



Approche personnalisée des conditionnements pré-transplantation de patients porteurs de syndromes myélodysplasiques

Marie Goulard¹, Christine Dosquet^{1,2}, Christine Chomienne^{1,2}

¹Inserm UMR-S-1131, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France.

²APHP, Hôpital Saint-Louis, unité de biologie cellulaire, 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France. cchomienne@institutcancer.fr

➤ Les syndromes myélodysplasiques (SMD) constituent un groupe hétérogène de pathologies myéloïdes clonales caractérisées par une hématopoïèse inefficace, des cytopénies sanguines et un risque de progression vers des leucémies myéloïdes aiguës (LAM). Les SMD représentent les plus fréquents états pré-leucémiques de l'adulte. Leur incidence a augmenté au cours des dernières années, principalement chez les personnes âgées, avec une médiane, au diagnostic, de 70 ans [1]. L'origine supposée des SMD est une transformation des cellules souches/progénéiteurs hématopoïétiques, présentant des anomalies génétiques et cytogénétiques [2]. Chez les enfants et les jeunes adultes atteints de SMD, des mutations congénitales sont observées. Le déclenchement des SMD peut également être secondaire à un traitement anti-cancéreux antérieur, ou à une exposition à des produits toxiques, comme le benzène ou les pesticides [3]. Cependant, dans la plupart des cas, les SMD surviennent en l'absence d'exposition à des cytotoxiques ou de facteurs prédisposants. Les SMD sont classés selon le score IPSS (*international prognostic scoring system*) en fonction de leur pronostic : bas risque, risque intermédiaire et haut risque. La prise en charge des patients atteints de SMD repose sur un traitement symptomatique des cytopénies. La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement curatif, mais

les risques de mortalité après greffe demeurent élevés. Des mutations génétiques sont associées au phénotype clinique des patients. L'équipe de BL Ebert a ainsi étudié le rôle prédictif potentiel de mutations génétiques sur la réussite de la transplantation de CSH (traduite par la médiane de survie) chez les patients atteints de SMD [4]. Cette étude a été réalisée à partir de la biobanque et de la base de données cliniques du CIBMTR (*Center for international blood and marrow transplant research*). Les échantillons biologiques et les données cliniques de 1 514 patients atteints de SMD provenant de 130 centres de greffes ont été analysés. L'étude génétique des prélèvements réalisés lors du préconditionnement¹, a consisté au séquençage de 129 gènes connus pour être impliqués dans l'oncogenèse de cancers myéloïdes, ou caractéristiques d'une insuffisance médullaire.

Mutations des SMD et survie des patients

Dans la cohorte de patients examinés, les gènes *driver* les plus fréquemment mutés sont ceux qui avaient été décrits dans cette population majoritairement à haut risque, qui bénéficie d'une transplantation de CSH. Il s'agit, par ordre décroissant de fréquence supérieure ou égale à 10 %, des gènes *ASXL1*

(*additional sex comb-like 1*), *TP53* (suppresseur de tumeur p53), *DNMT3A* (DNA méthyltransférase 3A), *TET2* (*tet methylcytosine dioxygenase 2*), *RUNX1* (*Runt-related transcription factor*), et *SF3B1* (*splicing factor 3b subunit 1*). Les patients classés à haut risque présentent fréquemment des mutations des gènes *TP53* et *DNMT3A*. Les mutations du gène *SF3B1* sont par contre observées chez les patients présentant un risque plus faible. De nombreuses variables interviennent dans la survie post-transplantation. Un âge élevé (supérieur à 40 ans), un score Karnofsky² en dessous de 90, une incompatibilité HLA (*human leucocyte antigen*), un pourcentage élevé de blastes dans la moelle osseuse, une thrombocytopénie sévère et un caryotype complexe sont associés à une survie courte. Au contraire, une anémie aplasique et une hémoglobinurie paroxysmique nocturne sont reliées à une survie plus longue du patient.

Certaines mutations sont directement associées à la survie du patient après transplantation. Ainsi, une mutation du gène *TP53* ou des gènes de la voie de signalisation Ras³ (*NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*,

² Index conçu en 1949 par Sloan Kettering, qui décrit l'état général du patient.

³ Les gènes *RAS* codent une famille de protéines membranaires liant le GTP et qui sont impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire. Quelques exemples : *NRAS* : *neuroblastoma RAS viral oncogene homolog* ; *KRAS* : *v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* ; *PTPN11* : *tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11* ; *NF1* : *neurofibromatosis type 1* ; *RIT1* : *Ras-like without CAAX 1* ; *FLT3* : *FMS-like tyrosine kinase 3* ; *Kit* : tyrosine kinase, CD117.

¹ Étape préalable à la greffe consistant en un traitement immunodépresseur.

