 L'angiogenèse

La TP53 active la transcription d'un gène qui code pour l'alpha-2 collagène prolyl-4-hydroxylase (P4HAI) ce dernier favorise le relargage de fragments de collagène anti-angiogénique (Collagène type IV et XVIII) (**Teodoro JG et al août 2006**).

## 5 Inactivation et altération de TP53 dans les cellules cancéreuses

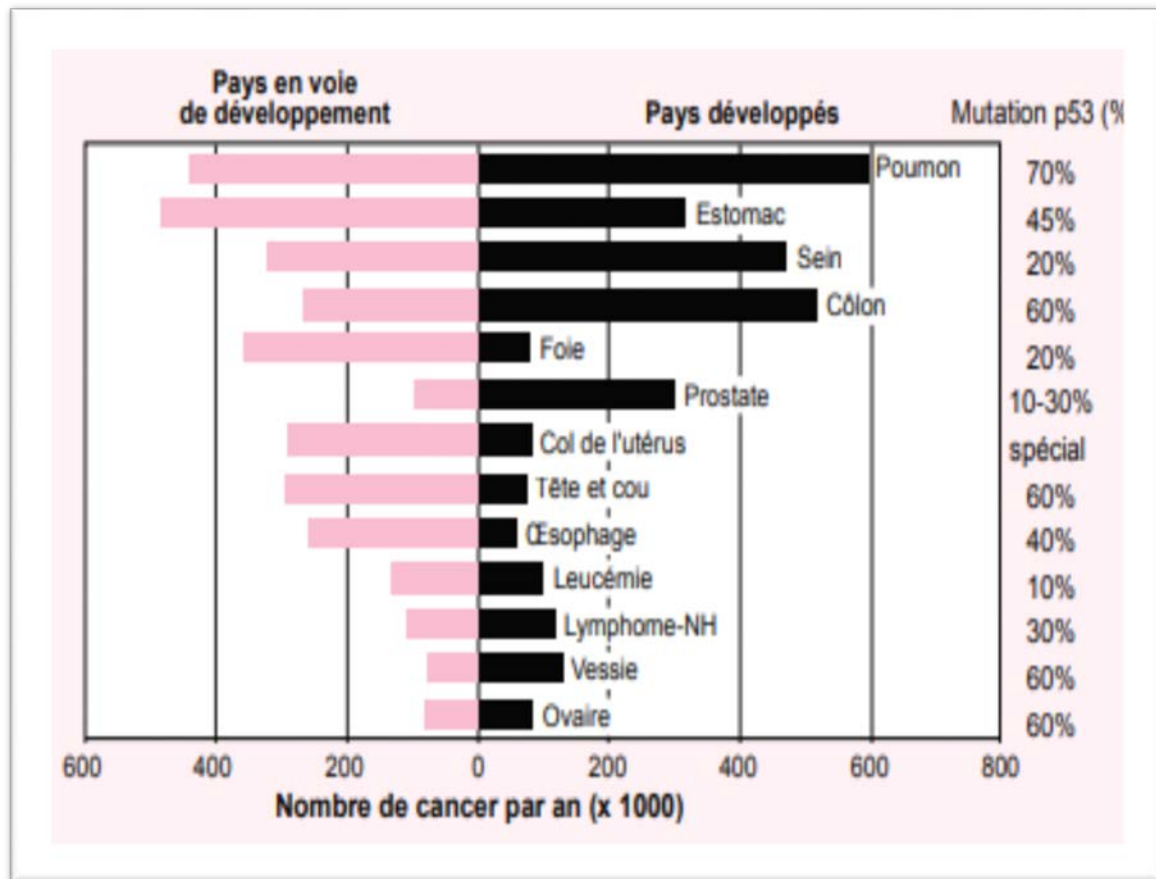
Les altérations du gène TP53 somatique sont fréquentes dans la plupart des cancers humains (**Olivier M et al nov. 2009**) et Le spectre de mutation p53 diffère selon les cancers du côlon, du poumon, de l'œsophage, du sein, du foie, du cerveau, des tissus réticuloendothéliaux et des tissus hématopoïétiques. (**Figure 13**)

Dans la leucémie lymphoïde chronique, la TP53 est retrouvée mutée dans environ 5% des cas (**Rossi D et al févr. 2009**) et pour les LAM de novo, on dénombre environ 5 à 10 % de mutations du ce gène (**Knudson Jr.AG, avr. 1971**).

Enfin dans les MDS, les anomalies du gène TP53 surviennent en moyenne chez 5 à 15 % des patients parmi lesquelles on retrouve 17 % des cas des MDS avec del (5q) (**Sebaa A et al 2 déc. 2012**).

Dans les tissus exposés à des cancérogènes ou à des changements oncogènes, la protéine p53 est un capteur de multiples formes de stress génotoxique ou oncogénique et la perte de fonctionnalité de TP53, la réponse cellulaire n'est plus fonctionnelle, il n'aura pas de réparation, ni blocage cellulaire, ni d'orientation vers l'apoptose et par conséquent ces derniers événements favorisent l'instabilité génomique, la prolifération et la croissance ainsi la survie des cellules stressées (**Malcikova J et al mars 2010**).

Donc l'altération de gène TP53 est un élément clef durant la transformation maligne et un événement précoce ou tardif du cancer.



**Figure 14 : Fréquence des cancers dans le monde et relation avec le taux de mutation du gène p53 des cancers dans le monde et (SoussiT *et al* 2000).**

## 5.1 Types de mutations et d'inactivations de TP53

### 5.1.1 Inactivation par délétion du gène TP53

La délétion dans ce cas affecte un ou deux allèles, il en résulte une inhibition de la formation du tétramère et une diminution de l'expression des gènes cibles.

### 5.1.2 Inactivation par mutations du gène TP53

Plusieurs études ont montré que la majorité des mutations se situe entre les codons 125 et 300 qui correspondent au domaine de liaison à l'ADN, ces mutations réduisent ou abolissent la capacité de la protéine mutante à lier l'ADN ce qui rendent la protéine TP53 inactive comme facteur de transcription et donc perturbent la transactivation de ces gènes cibles.

La plupart des mutations se situent au niveau des exons 4 à 8 de TP53 , comprennent 94% de l'ensemble de mutations somatiques (Olivier M et al nov. 2009) et sont des mutations faux-sens (73,4%) à l'origine de la substitution d'un acide aminé par un autre et de l'expression d'une protéine aberrante.

