

RÉSUMÉ

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont caractérisés par une grande hétérogénéité et représentent un modèle particulièrement intéressant du fait de l'évolution en deux phases : l'une chronique indolente et l'autre plus agressive. Lors de la phase chronique, des anomalies génétiques vont s'accumuler jusqu'à la transformation aiguë. La cytogénétique permet de définir des sous types de SMD, de prédire l'évolution et d'orienter les choix thérapeutiques. Cependant la moitié des patients ne présentent pas d'anomalies au diagnostic lorsque l'on utilise la technique conventionnelle. L'apport de la FISH et des nouvelles méthodes en particulier de CGH-array et le séquençage sont mises en œuvre progressivement en complément du caryotype pour identifier de nouvelles anomalies spécifiques qui pourront être la cible de nouvelles thérapeutiques à venir.

Dans le but de mieux caractériser les SMD avec délétion 5q, nous avons réalisé une analyse cytogénétique et moléculaire pour la recherche des délétions du chromosome 17p et des mutations du gène *TP53*, sur une série de 43 patients atteints de SMD / LAM, faible et haut risque traités au Lénalidomide (LEN).

La technique de séquençage direct utilisée dans notre étude, a confirmé l'existence de mutations de *TP53* dans 17% des SMD à faible risque avec del(5q) isolée présentant une valeur pronostique péjorative. Chez les patients avec del(5q) dans un caryotype complexe, l'analyse FISH et le séquençage sont des outils complémentaires pour analyser les anomalies de *TP53*. Il serait alors impératif d'effectuer le séquençage du gène *TP53* chez les patients avec del (5q), car l'association de del(5q) et de mutation *TP53* semble plus importante que dans les SMD sans anomalie du chromosome 5.

Mots-clés: syndrome myélodysplasique; cytogénétique conventionnelle; FISH; LEN; *TP53*.

ABSTRACT

Myelodysplastic syndrome (MDS) are highly heterogeneous disorders and represent a particularly interesting model because of the evolution in two phases: the chronic indolent and the other more aggressive. During the chronic phase, genetic defects will accumulate until the acute transformation. Cytogenetics can define subtypes of MDS, to predict the evolution and guide therapeutic choices. However, half of the patients show no abnormalities at diagnosis with conventional techniques. FISH and new methods like array CGH and sequencing are increasingly used in addition to conventional cytogenetics to identify new abnormalities that may be the target of new therapies.

In order to better characterize MDS with 5q deletion, we performed cytogenetic analysis and molecular research deletions of chromosome 17p and mutations of the *TP53* gene, a series of 43 patients with MDS / AML, low and high risk treated with lenalidomide (LEN).

Direct sequencing technique used in our study has confirmed the existence of *TP53* mutations in 17% of low-risk MDS with del (5q) isolated with a pejorative prognostic value. Patients with del (5q) in a complex karyotype, FISH analysis and sequencing are complementary tools to analyze *TP53* abnormalities. It would be imperative to perform sequencing of the *TP53* gene in patients with del (5q) as the association of del (5q) and *TP53* mutation seems more important than in MDS without abnormality of chromosome 5.

Key-words: myelodysplastic syndrome, conventional cytogenetics, FISH, LEN, *TP53*.

ملخص

تعرف أمراض خلل الخلايا النخاعية (SMD) بارتفاع عدم التجانس، وهي تمثل نموذجاً خاصاً و هذا يرجع لكونها تتطور على مرحلتين: مرحلة مزمنة و أخرى أكثر خطورة. خلال المرحلة المزمنة، تتراكم التشوهات الجينية الخلوية حتى التحول الحاد. يمكن لوراثة الخلوية أن تحدد الأنواع الفرعية لمرض SMD، التنبؤ للتطور و توجيه الخيارات العلاجية. ومع ذلك فإن نصف المرضى لا يظهرون أي تشوهات أثناء التشخيص عند استخدام الدراسة الجينية الخلوية التقليدية. تم إضافة معطيات الدراسة الجينية الخلوية الذرية (FISH) و الأساليب الجديدة بالأخص CGH-array و تقنية التسلسل التدريجي للجينات إلى النمط النووي لتحديد التشوهات الجينية الجديدة و الخاصة التي قد تكون هدفاً للعلاجات الجديدة.

يهدف تمييز أفضل لمرض SMD مع del (5q) معزول، قمنا بتحليل جيني خلوي و ذري للبحث عن تشوهات كروموزومية 17p و طفرات جينية TP53 ، وهذا على سلسلة تتكون من 43 مريض مصاب بمرض SMD/LAM منخفض أو عالي الخطورة تحت علاج الليناليدوميدي (LEN) .

أكدت تقنية التسلسل التدريجي للجينات المستخدمة في دراستنا وجود طفرات جينية TP53 بنسبة % 17 من SMD منخفضة الخطر مع del (5q) معزولة و قيمة نذير منخفض. عند المرضى المصابين بـ SMD و del (5q) في نمط نووي معقد، تكون تقنية FISH أداة تكميلية لتقنية التسلسل التدريجي للجينات من أجل تحليل الطفرة TP53 . وبهذا سيكون من الضروري إجراء التسلسل الجيني TP53 على المرضى الذين يعانون من del (5q) ، علماً أن مرضى SMD الذين يمثلون رابطاً بين del(5q) و طفرة TP53 هم أكثر أهمية من المرضى الغير مصابين بتشوه الكروموزوم 5.

الكلمات الرئيسية: أمراض الخلايا النخاعية – الدراسة الجينية الخلوية – FISH – LEN – TP53 .