

08 Syndromes myélodysplasiques

08-01 Évaluation de l'efficacité à plus long terme, de la sécurité et de l'amélioration hématologique lors de l'étude de phase 3 MEDALIST portant sur le luspatercept pour le traitement de l'anémie chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques

T. Cluzeau^{*1}, L. Adès², S. Park³, B. Quesnel⁴, O. Beyne-Rauzy⁵, E. Gyan⁶, M. Hunault-Berger⁷, S. Dimicoli-Salazar⁸, S. Natarajan-Amé⁹, A. Laadem¹⁰, A. List¹¹, U. Platzbecker¹², P. Fenaux²

¹ Département d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice ; ² Service d'hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7, Paris ; ³ Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble ; ⁴ Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille ; ⁵ Médecine interne, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁶ Service d'hématologie et thérapie cellulaire, Centre Hospitalier Universitaire, CNRS ERL 9001, Tours ; ⁷ Service des maladies du sang, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers ; ⁸ Service des maladies du sang, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ⁹ Service d'hématologie, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg ; ¹⁰ R&D clinique, Bristol-Myers Squibb, Summit, NJ ; ¹¹ Department of malignant Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, États-Unis ; ¹² Clinique médicale et polyclinique 1, hématologie et thérapie cellulaire, Hôpital Universitaire de Leipzig, Leipzig, Allemagne

Introduction. Le luspatercept est le premier représentant d'une classe d'agents de maturation érythroïde qui se lie sélectivement à certains ligands de la superfamille du TGFβ pour stimuler le stade final de l'érythropoïèse. Nous rapportons les résultats à plus long terme de l'étude MEDALIST (NCT02631070), une étude de phase 3 évaluant l'efficacité et la sécurité du luspatercept chez des patients souffrant d'anémie due à des syndromes myélodysplasiques à plus faible risque (SMD-FR) avec sidéroblastose en couronne (SC).

Patients et méthodes. Les pts éligibles avaient ≥ 18 ans, étaient atteints de SMD classés selon le système IPSS-R comme à risque très faible, faible ou intermédiaire avec SC, étaient réfractaires, intolérants ou peu susceptibles de répondre à des stimulants de l'érythropoïèse et nécessitaient des transfusions régulières de globules rouges (GR) (≥ 2 U/8 semaines [s] au cours des 16 s précédant la randomisation). Le critère d'évaluation principal était une indépendance vis-à-vis des transfusions de GR (ITGR) ≥ 8 s (s 1-24). 229 pts ont été randomisés selon un rapport de 2/1 pour recevoir du luspatercept (1,0 mg/kg avec augmentation progressive jusqu'à 1,75 mg/kg) ou un placebo par voie sous-cutanée toutes les 3 s.

Résultats. À la nouvelle date seuil du 1^{er} juillet 2019, 41 pts sur 153 (26,8 %) demeuraient sous traitement au luspatercept ; aucun des 76 pts du groupe PBO ne demeurait sous traitement.

Une ITGR ≥ 8 s à tout moment pendant la période de traitement a été obtenue respectivement par 73 (47,7 %) et 12 (15,8 %) pts des groupes luspatercept et PBO. Un bénéfice clinique (défini comme une ITGR ≥ 8 s et/ou une amélioration hématologique (AH) érythroïde modifiée [mIHE] selon les critères 2006 de l'IWG) a été obtenu respectivement par 98 (64,1 %) et 20 (26,3 %) pts des groupes luspatercept et PBO.

Parmi les pts présentant initialement une neutropénie (n = 25 ; neutrophiles initiaux < 1 × 10⁹/L) ou une thrombopénie (n = 14 ; plaquettes initiales < 100 × 10⁹/L), respectivement 3 sur 15 (20,0 %) et un sur 10 (10,0 %) sont parvenus à une HI-neutrophiles (HI-N selon les critères 2006 de l'IWG) et cinq sur huit (62,5 %) et deux sur six (33,3 %) à une HI-plaquettes (HI-P selon les critères 2006 de l'IWG) au cours des s un à 48 parmi les groupes luspatercept et PBO.

Les événements indésirables consécutifs au traitement (EIT) plus fréquemment décrits avec le luspatercept n'ont engendré que peu d'abandons. Une neutropénie de grade 3 ou 4 est survenue chez 13 pts (4,6 vs 7,9 %, luspatercept vs PBO) et n'a pas été considérée comme liée au traitement ; aucune thrombopénie de grade 3 ou 4 n'a été rapportée.

Discussion. Dans cette analyse à plus long terme, 14 mois après l'analyse originale, davantage de pts traités au luspatercept sont parvenus à une ITGR ≥ 8 s et à un bénéfice clinique par rapport au PBO. Parmi les rares pts présentant initialement une neutropénie ou une thrombopénie recevant du luspatercept, ces cytopénies ne se sont pas aggravées suite au traitement.

Conclusion. Le luspatercept est un nouveau traitement potentiel de l'anémie chez les pts atteints de SMD-FR avec SC.

08-02 Effet du luspatercept (RAP-536) dans un modèle murin de syndrome myélodysplasique porteur ou non de la mutation SF3B1

M. Meunier^{*1}, C. Knosp², N. Ducrot³, C. FRIEDRICH⁴, J. Zanon⁵, JY. Cahn⁶, M. Fontenay⁷, O. Kosmider⁷, Z. Karim⁸, S. Park⁹

¹ hématologie, CHU, La Tronche ; ² Inserm U1016, Institut Cochin, Paris ; ³ UMR 1149/ERL CNRS 8252, centre de recherches sur l'inflammation, équipe hème, fer et maladies, Université Paris Diderot Paris 7, Paris ; ⁴ Hématologie, Institut Cochin, Paris ; ⁵ CNRS UMR 5309, Inserm, U1209, Institut pour l'avancée des Biosciences, La Tronche ; ⁶ Clinique universitaire d'hématologie, CHU Grenoble Alpes, La Tronche ; ⁷ Hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris ; ⁸ Labex GR-EX, Inserm U1149/ERL 8252, CRI, Université Paris 7, Paris ; ⁹ Hématologie, Hôpital Couple Enfant, La Tronche

Introduction. L'anémie est la plus fréquente des cytopénies survenant au cours des syndromes myélodysplasiques (SMD). Le traitement de première intention de cette anémie sont les agents stimulant l'érythropoïèse. Ce traitement donne une réponse globale de l'ordre de 45-60 % avec une durée médiane de réponse de 20 à 24 mois. Le luspatercept (RAP-536), un ligand piège de plusieurs membres de la superfamille du TGF-β, entraîne une réponse érythroïde chez les patients SMD plus particulièrement de type MDS-RS (SMD avec sidéroblastose en couronne) porteurs de la mutation SF3B1 (Fenaux *et al.*, ASH annual meeting, 2018 et 2019). Actuellement, il n'existe pas de données de l'influence du luspatercept (RAP-536) sur l'architecture clonale. Notre objectif est d'étudier cet impact en utilisant un modèle murin de SMD réalisé par xénogreffe.