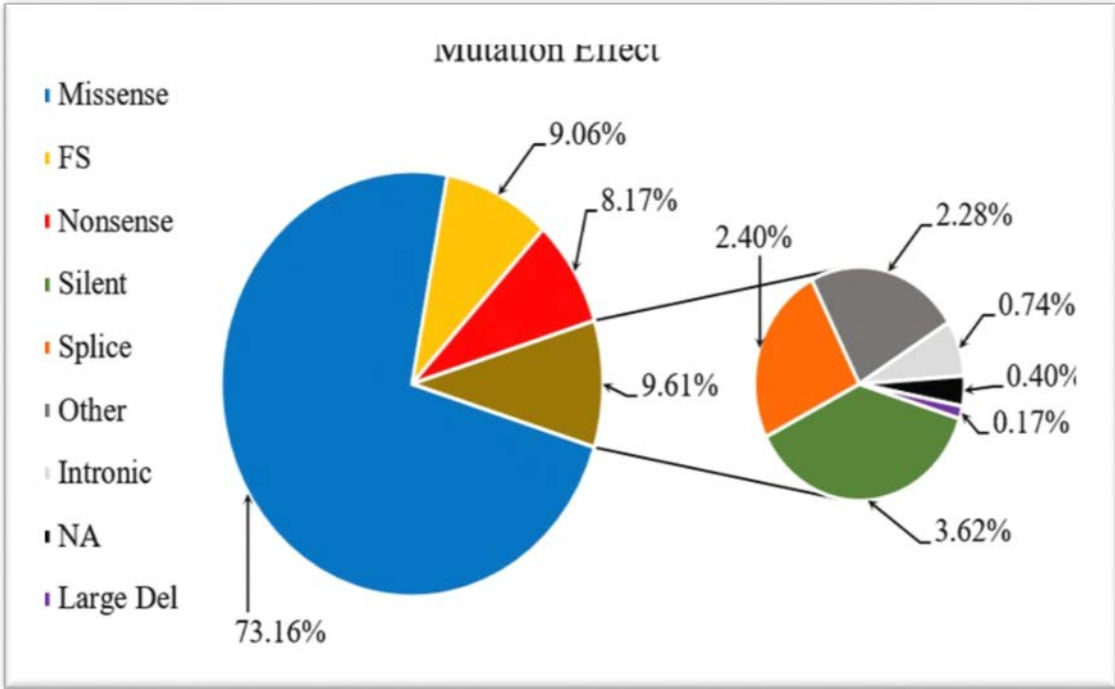


Figure 15: Effet de la mutation somatique TP53

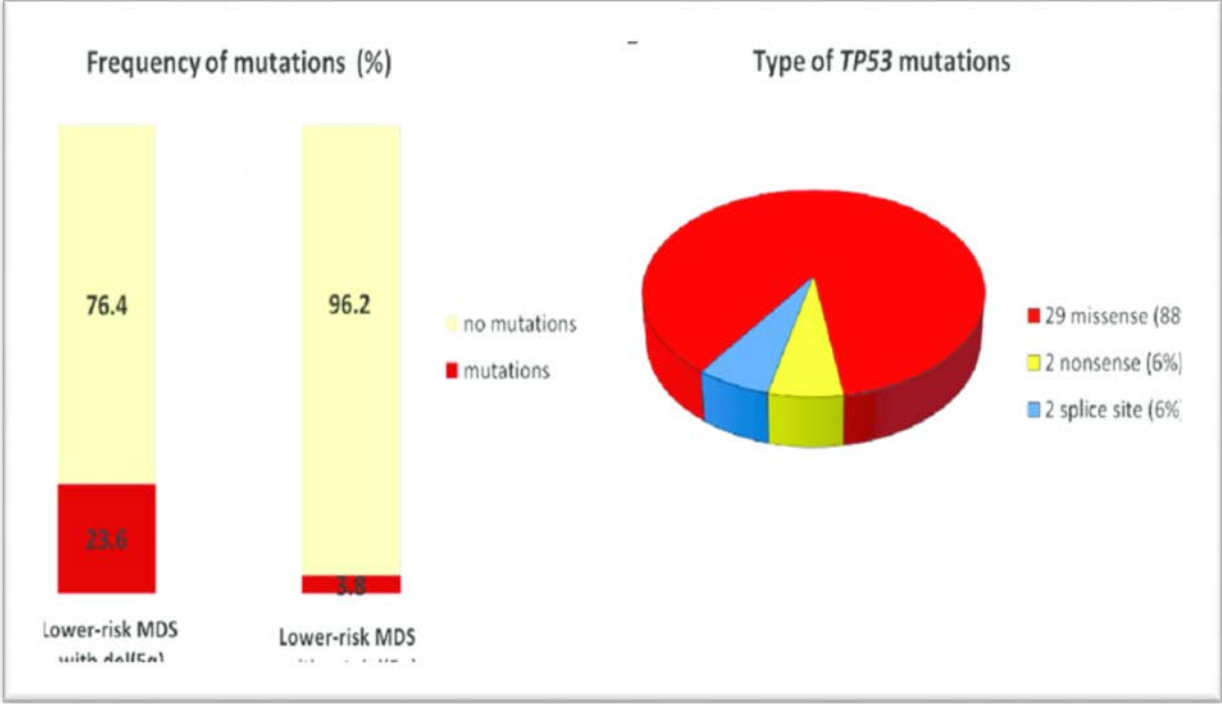


Figure 16 : A) Distribution of TP53 somatic mutations in lower -risk MDS patients /B) diagramme à secteurs représentant les différents types de mutations TP53 détectés dans l'ensemble de la cohorte de patients (Belickova M et al 2016)

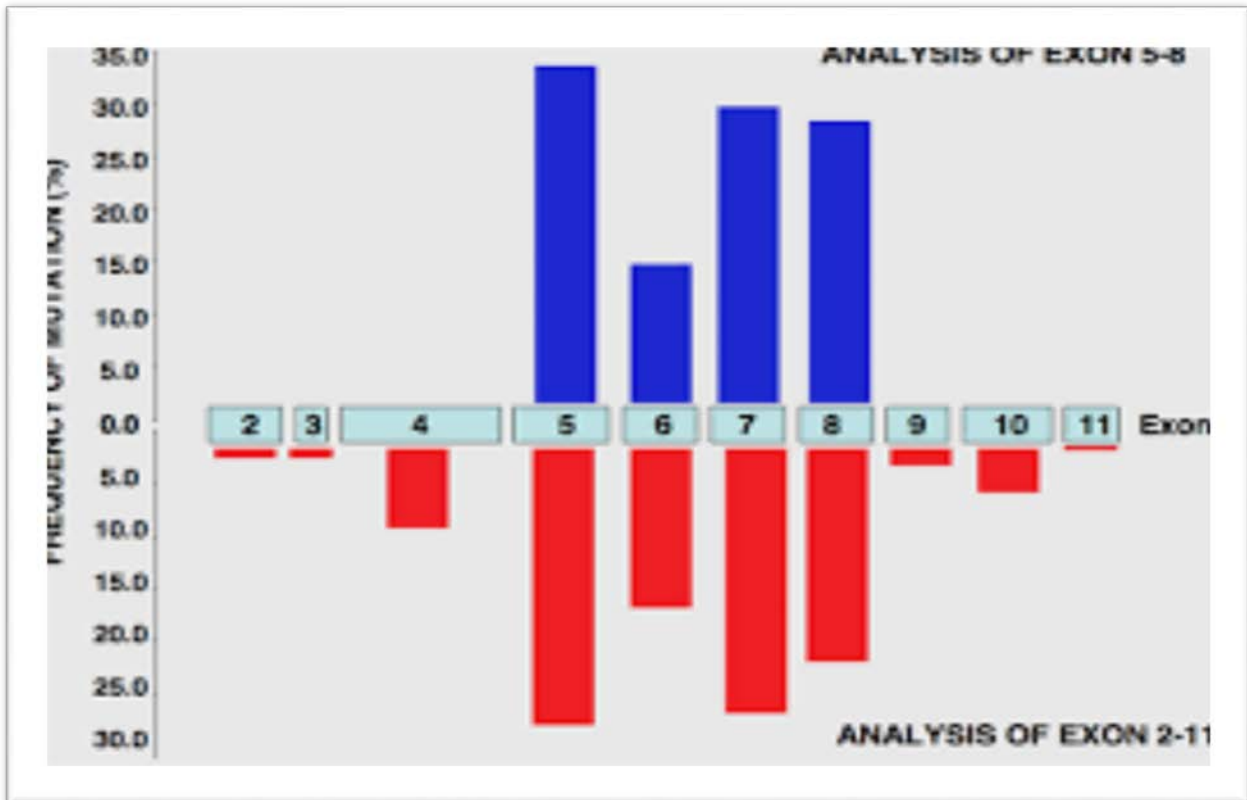


Figure 17 : Répartition des évènements mutationnels dans chaque exon du gène TP53 ; les études axées sur la région centrale (exons 5 à 8, barres bleues, en haut) sont comparées à celles analysant toutes les régions de codage (exons 2 à 11, barres rouges, en bas) (Duddy P *et al* 2000).

