

# Patients Webinars

Myelodysplastic Syndrome

Topic on Focus **EuroBloodNet** 

## Prédispositions génétiques dans le développement des SMD

**Marie Sébert**

Médecin

Hôpital Saint-Louis

ERN-EuroBloodNet subnetwork MYEL

Paris– France

03 Oct 2021



Co-funded by  
the Health Programme  
of the European Union





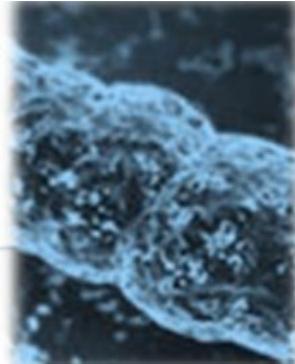
**Aucun**



# Qu'est-ce qu'une prédisposition génétique?



23 paires  
de **chromosomes**

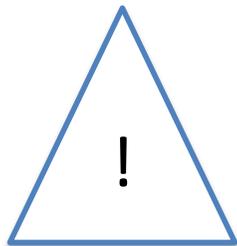


**ADN:** Acide Désoxyribonucléique, support du patrimoine génétique, identique dans toutes les cellules

Mêmes chromosomes et même ADN dans toutes les cellules de l'organisme

```
ACCATGGTAGAGAATGCTCATACGGTCCGTTTCACGT  
ACCATTGTAGACATGCTCATACGGTCAGTTTCACG  
ACCATGGTAGASCATGCTCATACGGTCCGTTTCACG  
ACCATGGTAGAAATGCTCAGACGGTCCGTTTCACG
```

**Mutation:** variation génétique par rapport à la population générale, pathologique si elle conduit à un phénotype pathologique



Il ne faut pas confondre avec les anomalies des chromosomes et les mutations observées dans les cellules de la maladie (blastes) qui ne sont pas présentes dans toutes les cellules



Définition selon l'INCA (Institut National du Cancer):

## Existence de gènes anormaux augmentant le risque de développer un cancer

- Une mutation délétère, héritée, est présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme et peut jouer un rôle dans la survenue de cancers, ici dans la survenue du SMD.
- On parle de prédisposition génétique, lié à la présence d'une altération constitutionnelle, correspondant à une augmentation du risque de SMD évaluée par rapport au risque moyen de la population générale
- Ce sont des situations peu fréquentes, qui représentent probablement 5 à 10% des cas de SMD



# Quand doit-on suspecter une prédisposition génétique au SMD ?



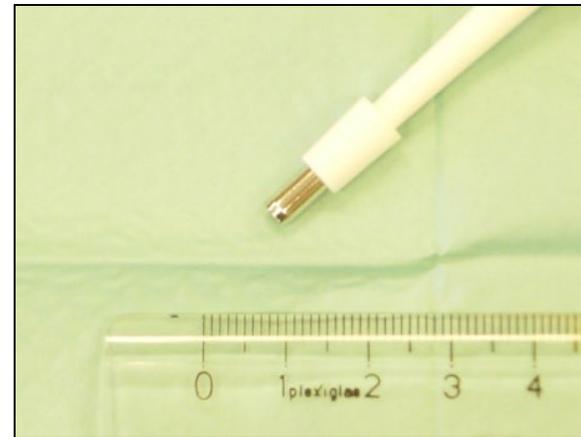
- Antécédent personnel de cancer ou d'hémopathie maligne (maladie maligne du sang)
- Age jeune pour la survenue d'un SMD (<50 ans)
- Dysmorphie ou malformation congénitale faisant suggérer une maladie génétique
- Antécédents familiaux d'hémopathie maligne
- Découverte fortuite d'une mutation lors d'un séquençage somatique du SMD avec une VAF (fréquence de variation allélique) > 40% dans un gène classiquement impliqué dans les prédispositions aux hémopathies malignes.



# Comment diagnostiquer une prédisposition génétique ?



- Devant une suspicion de prédisposition génétique: le patient doit avoir une consultation dédiée d'oncogénétique
- Signature d'un consentement éclairé
- Explications sur les « tenant et aboutissants » d'un prélèvement avec caractéristiques génétiques.
- Matériel « extra-hématopoïétique » nécessaire: biopsie cutanée pour mise en culture de fibroblastes, standard international





## RCP nationale amont

- Indication de l'examen?
- Indication PFMG?