Matériels et méthodes. Nous avons mis au point un modèle murin de xénogreffe de SMD en injectant dans des souris NSG (NOD/SCID/IL2Rg^{-/-}) en intratibial des cellules souches hématopoïétiques (CSH) CD34+ issues de patients SMD (trois patients porteurs de la mutation SF3B1 et trois autres patients non porteurs de cette mutation mais porteurs d'autres mutations récurrentes décrites dans les SMD) avec des cellules stromales mésenchymateuses (CSM) autologues si disponibles. Trois mois après la greffe, les souris étaient traitées avec du RAP-536 en sous-cutané à la dose de 30 mg/kg/semaine pendant deux mois. L'architecture clonale a été étudiée sur les cellules CD45+ humaines issues des souris par méthode Sanger et NGS (Next Generation Sequencing).

Résultats. Comme attendu, nous avons observé une diminution du taux de GDF11 (p < 0,0001) chez les souris traitées. Concernant les paramètres de l'hémogramme, les taux d'hémoglobine étaient plus élevés chez les souris traitées (10,51 g/L [6,7-15] contre 12,34 g/L [10,7-14,6] pour les souris traitées, p = 0,002) et de même le nombre de leucocytes (1,56 G/L [0,2-4,6] contre 2,32 G/L [0,6-6,4] pour les souris traitées, p = 0,04) indépendamment du statut SF3B1. La prise de greffe des cellules CD45+ humaines est de l'ordre de 2 % sans différence selon le traitement (2,03% [1,18-3,46 ; n = 16] contre 2,41% [1,08-4,13 ; n = 19] pour les souris traitées). Néanmoins, on observe une meilleure prise de greffe des cellules CD45+/CD33+ humaines chez les souris traitées par le RAP-536 (p = 0,014). De plus, nous avons étudié l'architecture clonale à partir des cellules CD45+ issues des xénogreffes et nous n'avons pas observé de modification des fréquences d'allèles variants chez les souris traitées ou non par le RAP-536.

Conclusion. Le RAP-536 améliore l'anémie et semble augmenter la prise de greffe humaine des cellules CD45+/CD33+ dans ce modèle de xénogreffe de SMD sans impact sur l'architecture clonale.

08-03 Les lymphocytes T régulateurs CCR4+ médullaires : un marqueur de la dérégulation du système immunitaire chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique au diagnostic ?

P. Boncoeur¹, C. Knosp², M. Duchmann¹, C. Dussiau¹, C. Almire¹, S. Barreau¹, C. Friedrich¹, L. Willems³, D. Bouscary³, O. Kosmider¹, M. Fontenay¹, N. Chapuis^{*1}

¹ Hématologie biologique, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris ; ² Inserm U1016, Institut Cochin, Paris ; ³ Hématologie clinique, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des pathologies hétérogènes dont la physiopathologie implique notamment des modifications du microenvironnement médullaire et une dérégulation du système immunitaire. Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) représentent une sous-population de lymphocytes T CD4+ dotés de propriétés immunosuppressives. Une modification du nombre et/ou de la fonction des Tregs est fréquemment observée dans les maladies auto-immunes et les cancers. Nous avons donc caractérisé et quantifié par cytométrie en flux (Navios, Beckman Coulter) les différentes sous-populations de Tregs dans la moelle osseuse de patients avec SMD au diagnostic.

Patients et méthodes. 59 échantillons médullaires de patients atteints de SMD (dont 16 High/Very High selon l'IPSS-R) ont été analysés au diagnostic et comparés à 21 prélèvements contrôles extraits de têtes fémorales de patients sains et appariés en âge.

Résultats. Les Tregs ont d'abord été quantifiés dans 33 échantillons (22 SMD et 11 contrôles) à l'aide d'une stratégie de gating automatisée non supervisée (FlowSOM). Au sein des cellules T CD4+/CD25+fort/CD127-, nous avons identifié trois sous-populations distinctes de Tregs (i) CD45Ra+/CD95-/CCR4- (ii) CD45Ra-/CD95+/CCR4- et (iii) CD45Ra-/CD95+/CCR4+. Bien que la quantité globale de Tregs au sein de la population lymphocytaire T CD4+ ne soit pas significativement différente entre les échantillons contrôles et les SMD (9,4 % vs 10,9 %), nous avons observé une augmentation significative du nombre de Tregs CD45Ra-/CD95+/CCR4+ entre les SMD et les contrôles (3,5 % vs 1 % ; $p < 0,0001$). Sur cette même cohorte de 33 échantillons, nous avons également réalisé une analyse avec l'algorithme CITRUS pour identifier des clusters de cellules T CD4+ dont l'abondance permettrait de prédire l'appartenance d'un échantillon au groupe contrôle ou SMD. Quatre clusters différents ont été identifiés comme significativement associés au statut SMD des échantillons analysés et l'un d'entre eux correspond aux cellules Tregs CD45Ra-/CD95+/CCR4+. Afin de confirmer l'intérêt de la quantification de cette population chez les patients atteints de SMD, nous avons analysé par gating manuel une cohorte plus large de 80 échantillons médullaires (59 SMD et 21 contrôles). Les Tregs CCR4+ sont significativement augmentés chez les patients atteints de SMD par rapport aux contrôles (2,8 % vs 1,1 % ; $p < 0,0001$) et ce quel que soit le stade IPSS-R. Une analyse ROC confirme que l'augmentation du pourcentage de Tregs CCR4+ au-delà de 12,7 % des Tregs totaux permet d'orienter le diagnostic de SMD avec une spécificité de 71,4 % et une sensibilité de 98,3 % (AUC = 0,8867).

Conclusion. Nous avons identifié une sous-population de Tregs CD45Ra-/CD95+/CCR4+ augmentée dans la moelle osseuse des patients atteints de SMD au diagnostic. De façon intéressante, les Tregs CD45Ra-/CD95+ ont des fonctions immunosuppressives plus importantes que les Tregs CD45Ra+/CD95-. L'expression de CCR4 pourrait donc permettre le recrutement préférentiel de ces cellules dans la moelle osseuse des patients atteints de SMD. Une augmentation de cette population constituerait alors un marqueur de la dérégulation du système immunitaire connue chez ces patients. La quantification de cette population chez des patients avec cytopénies (en lien ou non avec une pathologie auto-immune) est en cours pour vérifier la spécificité de cette augmentation dans le contexte de SMD.