## 5.2 Autres types d'inactivations

La TP53 peut aussi être altérée selon d'autres mécanismes, soit par altération de l'expression de MDM2 qui est surexprimé et/ou amplifié (Oliner JD *et al* 1993), soit par hyperméthylation du promoteur du gène P53 ce qui bloque la transcription de gène et même, il y a certains cas comme la liaison avec certaines protéines virales telle que la protéine E6 du papillomavirus humain (HPV16 et HPV18), cette dernière entraîne la destruction rapide de P53 dans le protéasome (Münger K *et al* 1992).

Il est à noter que l'inactivation de ce type de gène se comporte selon la théorie du « two-hit theory » (modèle de Knudson) c'est-à-dire que les deux allèles doivent être absents ou mutés pour que la protéine soit non fonctionnelle (Knudson Jr A.G, 1971) et qu'il y a aussi des formes particulières de mutations de TP53 qui peuvent être à l'origine de mutants avec gain de fonction. Ces derniers acquièrent de nouvelles fonctions normalement absentes. Des gènes réprimés voire même inactivés par TP53 peuvent être transactivés contribuant à la résistance à l'apoptose et à la prolifération cellulaire (Olive KP *et al* 2004).



## 6 L'évolution de la del 5q avec la TP53

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent un groupe de pathologies hématopoïétiques clonales ; dans environ 30 % des cas, les anomalies cytogénétiques sont multiples ; la grande hétérogénéité des anomalies cytogénétiques ; la combinaison de ces anomalies entre elles ont un rôle important pour le diagnostic, le pronostic et permettent de choisir l'option thérapeutique la plus adaptée.

Les anomalies chromosomiques y étaient réparties en trois groupes dits de bon, intermédiaire ou mauvais pronostic selon la survie globale et le risque de transformation en leucémie aiguë myéloïde LAM.

Le bon pronostic des délétions (5q) quand elles sont isolées ou associées à une seule autre anomalie non défavorable.

Enfin les différentes revues attribuent un très mauvais score aux caryotypes complexes dès que le nombre d'anomalies dépasse trois.

La délétion interstitielle sur le bras long du chromosome 5 est l'anomalie la plus spécifique et l'une des plus fréquentes au sein des SMD, appelée « syndrome 5q- » (**Boulwood J et al 2002**) (**Greenberg PL et al 2012**).

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) avec délétion isolée du bras long du chromosome 5 – notée Del (5q) – sont habituellement considérés comme indolents et associés à un faible risque de transformation en leucémie aiguë (LAM) dans 2/3 des SMD avec del(5q) isolée (**Eclache V, 2014**).

Il a été récemment montré que des mutations de TP53 étaient plus fréquentes dans les SMD avec la délétion 5q, elles sont associées à une évolution très péjorative (**Bejar R et al 2011**) et présentent un très mauvais pronostic avec une évolution vers une LAM en 4 mois versus 72 mois pour le groupe non muté ; pouvaient précéder la transformation leucémique et/ou induire une résistance au traitement et généralement présentent une survie globale et une survie sans événement inférieure au groupe non muté avec un risque élevé de mortalité.

Une étude récente a mis en évidence le rôle pronostique défavorable des mutations TP53 "comme anomalie défavorable" et ces mutations des gènes TP53 ont été clairement associées à une survie globale inférieure par rapport aux cas ne présentant pas ces mutations ; L'impact de ces dernières

mutations étaient détecté sur la survie, la réponse au traitement et la transformation en leucémie aigüe LAM dans les différents sous-groupes de patients (**Lode L, 2017**)

Des données récentes ont montré que des syndromes dont les manifestations cliniques peuvent être discrètes, tels que ceux liés à des mutations pouvaient prédisposer à la survenue de myélodysplasies ou de LAM, l'acquisition d'une ou plusieurs autres anomalies étant souvent nécessaire pour développer une hémopathie. (**Babushok DV et al 2015**).

Enfin La progression de la maladie vers des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) dérive de progénitures hématopoïétiques dans lesquels se sont accumulés des événements génétiques conduisant à leur transformation et ce critère se base sur des éléments mesurables au niveau périphérique (sang) et au niveau central (moelle osseuse). Des limites précises ont été définies afin de savoir si le patient est en réponse complète (CR), partielle (PR) ou bien si la maladie est en progression (**Hirsch P, 2016**).

## **7 Impact pronostique des mutations TP53 dans les SMD**

Il est aujourd'hui admis que les mutations ou les délétions de TP53 dans le cadre des syndromes myélodysplasiques constituent un élément péjoratif dans le pronostic de ces maladies, L'importance de ce facteur prédictif péjoratif sur la survie globale et la progression de la maladie est clairement établie (**Kulasekararaj AG et al mars 2013**), (**Bejar R et al juin 2011**), (**Bally C, juill. 2014**).

Les mutations de TP53 sont présentes avec une fréquence de 17% dans les SMD avec Del 5q (**Jädersten M et al mai 2011**).

La mutation de TP53 est présente chez 5 à 10% des patients atteints de SMD hors syndrome (5q-). Les patients mutés présentent une survie globale et une survie sans événement inférieure au groupe non muté.

Selon les études, elles sont associées à une évolution très péjorative présentant un très mauvais pronostic avec une évolution vers LAM en 4 mois versus 72 mois pour le groupe non muté et un pronostic péjoratif indépendant pour les patients mutés (**Kaneko H et al avr. 1995**).

## **8 Approche thérapeutique**

Le seul traitement potentiellement curatif actuellement est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui pourra être envisagée en fonction de l'âge du patient, et de l'existence d'un donneur apparenté ou non.

En dehors de l'allogreffe, l'approche thérapeutique consiste à séparer les patients dits à « haut risque », qui comprennent les patients ayant un score IPSS élevé et intermédiaire II, de ceux dit à « faible risque »

associant les patients à risque faible et intermédiaire I selon l'IPSS. Enfin le traitement symptomatique, que ce soit le soutien transfusionnel ou bien l'antibiothérapie à large spectre reste fondamentale dans la prise en charge des SMD

Le choix thérapeutique des SMD avec Del 5q dépend de l'index pronostic et de la présence ou de l'absence de mutation TP53.

En absence de TP53 le syndrome est défini un SMD de faible risque, alors qu'en sa présence est de haut risque.