**Patient index**, malade:  
(suspicion predisposition)

- ATCD personnels
- ATCD familiaux
- Syndrome malformatif
- Caractéristiques maladie
- Découverte fortuite (tumeur)



## Consultation dédiée

### Prescription d'examen

à caractéristiques génétiques constitutionnelles

- Information patient (nécessité d'information de la parentèle)
- Signature consentement





## RCP nationale aval

- Pathogénicité/causalité du variant
- Conséquences dans la PEC

### Laboratoire

- Laboratoire autorisé (ARS)
- Praticien agréé (ABM)

### Consultation dédiée Rendu du résultat

- Surveillance
- Conseil génétique
- Parentèle

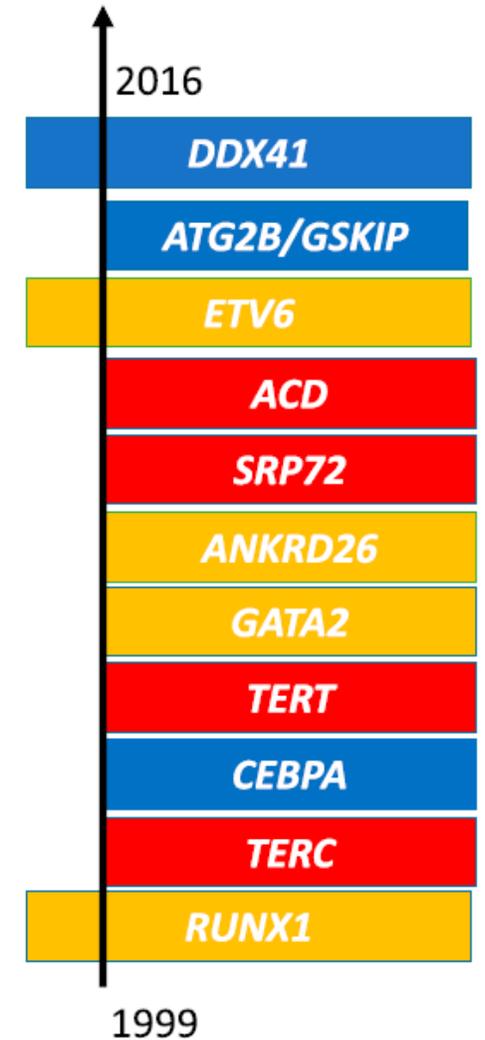
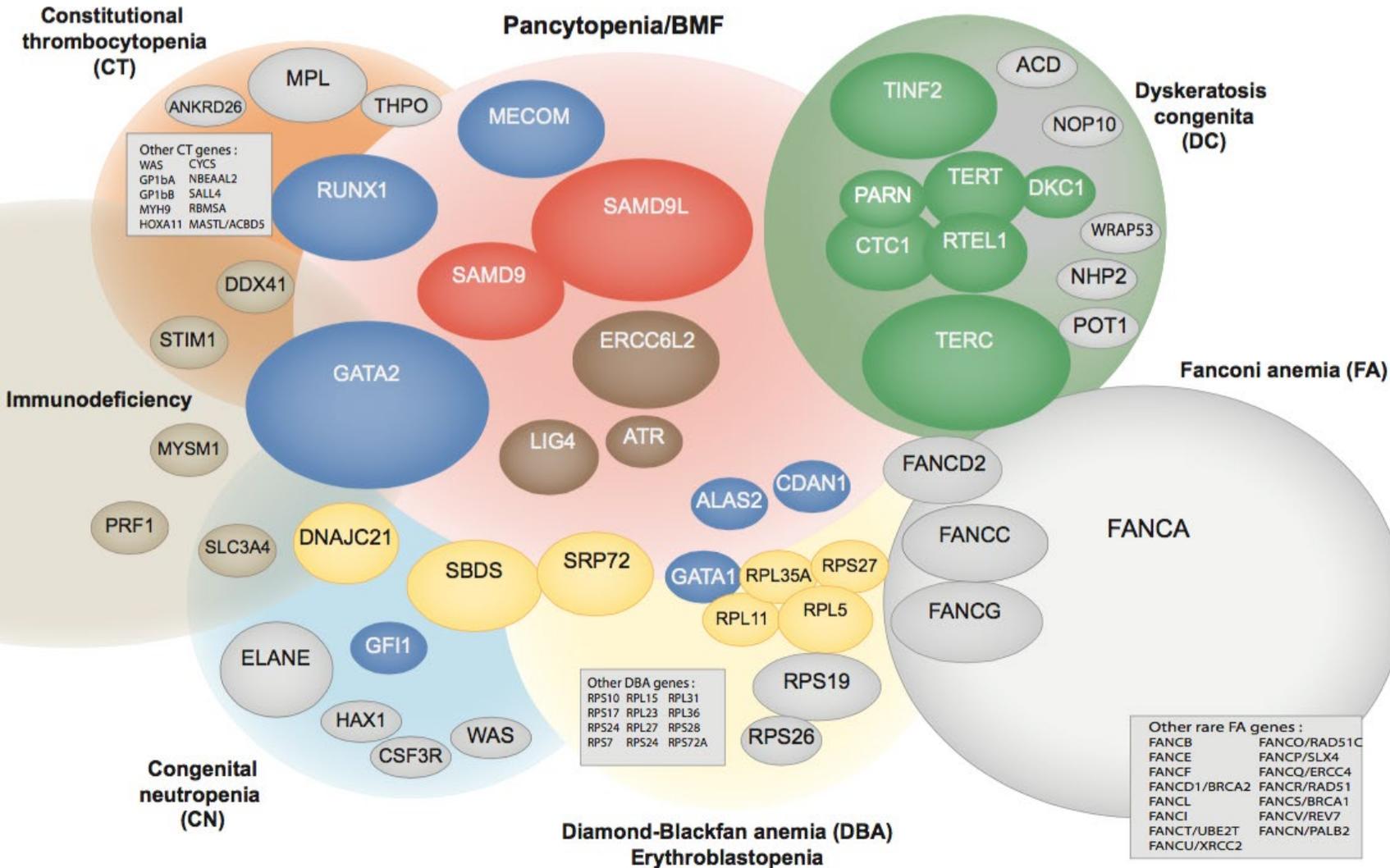
Apparenté asymptomatique