08-04 Une étude de phase 2 du Groupe francophone des myélodysplasies évaluant l'association en première ligne d'azacitidine et APR-246 dans les syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes avec mutation TP53

T. Cluzeau^{*1}, M. Sébert², R. Rahmé³, S. Cuzzubo⁴, A. Walter-Petrich⁵, J. Lehmann-Che⁶, I. Madelaine-Chambrin⁷, P. Peterlin⁸, B. Beve⁹, H. Attalah⁹, F. Chermat⁹, E. Miekoutima², O. Beyne-Rauzy¹⁰, C. Récher¹¹, A. Stamatoullas¹², L. Wilmens¹³, E. Raffoux¹⁴, C. Berthon¹⁵, B. Quesnel¹⁶, A. Carpentier⁴, D. Sallman¹⁷, S. Chevret¹⁸, L. Ades¹⁹, P. Fenaux¹⁹

¹ Service d'hématologie clinique, CHU De Nice, Nice ; ² Hématologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ³ Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁴ Neurologie, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁵ SBIM, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁶ Unité d'oncologie moléculaire, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ⁷ Pharmacie, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ⁸ Service d'hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, Nantes ; ⁹ GFM, Groupe Francophone des Myélodysplasies, Paris ; ¹⁰ Immunopathologie-médecine interne, IUCT Oncopole, Toulouse ; ¹¹ Hématologie adulte, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, Toulouse ; ¹² Hématologie clinique, centre Henri Becquerel, Rouen ; ¹³ Service d'hématologie, Hôpital Cochin, Paris ; ¹⁴ Hématologie adulte, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris ; ¹⁵ Maladie du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ¹⁶ Service des maladies du sang, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; ¹⁷ Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, États-Unis ; ¹⁸ Service de biostatistique et information médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris ; ¹⁹ Hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Paris

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) et leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec mutation TP53 (*TP53m*) ont un pronostic très défavorable avec 40 % de réponses dont 20 % de rémission complète

(RC) sous azacitidine (AZA) seule, des réponses courtes et une survie médiane de huit mois environ. L'APR-246 est un analogue conformationnel de p53 permettant de restaurer la conformation sauvage de p53 mutée et ainsi de lui rendre ses fonctions proapoptotiques et d'arrêt du cycle cellulaire. Nous rapportons ici des résultats intermédiaires et actualisés de l'étude de phase 2 du Groupe francophone des myélodysplasies (GFM) évaluant l'association AZA + APR-246.

Patients et méthodes. Les patients atteints de SMD/LAM *TP53m* non prétraités par AZA et non allogreffés de score IPSS-R int, élevé et très élevé étaient inclusibles. Les patients recevaient de l'APR-246 (4 500 mg IV/j sur 6 h de J1 à J4) suivi par de l'AZA 75 mg/m²/j de J4 à J10 tous les 28 jours. La réponse (critère de jugement principal, selon les critères IWG 2006 pour les MDS et l'ELN pour les LAM) était analysée après trois et six cycles, d'une part en intention de traitement (ITT), d'autre part chez les patients ayant eu une évaluation après trois cycles de traitement (patients « évaluables »). Un traitement de maintenance AZA + APR 246 postallogreffe pouvait être proposé.

Résultats. 53 patients ont été inclus entre septembre 2018 et juillet 2019 dans sept centres du GFM : médiane d'âge 73 [44-87] ans ; M/F 28/25 ; 34 SMD dont 74 % IPSS-R très élevé et 19 LAM. Le score cytogénétique était très défavorable (IPSS-R) chez 30/34 SMD et défavorable chez 18/19 LAM, dont 89 % de caryotypes complexes. 49 patients inclus sept mois au moins avant la date de l'analyse (1/1/2020) sont analysables en ITT, dont 37 sont évaluables. Le taux de réponse globale chez les patients ITT était de 61,2 % dont 40,8 % de RC/RCi, 8,2 % de RC médullaire (RCm), 2 % de rémission partielle (RP) et 10,2 % de maladie stable avec amélioration hématologique (AH). Le taux de réponse globale chez les patients évaluables est de 78,4 % dont 54,1 % de RC/RCi, 10,8 % de RCm, 2,7 % de RP et 10,8 % de maladie stable avec AH. Quatre patients ont reçu une allogreffe et un patient a pu débiter un traitement de maintenance. 53 patients ont reçu au moins un cycle de traitement et ont pu être évalués pour la tolérance de l'association. Les effets secondaires (ES) sont la neutropénie fébrile (36 %) et neurologiques (40 %), à type d'ataxie (n = 13), troubles cognitifs (n = 4), confusion (n = 4), vertiges (n = 3) et paresthésies (n = 1) ; et de grade 3 dans deux cas, et quatre dans un cas, réversibles après réduction de doses et après l'arrêt du traitement. Ces ES neurologiques étaient corrélés à une clairance de la créatinine diminuée et à un âge plus élevé. Avec un suivi médian de 7,4 mois, la survie médiane n'est pas atteinte.

Conclusion. L'association AZA + APR-246 montre des résultats très encourageants avec 61,2 % de réponse globale dont 40,8 % de RC/RCi chez les patients MDS/LAM *TP53m*. La toxicité neurologique observée nécessite une surveillance rapprochée et une baisse des doses d'APR-246 si besoin. Nous participons à présent à l'étude de phase III internationale comparant l'AZA seule à l'association AZA + APR-246.

08-05 Chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques recrutés dans l'étude MEDALIST, le luspatercept diminue le nombre d'unités de globules rouges transfusées, indépendamment des mutations récurrentes

E. Gyan^{*1}, D. Dunshee², T. Cluzeau³, L. Adès⁴, S. Park⁵, B. Quesnel⁶, O. Beyne-Rauzy⁷, M. Hunault-Berger⁸, S. Dimicoli-Salazar⁹, S. Natarajan-Amé¹⁰, A. Laadem¹¹, A. List¹², P. Fenaux⁴, U. Platzbecker¹³

¹ Service d'hématologie et thérapie cellulaire, Centre Hospitalier Universitaire, CNRS ERL 9001, Tours ; ² Développement translationnel et diagnostic, Bristol-Myers Squibb, San Francisco, CA, États-Unis ; ³ Département d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice ; ⁴ Service d'hématologie seniors, Hôpital Saint-Louis, Université Paris 7, Paris ; ⁵ Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble ; ⁶ Service des maladies du sang, Hôpital Huriez, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille ; ⁷ Médecine interne, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse ; ⁸ Service des maladies du sang, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers ; ⁹ Service des maladies du sang, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; ¹⁰ Service d'hématologie, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg ; ¹¹ R&D clinique, Bristol-Myers Squibb, Summit, NJ ; ¹² Department of malignant Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, États-Unis ; ¹³ Clinique médicale et policlinique 1, hématologie et thérapie cellulaire, Hôpital Universitaire de Leipzig, Leipzig, Allemagne

Introduction. L'étude de phase 3 MEDALIST (NCT02631070) a évalué le luspatercept chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques dépendants de transfusions de globules rouges (GR) classés selon le score IPSS-R à risque très faible, faible ou intermédiaire avec sidéoblastes en couronne qui étaient réfractaires, intolérants ou inéligibles aux agents stimulant l'érythropoïèse. Cette analyse porte sur l'association entre la réponse au luspatercept et les mutations récurrentes dans l'étude MEDALIST.