### **8.1 Le traitement des Syndromes myélodysplasiques de faible risque avec une del 5 q**

La prise en charge des SMD de faible risque vise avant tout la correction des cytopénies et principalement l'anémie. C'est pour cette raison que l'on propose généralement une abstention thérapeutique quand celles-ci sont modérées et asymptomatiques. Dans le cadre particulier de l'hémoglobine, le traitement est instauré de manière plus rapide afin d'éviter les transfusions synonymes pour le patient d'une dégradation importante de la qualité de vie.

**8.1.1 L'érythropoïétine :** L'érythropoïétine EPO est un traitement de première attention pour les patients atteints de SMD de faible risque, il vise à améliorer la survie et la qualité de vie des porteurs dépendants des transfusions avec une réponse de 30 à 75 % et une durée médiane de réponse de 24 mois, en réduisant le nombre de complications de l'anémie (accidents cardiovasculaires ..... ) et les effets néfastes de la surcharge en fer.

#### **8.1.2 Lénalidomide :**

Le lénalidomide est le médicament efficace des patients porteurs d'un MDS avec délétion 5q et un score IPSS faible ou intermédiaire 1, d'une réponse de 75 pour cent environ.

Il est recommandé lorsque les patients dépendants des transfusions et en échec des autres options thérapeutiques (en particulier EPO).

Le lénalidomide est cytotoxique, il supprime le clone de délétion 5q et restaure la production de globule rouge avec un taux de réponse obtenu dans 65 -70 % et de rémission cytogénétique dans 30 à 40%. la durée médiane de réponse est de l'ordre de 2 ans (**List A et al 2006**).

### **8.2 Le traitement de Syndromes myélodysplasiques de haut risque avec une del 5 q et une del p53**

La survenue de TP53 qui, si elle est durable, est de mauvais pronostic et doit faire considérer le SMD de haut risque.

### **8.2.1 Chimiothérapie intensive :**

La chimiothérapie intensive donne RC dans 40 à 60 % des cas, mais de très courte durée (médiane de 10 à 12 mois et avec une toxicité importante liée aux cytopénies prolongées qu'elle entraîne dans les MDS, on observe seulement 5 à 10 % de remissions prolongées. Un bénéfice de survie n'est retrouvé que chez les patients en RC ou en RP. L'association anthracycline et cytarabine est le plus souvent utilisée.

La chimiothérapie intensive est dorénavant réservée aux formes avec blastose médullaire élevée (inférieur à 10 %), à caryotype normal survenant chez des patients de 60 à 65 ans (**Groupe Français des Myélodysplasies ,2008**), (**Société Française d'Hématologie (SFH) ,2009**).

### **8.2.2 Cytarabine à faible dose (20 mg/m<sup>2</sup>/jour en une ou deux fois, deux semaines par mois)**

Ce traitement induit environ 15 % de RC et 20 % de RP, durant 3 à 18 mois en général (très courtes pour les RP (**Cheson BD, 1998**).

Les cytopénies qu'il induit sont généralement compatibles avec une prise en charge généralement ambulatoire, mais peuvent être profondes, notamment après la première cure.

Le taux de réponse est très faible en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables (**Burnett AK et al2007**).

### **8.2.3 Les agents hypométhylants (5-azacitidine (AZA) et 5-aza-déoxycitidine**

Il existe deux agents hypométhylants : l'azacitidine (5-azacytosine ; VIDAZA®) (AZA) et la décitabine (2'-deoxy-5-azacytidine ; DACOGEN®). Ces analogues de cytosine sont à l'heure actuelle les molécules les plus abouties dans la classe des thérapies épigénétiques anticancéreuses. Elles constituent la première ligne de traitement dans les SMD à haut risque. Ces analogues possèdent des propriétés cytotoxiques par incorporation à l'acide ribonucléique (ARN) ou l'ADN ainsi que des propriétés hypométhylantes par inhibition de DNMTs (DNA Methyltransférase). La compréhension du métabolisme et des modes d'action permet une meilleure utilisation de ces thérapeutiques. (**Park S et al 2008**).

# Conclusion

Il est noté que ces dernières années le nombre de patients atteints par un SMD a largement augmenté. Il est essentielle pour les cliniciens d'établir un pronostic précis chez les patients et de leur proposer la stratégie thérapeutique la plus adaptée..

Comme nous avons déjà évoqué que les altérations de TP53 constituaient un facteur pronostique indépendant péjoratif de survie globale chez les patients atteints de SMD de haut risque et auraient un impact sur la réponse au traitement il serait donc intéressant de réaliser un screening plus large des altérations moléculaires afin de dégager les profils mutationnels précis permettant de prédire le pronostic et la réponse au traitement des patients afin de guider au mieux le clinicien dans sa prise en charge.

La possibilité pour les cliniciens d'avoir à leur disposition de nouveaux outils de séquençage du génome des cellules pathologiques qui prendra de plus en plus d'importance et grâce aux nouvelles méthodes très performantes, qu'il entrera à moyen ou long terme dans le diagnostic de routine, lui permettant de prédire la réponse au traitement et même minimiser les échecs au traitement durant les prochaines années

**NUMEROTER LES REFERENCES SELON L'exemple que j'ai fait**

# Partie bibliographique

1-ADES, L., M. FONTENAY, S. RAYNAUD, V. ECLACHE, C. ROSE, C. GARDIN, A. GUERCI-BRESLER, B. VARET, J. CAHN, E. GYAN, L. BARDIAUX, G. SOCIE, E. RAFFOUX, O. BEYNERAUZY, ET P. FENAUX. CONSENSUS FRANÇAIS SUR LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES (SMD): DIAGNOSTIC, CLASSIFICATIONS, TRAITEMENT. GROUPE FRANCOPHONE DES MYELOYDYSPLASIES, JUILLET-2008.

2-AMARAL J D, XAVIER J M, STEER C J, ET RODRIGUES C M, « THE ROLE OF P53 IN APOPTOSIS », DISCOV. MED., VOL. 9, NO 45, P. 145-152, FÉVR. 2010.

3-ARBER, D. A., ORAZI, A., HASSERJIAN, R., THIELE, J., BOROWITZ, M. J., LE BEAU, M. M., ... & VARDIMAN, J. W. (2016). THE 2016 REVISION TO THE WORLD HEALTH ORGANIZATION CLASSIFICATION OF MYELOID NEOPLASMS AND ACUTE LEUKEMIA. BLOOD, 127(20), 2391-2405.

4- BABUSHOK DV, BESSLER M. GENETIC PREDISPOSITION SYNDROMES: WHEN SHOULD THEY BE CONSIDERED IN THE WORK-UP OF MDS ? BEST PRACT RES CLIN HAEMATOL 2015 ; 28 : 55-68.

5- BALLY C , ADÈS L , RENNEVILLE A , SEBERT M , ECLACHE V , PREUDHOMME C , MOZZICONACCI M -J, DE THE H, LEHMANN-CHE J , ET FENAUX P, « PROGNOSTIC VALUE OF TP53 GENE MUTATIONS IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH AZACITIDINE », LEUK. RES., VOL. 38, NO 7, P. 751-755, JUILL. 2014.

6-BAUDUER, F., DUCOUT, L., DASTUGUE, N., CAPDUPUY, C., & RENOUX, M. (1998). EPIDEMIOLOGY OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES IN A FRENCH GENERAL HOSPITAL OF THE BASQUE COUNTRY. LEUKEMIA RESEARCH, 22(3), 205-208.