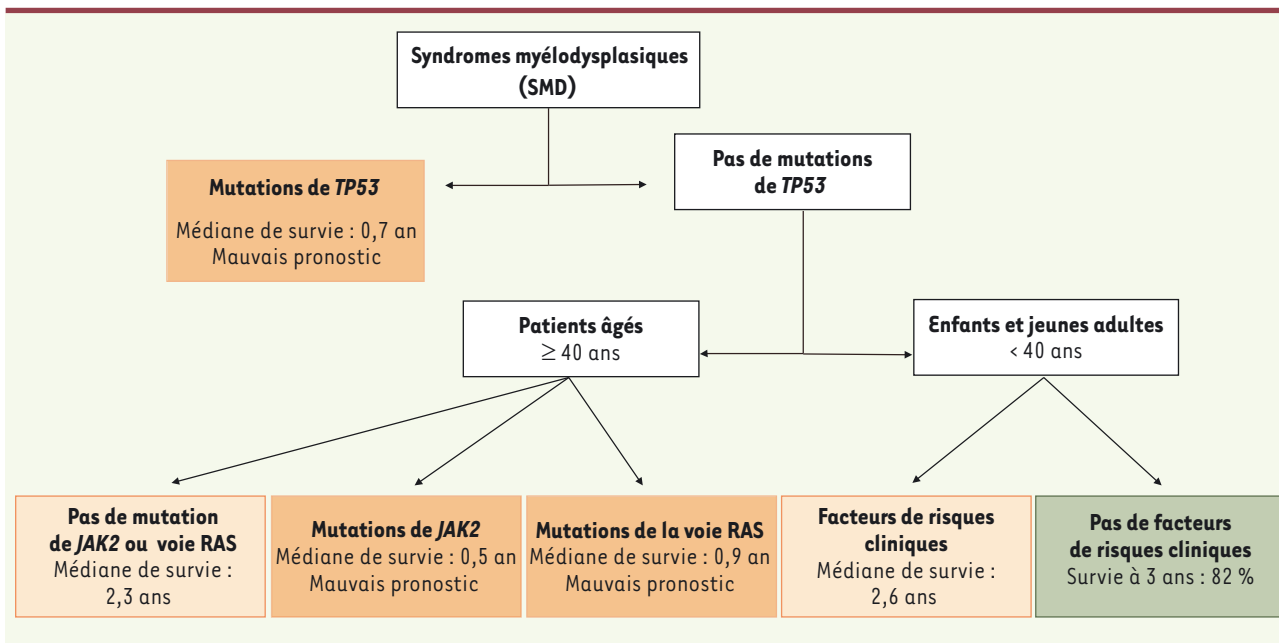


Figure 1. Modèle de partitionnement récursif de la survie des patients atteints de SMD en fonction des facteurs cliniques, génétiques et du conditionnement pré-transplantation. Les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) présentant des mutations de la voie de signalisation Ras sont les seuls à bénéficier d'un conditionnement intensif myéloablatif. Les facteurs de risques cliniques sont les SMD secondaires, le nombre de plaquettes et le pourcentage de blastes dans la moelle au diagnostic.

CBL, NF1, RIT1, FLT3 et KIT) est associée à une courte survie du patient et à une rechute rapide après transplantation. La survie du patient est d'autant plus courte que *TP53* est tronquée, ceci résultant d'une mutation antisens. Les SMD secondaires ont une survie plus faible après transplantation que les SMD primaires. Chez ces patients, *TP53* et son régulateur *PPM1D* (*Mg²⁺/Mn²⁺-dependent protein phosphatase 1D*) sont plus fréquemment mutés. Les mutations de *TP53* (localisé en 17p) sont associées à des caryotypes de haut risque et entraînent des résistances aux thérapies conventionnelles. Le taux de mutations de *TP53* est directement lié à la survie du patient et ce gène se révèle être une cible thérapeutique de choix dans les SMD et les LAM [5]. La mutation V617F (valine en position 617 mutée en phénylalanine) du gène codant *JAK2* (*janus kinase 2*) est également associée à une survie courte et à un haut taux de rechute. Aucune mutation n'a pu être reliée à une survie prolongée.

Les mutations de *TET2, DNMT3A, SRSF2, SF3B1* et *PPM1D* sont plus communes chez les patients âgés que chez les enfants et les jeunes adultes (de moins de 40 ans) [6, 7] (→). Les mutations touchant *GATA2* (*family of zinc-finger transcription factors*), *PIGA* (*phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase subunit A*) et des mutations hétérozygotes du gène *SBDS* (*Shwachman-bodian diamond syndrome*) sont les trois mutations les plus communes chez les patients de moins de 40 ans. Les mutations de *GATA2* et *SBDS* sont associées à des insuffisances médullaires prédisposant à des cancers myéloïdes. Une mutation de *SBDS* est reliée à une survie courte des patients après transplantation. Les mutations de *GATA2* et *PIGA* sont en revanche des facteurs pronostiques favorables chez les jeunes adultes. Lorsque la mutation *SBDS* est bi-allélique, elle est associée à des

(→) Voir la Nouvelle de O. Bernard *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2015, page 268 et la Synthèse de G. Dujardin *et al.*, *m/s* n° 12, décembre 2016, page 1103

mutations somatiques de *TP53*, expliquant la faible survie des patients, ce qui suggère que les mutations de *TP53* favorisent la progression des SMD.

Intégration des données cliniques et des données génétiques

Une analyse de partitionnement récursif⁴ a permis d'identifier six sous-groupes de patients SMD en fonction de leurs données cliniques et génétiques (Figure 1). La présence d'une mutation de *TP53* se révèle être la variable la plus importante et correspond au sous-groupe de patients avec la moins bonne survie après transplantation (0,7 an) et le plus haut taux de rechute. Parmi les patients âgés de plus de 40 ans dont le gène *TP53* n'est pas muté, trois sous-groupes ont été identifiés. Deux présentent une courte survie

⁴ Les méthodes de partitionnement récursif constituent le fondement des arbres de décision. Les arbres de décision peuvent s'appréhender comme une série de questions, dont les réponses vont permettre de constituer des groupes d'individus de plus en plus homogènes, jusqu'aux nœuds terminaux.