Patients et méthodes. De l'ADN a été isolé des mononucléaires de la moelle osseuse de 222 patients sur 229 (148 sous luspatercept, 74 sous placebo) lors de la sélection et après traitement. Le séquençage de nouvelle génération de 23 gènes importants pour les syndromes myélodysplasiques a

été réalisé lors de la sélection et toutes les 24 semaines. Les cellules de la moelle osseuse ont été analysées par cytomorphologie. Le statut de la réponse (indépendance transfusionnelle ≥ 8 semaines au cours des premières 24 semaines de traitement) a été utilisé pour les analyses de corrélation.

Résultats. 91 % des patients évaluables présentaient des mutations *SF3B1* au début de l'étude. Le nombre médian de mutations était de 2. Les profils de mutation étaient équilibrés entre les groupes luspatercept et placebo. Les répondeurs et les non-répondeurs au luspatercept présentaient des nombres similaires de mutations au début de l'étude et les taux de réponse obtenus étaient comparables indépendamment du nombre de mutations. La réponse au luspatercept était indépendante des mutations de n'importe lequel des gènes analysés, tant individuellement que groupés par catégories fonctionnelles. Des profils de mutations similaires étaient observés chez les répondeurs et les non-répondeurs. Le taux de réponse n'était pas corrélé la charge allélique initiale de *SF3B1*. Il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives en termes de gain ou de perte de mutations entre groupes de traitement à la 24^e semaine, ni de différence de fréquence d'allèle variant pour les mutations des gènes associés à un pronostic défavorable.

Discussion. Les patients recrutés dans l'étude MEDALIST présentaient des mutations compatibles avec des syndromes myélodysplasiques à faible risque avec sidéroblastes en anneau avec prépondérance de mutations *SF3B1*. Des réponses au luspatercept ont été obtenues indépendamment de la charge allélique initiale de *SF3B1*, du nombre initial de mutations et de la présence de mutations individuelles.

Conclusion. Le luspatercept est un nouveau traitement potentiel de l'anémie chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques à faible risque avec sidéroblastes en couronne, indépendamment du nombre et du type de mutations associées. La poursuite des recherches de biomarqueurs prédictifs de réponse est requise.

08-06 Cytométrie en flux dans les syndromes myélodysplasiques : étude de l'hématopoïèse et apport de nouveaux marqueurs

R. Joudinaud¹, F. Dumezy¹, L. Goursaud², C. Berthon², B. Quesnel², C. Preudhomme¹, C. Roumier¹, T. Boyer³

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU de Lille, Lille ; ² Service des maladies du sang, CHU de Lille, Lille ; ³ Laboratoire d'hématologie, CHU d'Amiens-Picardie, Amiens

Introduction. La stratification pronostique des patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) repose sur le nombre et la profondeur des cytopénies, le pourcentage de blastes médullaires, ainsi que les anomalies caryotypiques et moléculaires. La cytométrie en flux (CMF) pourrait affiner cette classification. Alors que les cellules souches leucémiques sont de mieux en mieux définies génétiquement et phénotypiquement, et que leur rôle pronostique est établi, les cellules souches myélodysplasiques sont encore mal connues.

Patients et méthodes. Nous avons étudié l'expression des marqueurs suivants (GPR56, CD117, CLL1, Tim3, EPCR), rapportés comme marqueurs de malignité des cellules souches dans la littérature, au niveau des différents stades précoces de l'hématopoïèse, sur 27 patients atteints de SMD (au moment du diagnostic ou au décours du suivi), 16 patients atteints de cytopénie non clonale et 14 donneurs sains, par technique de CMF multiparamétrique. Entre ces différentes catégories de patients, nous avons comparé le pourcentage de positivité ainsi que l'intensité moyenne de fluorescence de ces marqueurs, en séparant les SMD selon leur score R-IPSS. Notre cohorte comportait 12 SMD de haut risque, six de risque intermédiaire, six de haut risque et trois SMD de risque indéterminé. Nous avons défini le compartiment des cellules souches hématopoïétiques (CSH) phénotypiquement (CD34+ CD38- CD90+ CD45RA-) ainsi que le compartiment des progéniteurs multipotents ou MPP (CD34+ CD38- CD90- CD45RA-).

Résultats. Le pourcentage de CSH est diminué dans les SMD de risque intermédiaire et de haut risque R-IPSS par rapport aux moelles issues de donneurs sains. Dans les SMD de haut risque, les cellules CD34+ CD38- (MFI médiane CD117 : $4,7 \times 10^4$, $p = 0,001$, MFI médiane mix : 9×10^3 , $p < 10^{-4}$), ainsi que les CSH (MFI médiane CD117 : 5×10^4 , $p < 10^{-4}$, MFI médiane mix : $9,5 \times 10^3$, $p = 0,001$) et les MPP (MFI médiane CD117 : $4,1 \times 10^4$, $p = 0,02$, MFI médiane mix : $8,9 \times 10^3$, $p = 0,002$) surexprimé CD117 et le mix (CLL1/TIM-3), EPCR étant également surexprimé au niveau des CSH (MFI médiane : $7,5 \times 10^3$, $p = 0,036$) mais pas au niveau des MPP. Les blastes des patients atteints de SMD de haut risque surexpriment CD117 (MFI médiane : $3,7 \times 10^4$, $p < 10^{-4}$) ainsi que GPR56 (MFI médiane : $4,9 \times 10^3$, $p = 0,02$).

Nous avons mis en évidence que CD81 est sous-exprimé sur les blastes dans les SMD de risque intermédiaire (MFI médiane : $4,9 \times 10^3$, $p = 0,006$), de haut risque (MFI médiane : $6,3 \times 10^3$, $p = 0,01$) et les cytopénies non clonales (MFI médiane : $6,8 \times 10^3$, $p = 0,01$). Nous avons mis en évidence des cellules souches myélodysplasiques potentielles chez huit patients présentant des formes de SMD avec excès de blastes. Ces cellules présentaient un phénotype hétérogène, caractéristique de progéniteurs (MPP ou *lymphoid-primed multipotential progenitor*) dans la moitié des cas.