7- BEJAR R, STEVENSON K , ABDEL-WAHAB O , GALILI N , NILSSON B , GARCIA-MANERO G , KANTARJIAN H , RAZA A , . LEVINE R L , NEUBERG D , ET EBERT B L, « CLINICAL EFFECT OF POINT MUTATIONS IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES », N. ENGL. J. MED., VOL. 364, NO 26, P. 2496-2506, JUIN 2011.

8- BELICKOVA, M., VESELA, J., JONASOVA, A., PEJSOVA, B., VOTAVOVA, H., MERKEROVA, M. D., ... & VALKA, J. (2016). TP53 MUTATION VARIANT ALLELE FREQUENCY IS A POTENTIAL PREDICTOR FOR CLINICAL OUTCOME OF PATIENTS WITH LOWER-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. ONCOTARGET, 7(24), 36266.

9-BENCHIMOL, S., LAMB, P., CRAWFORD, L. V., SHEER, D., SHOWS, T. B., BRUNS, G. A. P., & PEACOCK, J. (1985). TRANSFORMATION ASSOCIATED P53 PROTEIN IS ENCODED BY A GENE ON HUMAN CHROMOSOME 17. SOMATIC CELL AND MOLECULAR GENETICS, 11(5), 505-510.

10-BENSAAD, K., TSURUTA, A., SELAK, M. A., VIDAL, M. N. C., NAKANO, K., BARTRONS, R., ... & VOUSDEN, K. H. (2006). TIGAR, A P53-INDUCIBLE REGULATOR OF GLYCOLYSIS AND APOPTOSIS. CELL, 126(1), 107-120.

11-BOULTWOOD J, FIDLER C, STRICKSON AJ, WATKINS F, GAMA S, KEARNEY L, ETAL. NARROWING AND GENOMIC ANNOTATION OF THE COMMONLY DELETED REGION OF THE 5Q- SYNDROME. BLOOD 2002 ;99 :4638-41

12-BOULTWOOD, J., LEWIS, S., & WAINSCOAT, J. S. (1994). THE 5Q-SYNDROME.

13- BURNETT AK, MILLIGAN D, PRENTICE AG, ET AL. A COMPARISON OF LOWDOSE CYTARABINE AND HYDROXYUREA WITH OR WITHOUT ALL-TRANSRETINOIC ACID FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND HIGH-RISK MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME IN PATIENTS NOT CONSIDERED FIT FOR INTENSIVE TREATMENT. CANCER 2007;109:1114-24

- 14-CHEN, L. J., LI, J. Y., ZHU, Y., QIU, H. R., PAN, J. L., WANG, R., ... & XUE, Y. Q. (2007). CONVENTIONAL AND MOLECULAR CYTOGENETIC FEATURES OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME IN CHINA.
- 15-CHESON BD. STANDARD AND LOW-DOSE CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. LEUKRES1998;22(SUPPL1):S17-21
- 16- CHUIKOV S, KURASH J K, WILSON J R, XIAO B, JUSTIN N, IVANOV G S, MCKINNEY K, TEMPST P, PRIVES C, GAMBLIN S J, BARLEV N A, ET REINBERG D, « REGULATION OF P53 ACTIVITY THROUGH LYSINE METHYLATION », NATURE, VOL. 432, NO 7015, P. 353-360, NOV. 2004.
- 17-CLAUSSE, VICTOR. SENSIBILISATION AUX DROGUES CHIMIOThERAPEUTIQUES DES TUMEURS P53 NEGATIVES PAR ACTIVATION DE LA PHOSPHATASE WIP1. 2017. THESE DE DOCTORAT
- 18-CRESCENZI, B., LA STARZA, R., ROMOLI, S., BEACCI, D., MATTEUCCI, C., BARBA, G., ... & MARTELLI, M. F. (2004). SUBMICROSCOPIC DELETIONS IN 5Q-ASSOCIATED MALIGNANCIES. HAEMATOLOGICA, 89(3), 281-285.
- 19- CRIGHTON D, WILKINSON S, O'PREY J, SYED N, SMITH P, HARRISON P. R. , GASCO M, GARRONE O, CROOK T, ET RYAN K M, « DRAM, A P53-INDUCED MODULATOR OF AUTOPHAGY, IS CRITICAL FOR APOPTOSIS », CELL, VOL. 126, NO 1, P. 121-134, JUILL. 2006.
- 20-DELEO, A. B., JAY, G., APPELLA, E., DUBOIS, G. C., LAW, L. W., & OLD, L. J. (1979). DETECTION OF A TRANSFORMATION-RELATED ANTIGEN IN CHEMICALLY INDUCED SARCOMAS AND OTHER TRANSFORMED CELLS OF THE MOUSE. PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 76(5), 2420-2424.
- 21-DRANÉ, P., ALVAREZ, S., MEILLER, A., ET AL. L'ACTIVATION DE LA PROTEINE P53, UN EVENEMENT DETERMINANT DE LA REPOSE CELLULAIRE AUX RADIATIONS IONISANTES. MEDECINE NUCLEAIRE IMAGERIE FONCTIONNELLE ET METABOLIQUE, 2002, VOL. 26, NO 3, P. 139-147
- 22-DREYFUS F. SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES .LA REVUE DE MEDECINE INTERNE. VOLUME 21, SUPPLÉMENT 2, J'UNE 2000, PAGES 112S-115S.
- 23-DUDDY, P. M., HANBY, A. M., BARNES, D. M., & CAMPLEJOHN, R. S. (2000). IMPROVING THE DETECTION OF P53 MUTATIONS IN BREAST CANCER BY USE OF THE FASAY, A FUNCTIONAL ASSAY. THE JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS, 2(3), 139-144.
- 24-EBERT, B. L., PRETZ, J., BOSCO, J., CHANG, C. Y., TAMAYO, P., GALILI, N., ... & GOLUB, T. R. (2008). IDENTIFICATION OF RPS14 AS A 5Q-SYNDROME GENE BY RNA INTERFERENCE SCREEN. NATURE, 451(7176), 335-339.
- 25-ECLACHE, V., LAFAGE-POCHITALOFF, M., LEFEBVRE, C., PENTHER, D., RAYNAUD, S., & TIGAUD, I. (2016, SEPTEMBER). PLACE DE LA CYTOGENETIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES:MISE A JOUR DU GROUPE FRANCOPHONE DE CYTOGENETIQUE HEMATOLOGIQUE (GFCH). IN ANNALES DE BIOLOGIE CLINIQUE (VOL. 74, NO. 5, PP. 525-534).
- 26-FENAUX, P. (2001). CHROMOSOME AND MOLECULAR ABNORMALITIES IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. INTERNATIONAL JOURNAL OF HEMATOLOGY, 73(4), 429-437.
- 27-FLANDRIN, G., & LESSARD, M. (1991). SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES. ENCYCL MED CHIR,(PARIS-FRANCE), HEMATOLOGIE, 13012, 8.
- 28-FONTENAY, M., KOSMIDER, O., FRISAN, E., ETTOU, S., & LACOMBE, C. (2009). PHYSIOPATHOLOGIE DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, 2009(413), 31-37.
- 29-GOTTIFREDI, VANESA ET PRIVES, CAROL. GETTING P53 OUT OF THE NUCLEUS. SCIENCE, 2001, VOL. 292, NO 5523, P. 1851-1852.

**30-GREENBERG PL, TUECHLER H, SCHANZ J, SANZ G, GARCIA-MANERO G, SOLÉ F, ET AL. REVISED INTERNATIONAL PROGNOSTIC SCORING SYSTEM FOR MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. BLOOD 2012 ; 120 : 2454-65**

**31-GREENBERG, P., COX, C., LEBEAU, M. M., FENAUX, P., MOREL, P., SANZ, G., ... & OHYASHIKI, K. (1997). INTERNATIONAL SCORING SYSTEM FOR EVALUATING PROGNOSIS IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. BLOOD, THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 89(6), 2079-2088.**

**32-GRISENDI, S., BERNARDI, R., ROSSI, M., CHENG, K., KHANDKER, L., MANOVA, K., & PANDOLFI, P. P. (2005). ROLE OF NUCLEOPHOSMIN IN EMBRYONIC DEVELOPMENT AND TUMORIGENESIS. NATURE, 437(7055), 147-153.**

**33- GROSSMAN S R, DEATO M E, BRIGNONE C, CHAN H. M. , KUNG A. L. , TAGAMI H, NAKATANI Y, ET LIVINGSTON D M, « POLYUBIQUITINATION OF P53 BY A UBIQUITIN LIGASE ACTIVITY OF P300 », SCIENCE, VOL. 300, NO 5617, P. 342-344, AVR. 2003.**

**GROUPE FRANÇAIS DES MYELOYDYSPLASIES 2008), (SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE (SFH).2009).**

**34-HELLSTROM-LINDBERG, E. (2008). MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES/NEOPLASMS, OVERVIEW. WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES. WORLD HEALTH ORGANIZATION, INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). LYON.**

**35-HIRSCH P , APPLICATION A LA MESURE DE LA MALADIE RESIDUELLE, CENTRE DE RECHERCHE SAINT-ANTOINE (LABORATOIRE) .28.01.2016)**

**36- JÄDERSTEN M, SAFT L , SMITH A , KULASEKARARAJA , POMPLUN S , GÖHRING G , HEDLUND A, HAST R, SCHLEGELBERGER B , PORWIT A , HELLSTRÖM-LINDBERG E, ET MUFTI G J, « TP53 MUTATIONS IN LOW-RISK 104 MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES WITH DEL(5Q) PREDICT DISEASE PROGRESSION », J. CLIN. ONCOL. OFF. J. AM. SOC. CLIN. ONCOL., VOL. 29, NO 15, P. 1971-1979, MAI 2011**

**37-JEREZ, A., CLEMENTE, M. J., MAKISHIMA, H., KOSKELA, H., LEBLANC, F., PENG NG, K., ... & GUINTA, K. (2012). STAT3 MUTATIONS UNIFY THE PATHOGENESIS OF CHRONIC LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS OF NK CELLS AND T-CELL LARGE GRANULAR LYMPHOCYTE LEUKEMIA. BLOOD, THE JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, 120(15), 3048-3057.**

**38-JOSLIN, J. M., FERNALD, A. A., TENNANT, T. R., DAVIS, E. M., KOGAN, S. C., ANASTASI, J., ... & LE BEAU, M. M. (2007). HAPLOINSUFFICIENCY OF EGR1, A CANDIDATE GENE IN THE DEL (5Q), LEADS TO THE DEVELOPMENT OF MYELOID DISORDERS. BLOOD, 110(2), 719-726.**

**39-KANEKO H, MISAWA S , HORIIKE S , H. NAKAI H , ET KASHIMA K, « TP53 MUTATIONS EMERGE AT EARLY PHASE OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AND ARE ASSOCIATED WITH COMPLEX CHROMOSOMAL ABNORMALITIES », BLOOD, VOL. 85, NO 8, P. 2189-2193, AVR. 1995.**

**40-KASTAN M. B. , ONYEKWERE O, SIDRANSKY D, B VOGELSTEIN B, ET CRAIG R W, « PARTICIPATION OF P53 PROTEIN IN THE CELLULAR RESPONSE TO DNA DAMAGE », CANCER RES., VOL. 51, NO 23 PT 1, P. 6304- 6311, DÉC. 1991.**

**41- KNUDSON JR A G, « MUTATION AND CANCER: STATISTICAL STUDY OF RETINOBLASTOMA », PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A., VOL. 68, NO 4, P. 820-823, AVR. 1971.**

**42- KNUDSON JR A G, « MUTATION AND CANCER: STATISTICAL STUDY OF RETINOBLASTOMA », PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A., VOL. 68, NO 4, P. 820-823, AVR. 1971.**

**43-KOMROKJI, R. S., & LIST, A. F. (2010). LENALIDOMIDE FOR TREATMENT OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES: CURRENT STATUS AND FUTURE DIRECTIONS. HEMATOLOGY/ONCOLOGY CLINICS, 24(2), 377388.**

**44-KULASEKARARAJ A G , SMITH A E , MIAN S A, MOHAMEDALI A M , KRISHNAMURTHY P, LEA N C, GÄKEN J , PENNANEACH C , IRELAND R , CZEPULKOWSKI B , POMPLUN S , MARSH J C , ET MUFTI G J, « TP53 MUTATIONS**



IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME ARE STRONGLY CORRELATED WITH ABERRATIONS OF CHROMOSOME 5, AND CORRELATE WITH ADVERSE PROGNOSIS », BR. J. HAEMATOL., VOL. 160, NO 5, P. 660- 672, MARS 2013.

45- LAI, J. L., PREUDHOMME, C., ZANDECKI, M., FLACTIF, M., VANRUMBEKE, M., LEPELLEY, P., ... & FENAUX, P. (1995). MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH 17P DELETION. AN ENTITY CHARACTERIZED BY SPECIFIC DYSGRANULOPOIESIS AND A HIGH INCIDENCE OF P53 MUTATIONS. LEUKEMIA, 9(3), 370-381.

46-LAMBERT PF, KASHANCHI F, RADONOVICH MF, SHIEKHATTAR R, BRADY JN. PHOSPHORYLATION OF P53 SERINE 15 INCREASES INTERACTION WITH CBP. J BIOL CHEM 1998; 273 : 33048-53

47-LANE, S. W., SYKES, S. M., AL-SHAHROUR, F., SHTERENTAL, S., PAKTINAT, M., LO CELSO, C., ... & GILLILAND, D. G. (2010). THE APCMIN MOUSE HAS ALTERED HEMATOPOIETIC STEM CELL FUNCTION AND PROVIDES A MODEL FOR MPD/MDS. BLOOD, 115(17), 3489-3497.

48-LEBLANC, VIRGINIE ET MAY, PIERRE. ACTIVATION ET MODIFICATIONS POST-TRADUCTIONNELLES DE P53 APRES DOMMAGE DE L'ADN. MÉDECINE/SCIENCES, 2002, VOL. 18, NO 5, P. 577-584.

49-LEHMANN, S., O'KELLY, J., RAYNAUD, S., FUNK, S. E., SAGE, E. H., & KOEFFLER, H. P. (2007). COMMON DELETED GENES IN THE 5Q- SYNDROME: THROMBOCYTOPENIA AND REDUCED ERYTHROID COLONY FORMATION IN SPARC NULL MICE. LEUKEMIA, 21(9), 1931-1936.

50-LESSARD, M., GERVAIS, C., STRUSKI S. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES DANS LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES SECONDAIRES ET LES LEUCEMIES. PATHOLBIOL. 2003; 51: 356-65.