Conclusion. Ainsi, CD117, Tim3/CLL1 et EPCR sont potentiellement des marqueurs de cellules souches myélodysplasiques mais CD117 étant également exprimé par les blastes totaux, il est non spécifique. L'expression de GPR56 pourrait être un marqueur de malignité des blastes, mais pas des cellules souches myélodysplasiques.

08-07 Étude cytogénétique des télomères dans les syndromes myélodysplasiques

Y. Lamia¹, A. Bennour², A. Saad², H. Sennana²

¹ Cytogénétique, génétique moléculaire et biologie de la reproduction, CHU Farhat Hached, Sousse, Tunisie ; ² Cytogénétique, génétique moléculaire et biologie de la reproduction, CHU Farhat Hached, Faculté de médecine, Sousse, Tunisie

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des affections clonales des cellules souches myéloïdes, ils sont caractérisés essentiellement par une cytopénie qui touche les cellules sanguines. Outre les anomalies chromosomiques et moléculaires impliquées dans cette maladie, les raccourcissements des télomères ont été également évoqués dans les SMD. Le but de notre étude est de mettre en évidence les raccourcissements télomériques chez les patients atteints de SMD par la technique d'hybridation in situ fluorescente (FISH).

Patients et méthodes. Dans notre travail, nous avons étudié les télomères du chromosome 15 chez 26 patients ayant des SMD, par la technique FISH, utilisant des sondes télomériques 15q et des sondes de référence spécifiques du centromère 15.

Nous avons évalué le pourcentage des raccourcissements sur 200 noyaux interphasiques pour chaque patient et pour chaque témoin.

Résultats. Le pourcentage de raccourcissement des télomères 15q est de 7,04 % chez les patients et 3 % chez les témoins.

En comparant ces taux de raccourcissement avec les résultats de la cytogénétique conventionnelle, nous avons trouvé que les patients ayant un caryotype normal ont une moyenne du raccourcissement de 5,31 %. Cette valeur augmente en présence des anomalies chromosomiques (9,8 %). En présence des délétions sur le chromosome 5, le taux de raccourcissement est de 8 %, 10 % en présence d'une délétion sur le chromosome 12 et 7,5 % avec un caryotype complexe. Alors qu'avec une monosomie 7, le taux augmente à 27 %.

L'analyse statistique a confirmé une différence significative entre le taux de raccourcissement télomérique retrouvé chez les patients avec des anomalies chromosomiques par rapport aux patients avec un caryotype normal ($p = 0,02$).

Conclusion. La quantification du taux de raccourcissement des télomères totaux avec des techniques plus spécifiques tels que la PCR quantitative et sa corrélation avec les données du caryotype conventionnel et avec les données cliniques des patients ayant un SMD pourrait constituer un critère de diagnostic et permettrait de suivre la prise en charge de ce syndrome et prévenir une éventuelle transformation en leucémie aiguë.

08-08 Les syndromes myélodysplasiques à l'île de la Réunion, épidémiologie et comparaison avec une cohorte de Bordeaux

L. Greub¹, S. Dimicoli-Salazar², M. Sauvezie³, Q. Cabrera⁴, C. Mohr⁴, L. Hugo⁴, E. Perez⁵, A. Wanquet⁶, P. Zunic⁷

¹ Hématologie, CHU La Réunion, Saint Pierre ; ² Hôpital civil, CHU - Bordeaux, Strasbourg ; ³ Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Haut Leveau, Pessac ; ⁴ Hématologie clinique, CHU La Réunion, Saint-Pierre ; ⁵ Hématologie, CHU Réunion sud, St-Pierre ; ⁶ Hématologie, CHU Réunion, Saint Pierre Réunion ; ⁷ Hématologie clinique, CHU Réunion Sud, Saint-pierre

Introduction. Il existe peu de données épidémiologiques sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) notamment dans les départements d'outre-mer tels que La Réunion. La population réunionnaise est multiethnique, jeune, mais avec une espérance de vie diminuée du fait de nombreuses comorbidités, comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires. C'est une population vieillissante, un quart des habitants aura plus de 60 ans en 2 050. L'intérêt de cette étude est d'évaluer l'incidence des SMD et leurs caractéristiques épidémiologiques dans une région au climat tropical, à l'utilisation importante de pesticides, incriminés dans les SMD secondaires.

Patients et méthodes. Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle rétrospective recensant les patients habitant à la Réunion ayant eu un diagnostic de SMD posé au CHU entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2017. Nous avons comparé ces données avec celles d'une cohorte bordelaise sur la même période.

Résultats. Cent quinze patients réunionnais ont été diagnostiqués sur la période de l'étude et 114 à l'hôpital Haut Lévêque à Bordeaux. L'âge médian est de 74 ans à la Réunion et 69 ans à Bordeaux. Le sex-ratio est de 0,78 à la Réunion. Il y a plus de dysplasies multilignées à la Réunion (39 % vs 18 % respectivement), presque deux fois moins de SMD avec excès de blastes (18 % vs 32 % respectivement) et trois fois moins de leucémies myélomonocytaires

chroniques à la Réunion (12 % vs 35 % respectivement), autant de cytogénétiques favorables dans les deux groupes (63 % et 64 % respectivement) et plus de cytogénétique défavorable à la Réunion (13 % vs 7 % respectivement). Il y a autant de SMD secondaires dans les deux cohortes. Pour les patients dont l'International Prognostic Scoring System (IPSS) est calculable, 76 % des patients réunionnais ont un pronostic favorable (IPSS < 1,5), contre 61 % à Bordeaux. Près d'un quart des patients réunionnais (24 %) ont une indication de traitement spécifique (IPSS ≥ 1,5) versus 39 % à Bordeaux. La survie globale médiane est de 34 mois à la Réunion, contre 37 mois à Bordeaux, sans différence significative (p = 0,08).

Discussion. Les SMD sont des affections rares à la Réunion (incidence 4,58/100,000/an), comme sur l'ensemble du territoire national (environ 4/100,000/an). L'âge médian de survenue du SMD à la Réunion est semblable à celui de métropole. Plus de femmes sont atteintes de SMD à la Réunion, probablement du fait d'une espérance de vie moins bonne des hommes réunionnais (74,5 ans) comparativement aux femmes réunionnaises (81,8 ans) et à la population métropolitaine (77,5 ans pour les hommes et 84,3 ans pour les femmes). Bien que les effectifs de population soient faibles, la proportion d'anomalies cytogénétiques défavorables à la Réunion pourrait être en faveur de maladies plus graves, possiblement en lien avec une cause environnementale.