51-LI, V. D., LI, K. H., & LI, J. T. (2019). TP53 MUTATIONS AS POTENTIAL PROGNOSTIC MARKERS FOR SPECIFIC CANCERS: ANALYSIS OF DATA FROM THE CANCER GENOME ATLAS AND THE INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER TP53 DATABASE. JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY, 145(3), 625-636.

52-LIST A, DEWALD G, BENNETT J, ET AL. LÉNALIDOMIDE IN THE MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME WITH CHROMOSOME 5Q DELETION. N ENGL J MED 2006;355:1456-65

53- LODE L, ETUDE MOLECULAIRE DE L'EVOLUTION CLONALE DE TP53 DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES AVEC DEL(5Q) : CONSEQUENCES SUR LA RESISTANCE AU TRAITEMENT ET LA PROGRESSION DU CANCER SCIENCES CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES POUR LA SANTE (MONTPELLIER ; ECOLE DOCTORALE ; 2015 ), 29-11-2017 MONTT071

54-MALCIKOVA J, TICHY B, DAMBORSKY J, KABATHOVA J, TRBUSEK M, MAYER J, ET POSPISILOVA S, « ANALYSIS OF THE DNA-BINDING ACTIVITY OF P53 MUTANTS USING FUNCTIONAL PROTEIN MICROARRAYS AND ITS RELATIONSHIP TO TRANSCRIPTIONAL ACTIVATION », BIOL. CHEM., VOL. 391, NO 2-3, P. 197-205, MARS 2010.

55-MARCEL V ET HAINAUT P, « P53 ISOFORMS - A CONSPIRACY TO KIDNAP P53 TUMOR SUPPRESSOR ACTIVITY? », CELL. MOL. LIFE SCI. CMLS, VOL. 66, NO 3, P. 391-406, FÉVR. 2009

MCBRIDE, O. W., MERRY, D., ET GIVOL, D. THE GENE FOR HUMAN P53 CELLULAR TUMOR ANTIGEN IS LOCATED ON CHROMOSOME 17 SHORT ARM (17P13). PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 1986, VOL. 83, NO 1, P. 130-134

56- MENENDEZ D , INGA A, ET RESNICK M. A. , « THE EXPANDING UNIVERSE OF P53 TARGETS », NAT. REV. CANCER, VOL. 9, NO 10, P. 724-737, OCT. 2009

57-MITELMAN, F. (ED.). (1995). ISCN 1995: AN INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE (1995): RECOMMENDATIONS OF THE INTERNATIONAL STANDING COMMITTEE ON HUMAN

CYTOGENETIC NOMENCLATURE, MEMPHIS, TENNESSEE, USA, OCTOBER 9-13, 1994. KARGER MEDICAL AND SCIENTIFIC PUBLISHERS.

58-MOULDER, D. E., HATOUM, D., TAY, E., LIN, Y., & MCGOWAN, E. M. (2018). THE ROLES OF P53 IN MITOCHONDRIAL DYNAMICS AND CANCER METABOLISM: THE PENDULUM BETWEEN SURVIVAL AND DEATH IN BREAST CANCER?. *CANCERS*, 10(6), 189.

59-MUFTI, G. J. (1992). CHROMOSOMAL DELETIONS IN THE MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME. *LEUKEMIA RESEARCH*, 16(1), 35–41. DOI:10.1016/0145-2126(92)90097-Q.

60- MÜNGER K , SCHEFFNER M , HUIBREGTSE J M , ET HOWLEY P M , « INTERACTIONS OF HPV E6 AND E7 ONCOPROTEINS WITH TUMOUR SUPPRESSOR GENE PRODUCTS », *CANCER SURV.*, VOL. 12, P. 197-217, 1992.

61-NIGRO J M, BAKER S J, PREISINGER A C, JESSUP J M, HOSTETTER R, CLEARY K, BIGNER S H, DAVIDSON N, BAYLIN S, ET DEVILEE P, « MUTATIONS IN THE P53 GENE OCCUR IN DIVERSE HUMAN TUMOUR TYPES », *NATURE*, VOL. 342, NO 6250, P. 705-708, DÉC. 1989.

62- ODA K, ARAKAWA H, TANAKA T, MATSUDA K, TANIKAWA C, MORIT, NISHIMORI H, TAMAI K, TOKINO T, NAKAMURA Y, ET TAYA Y, « P53AIP1, A POTENTIAL MEDIATOR OF P53-DEPENDENT APOPTOSIS, AND ITS REGULATION BY SER-46-PHOSPHORYLATED P53 », *CELL*, VOL. 102, NO 6, P. 849-862, SEPT. 2000.

63-OLINER, J. D., PIETENPOL, J. A., THIAGALINGAM, S., GYURIS, J., KINZLER, K. W., & VOGELSTEIN, B. (1993). ONCOPROTEIN MDM2 CONCEALS THE ACTIVATION DOMAIN OF TUMOUR SUPPRESSOR P53. *NATURE*, 362(6423), 857-860.

64-OLIVE K P, TUVESON D A, RUHE Z C, YIN B , WILLIS N A , BRONSON R T , CROWLEY D , ET JACKS T, « MUTANT P53 GAIN OF FUNCTION IN TWO MOUSE MODELS OF LI-FRAUMENI SYNDROME », *CELL*, VOL. 119, N O 6, P. 847-860, DÉC. 2004.

65-OLIVIER M , HOLLSTEIN M, ET HAINAUT P, « TP53 MUTATIONS IN HUMAN CANCERS: ORIGINS, CONSEQUENCES, AND CLINICAL USE », *COLD SPRING HARB. PERSPECT. BIOL.*, VOL. 2, NO 1, P. A001008- A001008, NOV. 2009.

66-ORAZI, A. (2007). HISTOPATHOLOGY IN THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA, MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES, AND MYELOYDYSPLASTIC/MYELOPROLIFERATIVE DISEASES. *PATHOBIOLOGY*, 74(2), 97-114.

67-PARK, S., GRABAR, S., KELAIDI, C., BEYNE-RAUZY, O., PICARD, F., BARDET, V., ... & CHEZE, S. (2008). PREDICTIVE FACTORS OF RESPONSE AND SURVIVAL IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME TREATED WITH ERYTHROPOIETIN AND G-CSF: THE GFM EXPERIENCE. *BLOOD*, 111(2), 574-582.

68-PELLAGATTI, A., JÄDERSTEN, M., FORSBLOM, A. M., CATTAN, H., CHRISTENSSON, B., EMANUELSSON, E. K., ... & WAINSCOT, J. S. (2007). LENALIDOMIDE INHIBITS THE MALIGNANT CLONE AND UPREGULATES THE SPARC GENE MAPPING TO THE COMMONLY DELETED REGION IN 5Q- SYNDROME PATIENTS. *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES*, 104(27), 1140611411.

69-RASKIN, R. E. (1996). MYELOPOIESIS AND MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS. *VETERINARY CLINICS OF NORTH AMERICA: SMALL ANIMAL PRACTICE*, 26(5), 1023-1042.

70-RAY,MC (2019) ,[HTTPS://WWW.FUTURA-SCIENCES.COM/SANTE/DEFINITIONS/CANCER-P53-16072/](https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/cancer-p53-16072/))

71- REISMAN D, GREENBERG M, ET ROTTER V, « HUMAN P53 ONCOGENE CONTAINS ONE PROMOTER UPSTREAM OF EXON 1 AND A SECOND, STRONGER PROMOTER WITHIN INTRON 1 », *PROC. NATL. ACAD. SCI. U. S. A.*, VOL. 85, NO 14, P. 5146-5150, JUILL. 1988

72- ROSSI D, CERRI M, DEAMBROGI C, SOZZI E, CRESTA S, RASI S, DE PAOLI L, SPINA V, V GATTEI V, CAPELLO D, FORCONI F, LAURIA F, ET GAIDANO G, « THE PROGNOSTIC VALUE OF TP53 MUTATIONS IN

**CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IS INDEPENDENT OF DEL17P13: IMPLICATIONS FOR OVERALL SURVIVAL AND CHEMOREFRACTORINESS », CLIN. CANCER RES. OFF. J. AM. ASSOC. CANCER RES., VOL. 15, NO 3, P. 995-1004, FÉVR. 2009**

**73- SCHILD D ET WIESE C, « OVEREXPRESSION OF RAD51 SUPPRESSES RECOMBINATION DEFECTS: A POSSIBLE MECHANISM TO REVERSE GENOMIC INSTABILITY », NUCLEIC ACIDS RES., VOL. 38, NO 4, P. 1061-1070, MARS 2010.**

**74-SCHNEIDER, R. K., ADEMÀ, V., HECKL, D., JÄRÅS, M., MALLO, M., LORD, A. M., ... & BEJAR, R. (2014). ROLE OF CASEIN KINASE 1A1 IN THE BIOLOGY AND TARGETED THERAPY OF DEL (5Q) MDS. CANCER CELL, 26(4), 509-520.**

**75- SEBAA A, ADES L, . BARAN-MARZACK F, . MOZZICONACCI M-J, PENTHER D, DOBBELSTEIN S, STAMATOULLAS A, RÉCHER C, PREBET T, MOULESSEHOUL S, FENAUX P, ET ECLACHE V, « INCIDENCE OF 17P DELETIONS AND TP53 MUTATION IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH 5Q DELETION », GENES. CHROMOSOMES CANCER, VOL. 51, NO 12, P. 1086-1092, DÉC. 2012.**

**76-SEBAA, A., & ECLACHE-SAUDREAU, V. (2011). APPORT DE L'HYBRIDATION IN SITU EN FLUORESCENCE (FISH) POUR LA DETECTION DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES DANS LES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, 2011(433), 65-72.**

**77-SEKERES, M. A., SCHOONEN, W. M., KANTARJIAN, H., LIST, A., FRYZEK, J., PAQUETTE, R., & MACIEJEWSKI, J. P. (2008). CHARACTERISTICS OF US PATIENTS WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES: RESULTS OF SIX CROSS-SECTIONAL PHYSICIAN SURVEYS. JNCI: JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, 100(21), 1542-1551.**

**78- SHIEH S. Y, IKEDA M, TAYA Y, ET PRIVES C, « DNA DAMAGE-INDUCED PHOSPHORYLATION OF P53 ALLEVIATES INHIBITION BY MDM2 », CELL, VOL. 91, NO 3, P. 325-334, OCT. 1997.**

**79-SOLE, F., LUNO, E., SANZO, C., ESPINET, B., SANZ, G. F., CERVERA, J., ... & BUREO, E. (2005). IDENTIFICATION OF NOVEL CYTOGENETIC MARKERS WITH PROGNOSTIC SIGNIFICANCE IN A SERIES OF 968 PATIENTS WITH PRIMARY MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. HAEMATOLOGICA, 90(9), 1168-1178.**

**80-SOUSSI, T., DEHOUCHE, K., & BEROU, C. (2000). L'ANALYSE DES MUTATIONS DU GENE P53 DANS LES CANCERS HUMAINS: LE LIEN ENTRE L'EPIDEMIOLOGIE ET LA CARCINOGENESE.**

**81-STARCZYNOWSKI, D. T., KUCHENBAUER, F., ARGIROPOULOS, B., SUNG, S., MORIN, R., MURANYI, A., ... & BUCKSTEIN, R. (2010). IDENTIFICATION OF MIR-145 AND MIR-146A AS MEDIATORS OF THE 5Q-SYNDROME PHENOTYPE. NATURE MEDICINE, 16(1), 49-58.**

**82-SUGIMOTO, K., HIRANO, N., TOYOSHIMA, H., CHIBA, S., MANO, H., TAKAKU, F., ... & HIRAI, H. (1993). MUTATIONS OF THE P53 GENE IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME (MDS) AND MDS-DERIVED LEUKEMIA.**

**83-SWERDLOW, S. H. (2008). WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS OF HAEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES. WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS, 22008, 439.**

**84- TEODORO J G, PARKER A E, ZHU X, ET GREEN M R, « P53-MEDIATED INHIBITION OF ANGIOGENESIS THROUGH UP-REGULATION OF A COLLAGEN PROLYL HYDROXYLASE », SCIENCE, VOL. 313, NO 5789, P. 968-971, AOÛT 2006**

**85-TILLY-GENTRIC, A., MALO, J. P., & MARION, V. (2001). PRIMARY MYELOYDYSPLASIA: MANAGEMENT AND OUTCOME AT 3 YEARS IN 45 PATIENTS AGE 65 AND OLDER. JOURNAL OF THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 49(10), 1358-1360.**

**86-TORMO, M., MARUGÁN, I., & CALABUIG, M. (2010). MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES: AN UPDATE ON MOLECULAR PATHOLOGY. CLINICAL AND TRANSLATIONAL ONCOLOGY, 12(10), 652-661.**

**87-VALLESPÍ, T., IMBERT, M., MECUCCI, C., PREUDHOMME, C., & FENAUX, P. (1998). DIAGNOSIS, CLASSIFICATION, AND CYTOGENETICS OF MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES. HAEMATOLOGICA, 83(3), 258-275.**

**88-VAN DEN BERGHE H, CASSIMAN JJ, DAVID G, FRYNS JP, MICHAUX JL, SOKAL G. DISTINCT HAEMATOLOGICALDISORDERWITHDELETION OF LONG ARM OF NO. 5 CHROMOSOME., NATURE, 1974, VOL. 251 5474(PG. 437-8.**

**89-VAN DEN BERGHE, H., VERMAELEN, K., MECUCCI, C., BARBIERI, D., & TRICOT, G. (1985). THE 5Q- ANOMALY. CANCER GENETICS AND CYTOGENETICS, 17(3), 189-255.**

**90-VENOT C, MARATRAT M, DUREUIL C, ET AL. THE REQUIREMENT FOR THE P53 PROLINE-RICH FUNCTIONAL DOMAIN FOR MEDIATION OF APOPTOSIS IS CORRELATED WITH SPECIFIC PIG3 GENE TRANSACTIVATION AND WITH TRANSCRIPTIONAL REPRESSION. EMBO J 1998; 17 : 4668-79.**

**91- VOUSDEN K H ET LANE D P, « P53 IN HEALTH AND DISEASE », NAT. REV. MOL. CELL BIOL., VOL. 8, NO 4, P. 275-283, AVR. 2007.**

**92-WAGNER-BALLON, O., & IMBERT, M. (2009). DYSMEYELOPOÏÈSE ET SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES : DESCRIPTION – DEMARCHE DIAGNOSTIQUE. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES, 2009(413), 39-47.DOI:10.1016/s1773-035x(09)74246-7.**