Conclusion. Il s'agit de la première étude épidémiologique exhaustive des SMD à la Réunion. Les caractéristiques épidémiologiques sont quelque peu différentes de celles de la métropole. La poursuite de cette étude nous permettrait d'effectuer des analyses de survie des sous-groupes de haut risque et d'étudier le profil moléculaire des patients, pour éventuellement faire le lien avec certaines comorbidités notamment cardiovasculaires.

08-09 Impact diagnostique, pronostique et thérapeutique d'un panel de gènes dédié aux hémopathies myéloïdes par séquençage de nouvelle génération : l'expérience du laboratoire Eurofins Biomnis en 2019

V. Géromel¹, P. Mouty¹, C. Chal¹, J. Delaunay², S. Sadolet-Lebouvier², R. Kaphan³, B. Rossignol⁴, K. Le Dü⁵, J. Vigvari⁶, JP. Coadic⁷, EA. Marin La Meslee⁷, R. Boutault⁸, O. Roualdes¹, C. Bourdin¹, A. Petit¹, M. Roumiguières¹, L. Raymond¹, B. Quilichini¹

¹ Département hématologie cellulaire/cytogénétique/génétique, Eurofins Biomnis, Lyon ; ² Service d'hématologie clinique, L'Hôpital Privé du Confluent, Nantes ; ³ Médecine interne-oncologie, CH Cannes, Cannes ; ⁴ Hématologie clinique, CH de la Dracénie, Draguignan ; ⁵ hématologie, Centre Jean Bernard Le Mans, Le Mans ; ⁶ Médecine interne, CH- Sémur en Auxois, Semur-en-Auxois ; ⁷ Labm, Laboratoire Bio Loire, Nantes ; ⁸ Labm, Laboratoire Labomaine, Le Mans

Introduction. Les données d'hématologie cellulaire, histologiques, de cytogénétique et de biologie moléculaire sont indispensables au clinicien pour poser un diagnostic d'hémopathie maligne et évaluer son pronostic. L'étroite collaboration entre ces disciplines est un élément clé du diagnostic.

Dans la classification OMS 2017, de nouvelles analyses moléculaires sont listées dans la perspective d'améliorer la prise en charge diagnostique et pronostique d'une hémopathie maligne.

Patients et méthodes. Nous présentons l'expérience du laboratoire Eurofins Biomnis dans le cadre de la réalisation d'un panel de gènes dédié aux hémopathies myéloïdes par technique de séquençage à haut débit : NMP, SMD, LMMC, formes frontalières NMP/SMD et LAM.

Des cas cliniques ont été sélectionnés sur l'année 2019 pour lesquels les résultats de l'analyse NGS ont contribué en une amélioration de la prise en charge clinique du patient.

Résultats.

- Aide diagnostique pour un cas de leucémie myéloïde chronique atypique (aCML), un cas de RARS-T et pour les leucémies myélomonocytaïres chroniques (LMMC)
- Aide pronostique dans le cadre des myélofibroses primitives (Score MIPSS70+) et des syndromes myélodysplasiques (SMD)
- Impact thérapeutique des mutations IDH1/2 dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- Doubles mutations JAK2/CALR et JAK2/MPL dans les NMP : un impact sur le potentiel évolutif ?
- CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential) et hémopathies malignes : quelle valeur diagnostique ?
- Double hémopathie (LMC/TE) : l'aide d'un panel de gènes ?
- CNV (Copy Number Variation) et hémopathies myéloïdes chroniques : l'aide du NGS pour le caryotype hématologique ?

Discussion. Au sein des hémopathies myéloïdes chroniques (NMP, LMMC et SMD), la classification OMS 2017, n'inclut, dans les critères diagnostiques *stricto sensu*, que les mutations des gènes JAK2, CALR, MPL, CSF3R et SF3B1. Ces données vont très certainement évoluer dans le temps grâce aux travaux rapportés dans la littérature et conduiront dans un futur proche à une stratification moléculaire exhaustive de ces hémopathies malignes.

Conclusion. L'approche NGS des hémopathies myéloïdes va donc participer à une nouvelle ère diagnostique, pronostique et thérapeutique.

08-10 Syndromes myélodysplasiques : aspects épidémiologiques, cytogénétiques, pronostiques et thérapeutiques au Sud tunisien

I. Dammak¹, M. Charfi², M. Châari¹, I. Ben Amor², F. Abida¹, F. Kallel², H. MELLASSI¹, M. Elloumi², H. Elleuch¹

¹ Laboratoire d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie ;

² Hématologie clinique, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont dus à une affection clonale des cellules souches hématopoïétiques. Ils sont responsables d'une hématopoïèse inefficace et ils sont dotés d'un pronostic très hétérogène. L'étude cytogénétique constitue un facteur pronostique important dans la prise en charge des patients présentant un SMD. Le but de notre étude est d'évaluer les aspects épidémiologiques, cytogénétiques, pronostiques et thérapeutiques d'une série de patients atteints de SMD.

Patients et méthodes. C'est une étude rétrospective portant sur les cas de SMD diagnostiqués et suivis au service d'hématologie clinique du CHU Hédi Chaker de Sfax durant une période de 32 mois (mars 2017-novembre 2019). Le caryotype médullaire a été réalisé par méthode conventionnelle au service de cytogénétique de l'hôpital Farhat Hached de Sousse. Les patients ont été classés selon la classification de l'OMS 2016 et selon les scores pronostiques IPSS et IPSSR.

Résultats. Trente-quatre patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen était de 66 ans [19-94] avec un sex-ratio de 1,6. Selon la classification de l'OMS 2016, les SMD avec excès de blastes 2 étaient les plus fréquents (24,5 %). Le caryotype a été réalisé chez 53 % des patients. Des anomalies cytogénétiques ont été retrouvées dans 60 % des cas, les plus fréquents étant la del(5q) (45 %) et les caryotypes complexes (27 %) suivis par la trisomie 8 (18 %). Le groupe à risque favorable était majoritaire selon les deux scores IPSS et IPSSR (61 %). Dans notre étude 23 % des patients ont reçu un traitement spécifique. Dans le groupe SMD à faible risque, quatre patients ont été traités par Revlimid. Dans le groupe SMD à haut risque, une allogreffe a été réalisée chez deux patients et deux patients ont reçu de l'Azacitidine. Pour les patients sous traitement symptomatique, 52 % ont reçu une transfusion érythrocytaire régulière avec une moyenne de 2-3 CGR par mois, 14 % ont nécessité une transfusion plaquettaire avec une moyenne de 5CPS par semaine et 10 % ont reçu une antibiothérapie pour des complications infectieuses.

Conclusion. Les caractéristiques cytogénétiques des SMD dans notre série rejoignent celles de la littérature (environ 30 à 60 % de caryotypes anormaux avec prédominance de la del(5q)). L'étude cytogénétique des cellules médullaires demeure une donnée indispensable au cours des SMD pour évaluer le pronostic et planifier la conduite thérapeutique.

08-11 Les syndromes myélodysplasiques : à propos de 31 cas

M. Bouzayd¹, S. Atik¹, L. Hamri¹, I. Khoussar², W. Ghandour³, K. Meliani¹, R. Felk⁴, S. Saoudi¹, L. Abarcan⁵, A. Ouderhiri¹, N. Al-Saddiq¹, S. Bouchenafati², N. Oubelkacem¹, N. Alami¹, M. Ouazzani¹, Z. Khammar¹, R. Berrady¹

¹ Médecine interne, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ² Médecine interne, CHU Hassan 2, Fès, Maroc ; ³ Médecine interne et oncohématologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc ; ⁴ Médecine interne, CHU Hassan II Fès, Fès, Maroc ; ⁵ Médecine interne, CHU Hassan II. Fès, Fès, Maroc

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques sont des affections clonales des cellules souches multipotentes ou bien myéloïdes. La maladie se caractérise par une hématopoïèse inefficace responsable des cytopénies périphériques et contrastant avec une moelle riche. L'évolution naturelle de cette maladie est la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Elle constitue en cela un véritable état préleucémique.

Patients et méthodes. Il s'agit d'une étude rétrospective de type descriptif portant sur les dossiers de malades hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU Hassan II de FES entre janvier 2010 et décembre 2019 soit une durée de neuf ans.

Résultats. Nous avons colligé 31 cas de SMD l'âge moyen des patients est de 62 ± 11,6 [38 ; 87 ans] le sex-ratio était de 1,06 (15 hommes et 16 femmes). Les principales manifestations cliniques de nos malades sont le syndrome anémique retrouvé dans 96,6 % des cas, le syndrome hémorragique dans 12,5 % des cas et le syndrome infectieux dans 21,87 % des cas. Biologiquement, la numération formule sanguine avait montré une anémie chez 90,6 % des patients, une thrombopénie chez 78,12 % et une neutropénie 65 %, alors que les blastes étaient retrouvés chez 41 % de nos malades. Le myélogramme était réalisé chez tous les malades et avait permis de poser le diagnostic de SMD dans 84 % des cas. Dans les cas où la ponction sternale était blanche, le diagnostic a été posé par la biopsie ostéoméduleuse correspondant à 16 % de nos malades. L'étude cytogénétique était réalisée chez 80 % des malades, dont le caryotype était normal chez 55 % et il a montré les anomalies suivantes

chez le reste des malades : caryotype complexe chez 7 % et anomalie de chromosome 8 chez 3 %

Selon la classification de l'OMS de 2016 des SMD 52,4 % des cas sont des SMD avec dysplasie multilignée. 14,3 % avaient une dysplasie unilignée (l'anémie dans les deux tiers des cas et la thrombopénie dans le tiers des cas). Un SMD avec excès de blastes représente dans notre série 25,8 % des cas, un syndrome myélodysplasique 5q- isolé représente 4,76 %.

La stadification des patients en groupe de risque selon le score IPSS R : 16 % sont de faible risque, 61 % des malades avaient un risque intermédiaire et 22,58 % ont un risque élevé.

Le support transfusionnel était à la base du traitement de la plupart des patients, la moitié était sous érythropoïétine et le tiers sous chélateurs de fer. Dans la catégorie des patients à haut risque, 25 % des patients avaient bénéficié d'azacitidine.

L'évolution a été marquée par une bonne réponse chez 50 % des patients, 39 % des patients ont été perdus de vue et 10 % ont été décédés par un syndrome infectieux.

Conclusion. La prise en charge des SMD est sensiblement optimisée par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques, dont l'indication est basée sur le calcul du score IPSS R. Notre étude montre que la prise en charge doit encore s'améliorer par la sélection des patients atteints de SMD de haut risque, potentiellement candidats à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

08-12 Syndromes myélodysplasiques primitifs de l'adulte : classification cytomorphologique selon FAB et OMS 2008

R. Nacib

Hématologie, Centre Anti-Cancer (CAC), Batna, Algérie

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) regroupent un ensemble d'affections clonales des cellules souches hématopoïétiques myéloïdes. Le diagnostic exige parfois plusieurs examens et lecture de moelle. Il est basé principalement sur l'étude cytomorphologique des frottis sanguins et médullaires à la recherche d'anomalies significatives lorsque plus de 10 % des cellules sont dysmorphiques, ainsi que le taux de blastes.

Patients et méthodes. Cette étude rétrospective concerne 36 patients (pts) suivis pour SMD. Les SMD secondaires sont écartés de l'étude. Nous avons recueilli les données de l'hémogramme, l'étude du médullogramme, avec ou sans biopsie médullaire (BM) et coloration de Perls. Les patients sont classés selon le FAB et OMS 2008.

Résultats. L'âge médian des 36 pts est de 50 ans (34-84), la prédominance est féminine avec un sex-ratio de 0,63 (14 H/22 F). Le syndrome révélateur le plus fréquent est l'anémie chez 34 pts (94 %) avec anémie sévère (Hb inférieure à 7 g/dL) chez 14 patients (38 %), une splénomégalie retrouvée chez trois pts (8 %). Au niveau de la NFS 13 pts ont une seule cytopénie (36 %). Pour les classifications : 28 pts (77 %) ont une anémie réfractaire selon la FAB, 10 pts (27 %) SMD multilignés selon l'OMS.

Classification selon FAB

	N et %
Anémie réfractaire (AR)	23 Pts (64 %)
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC)	Deux Pts (6 %)
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	Six Pts (17 %)
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREBt)	Deux Pts (5 %)
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	Trois Pts (8 %)

Classification selon OMS

	N et %
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée (CRDU), anémie réfractaire (AR), neutropénie réfractaire (NR), thrombopénie réfractaire (TR)	Neuf Pts (25 %)
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARSC)	Six Pts (15 %)
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Cinq Pts (14 %)
Anémie réfractaire avec excès de blastes un (AREB-1)	10 Pts (30 %)
Anémie réfractaire avec excès de blastes 2 (AREB-2)	Six Pts (16 %)

Conclusion. Nos résultats sont comparables avec les données de la littérature. L'utilisation des nouvelles classifications permet une répartition des groupes de patients plus homogène dans leur évolution clinique.

08-13 Aspects épidémiologiques et clinico-biologiques des syndromes myélodysplasiques : étude rétrospective au Sud tunisien

I. Krichen^{*1}, F. Megdiche¹, F. Bensaid², H. Bellaq³, F. Azaiez¹, M. Eloumi³, C. Kallel¹

¹ Laboratoire d'hématologie biologique, CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie ; ² Hématologie clinique, CHU Gabes, Gabès, Tunisie ; ³ Service d'hématologie clinique, CHU Hedi Chaker, Sfax, Tunisie

Introduction. Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe d'affections clonales des cellules souches hématopoïétiques (CSH), caractérisées par une hématopoïèse inefficace, se traduisant par une ou plusieurs cytopénies périphériques contrastant avec une moelle riche. Il s'agit d'un état préleucémique avec une évolution possible vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

Les objectifs de cette étude étaient de décrire les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques et de répartir les patients selon les classifications FAB et OMS 2016.

Patients et méthodes. Nous avons étudié rétrospectivement 104 cas de syndromes myélodysplasiques diagnostiqués par le service d'hématologie du CHU Hédi Chaker sur une période de 12 ans, allant de janvier 2006 jusqu'à décembre 2017. L'étude statistique était effectuée à l'aide du logiciel SPSS (version 20).

Résultats. L'âge moyen des patients était de 64 ans avec des extrêmes allant de 11 à 111 ans ; le sex-ratio (H/F) était de 1,13 (53 hommes et 51 femmes). La découverte de la maladie était fortuite lors d'une NFS systématique chez 5 % des patients. Les signes d'insuffisance médullaire et tumorale étaient présents chez respectivement 97 % et 11 % des cas. Sur le plan biologique, 89,5 % des patients avaient une anémie, 56 % une thrombopénie et 61 % une neutropénie. Le myélogramme révélait une myélodysplasie chez 96 % des patients. Les dysplasies des lignées érythroïdes, granulocytaires et mégacaryocytaires ont concerné respectivement 92 %, 68 % et 54 % des patients. Le caryotype a été réalisé chez 80 % des patients, il était normal chez 54,7 % des cas. Cependant, des anomalies cytogénétiques ont été trouvées dans 45,3 % des cas. La del (5q), la monosomie 7 et le caryotype complexe étaient les plus fréquents. La répartition des patients selon la classification morphologique FAB montrait : anémie réfractaire (AR) : 56 %, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne 14 % (ARSC), anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) : 22 %, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREBt) : 6 % et leucémie myélomonocytaire (LMMC) : 2 %. Selon la classification OMS 2016, SMD-MLD et SMD-EB2 étaient les plus retrouvées (respectivement 38 % et 16 % des cas). Nous avons enregistré 63 % de décès dont les causes étaient dominées par les complications de l'insuffisance médullaire.

Conclusion. Les SMD sont des hémopathies malignes fréquemment rencontrées en pratique gériatrique. Nos résultats illustrent les progrès dans le diagnostic des SMD. En effet, la classification OMS 2016 a amélioré l'interprétation des cytopénies et des critères morphologiques et a mis l'accent sur l'influence des anomalies génétiques dans le diagnostic et la classification des SMD.

08-14 Les anomalies intrinsèques des cellules souches mésenchymateuses liées au déficit de la focal adhesion kinase dans les syndromes myélodysplasiques

G. Rey^{*1}, VA. Cianga², M. Cherry³, L. Campos-Guyotat⁴, D. Guyotat⁵, C. Aanei⁴

¹ Hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez ; ² Hématologie, Université de médecine et pharmacie Grigore T. Popa, Iai, Roumanie ; ³ Laboratoire d'hématologie, CHU Nord Saint-Étienne, Saint-Étienne ; ⁴ Laboratoire hématologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez ; ⁵ Hématologie, Institut de Cancérologie de la Loire - Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez

Introduction. Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD) sont des maladies clonales de l'hématopoïèse caractérisées par des cytopénies périphériques avec un risque important d'évolution vers une leucémie aiguë myéloïde. Récemment, de nombreuses études indiquent le rôle du microenvironnement médullaire dans le développement de l'hématopoïèse inefficace des SMD en plus de la transformation néoplasique des cellules hématopoïétiques.

Le microenvironnement de la moelle osseuse est constitué de l'ensemble des cellules non hématopoïétiques, issues des cellules souches mésenchymateuses (CSM). Ce microenvironnement permet la maintenance, l'expansion et la maturation des cellules souches hématopoïétiques via la

production de divers produits (matrice extracellulaire, facteurs de croissance, cytokines et chémokines) et est essentiel au bon déroulement de l'hématopoïèse.

Nos études antérieures ont prouvé que les CSM isolées des moelles de patients atteints de SMD présentent des anomalies de prolifération, de différenciations, ainsi que des anomalies clonogéniques. Il a été observé que les CSM déficientes en *focal adhesion kinase* (FAK) ont une plus forte propension à se différencier en adipocytes en mettant à défaut la formation d'ostéoblastes, indispensables au maintien de la niche hématopoïétique. Afin d'identifier les anomalies morphologiques, phénotypiques et fonctionnelles des CSM liées au déficit en FAK nous avons développé un modèle *in vitro* en inhibant l'expression de FAK par shRNA dans une lignée cellulaire stromale immortalisée HS-5 issue de moelle osseuse de donneurs sains. Il a été observé que les CSM FAK-knockdown présentent des anomalies de morphologiques, phénotypiques, de prolifération et clonogéniques similaires à ceux observés dans le cas des CSM isolées des moelles des patients atteints d'une SMD de bas risque.

Les anomalies de proliférations des CSM dans les SMD de bas risque sont étroitement corrélées au degré des cytopénies, et surtout à l'anémie. Ces

anomalies de prolifération des CSM ne sont pas liées à l'apoptose, ni à la sénescence cellulaire.

Un nouveau mécanisme qui peut entraîner la mort cellulaire a été récemment découvert. Le dysfonctionnement mitochondrial prolongé dû à une anomalie de signalisation via l'intégrines-FAK-STAT3 serait responsable des anomalies fonctionnelles mitochondriales provoquant la mort cellulaire des cellules endothéliales cérébrales bEnd5 dans des modèles murins.

Ces observations nous incitent à évaluer si les anomalies de prolifération des CSM FAK déficientes pourraient être le résultat d'un dysfonctionnement mitochondrial lié à la FAK.

Matériels et méthodes. À cette fin, l'évaluation de l'activité mitochondriale, notamment la polarisation membranaire mitochondriale en utilisant le test JC-1 par cytométrie en flux en parallèle avec l'estimation du pourcentage des cellules apoptotiques par le test avec 7-AAD dans des lignées cellulaires SH-5 exposées à VS-4718 (un inhibiteur réversible sélectif de FAK) permettront de répondre à cette question.

Résultats. Résultats en cours de récupération.

Conclusion. Résultats en cours de récupération.