- Equipe pluridisciplinaire avec compétences en génétique
- Protocole type de prise en charge
- Déclaration auprès de l'ABM



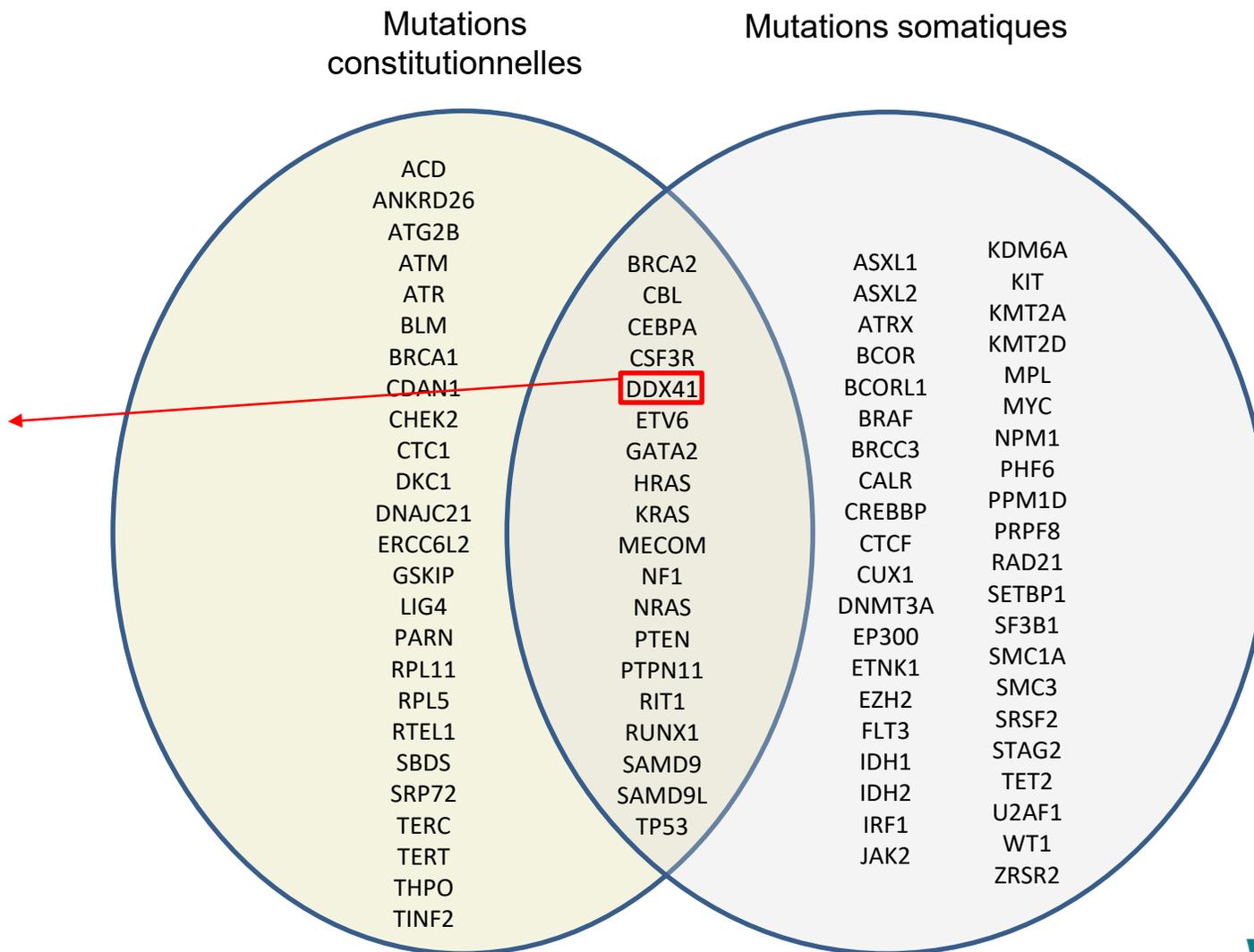
# Quels sont les gènes de prédisposition génétique aux SMD?

# Les gènes impliqués dans les prédispositions génétiques





DDX41: 2.4% des SMD/LAM  
à Saint-Louis  
(Sébert et al, Blood 2019)

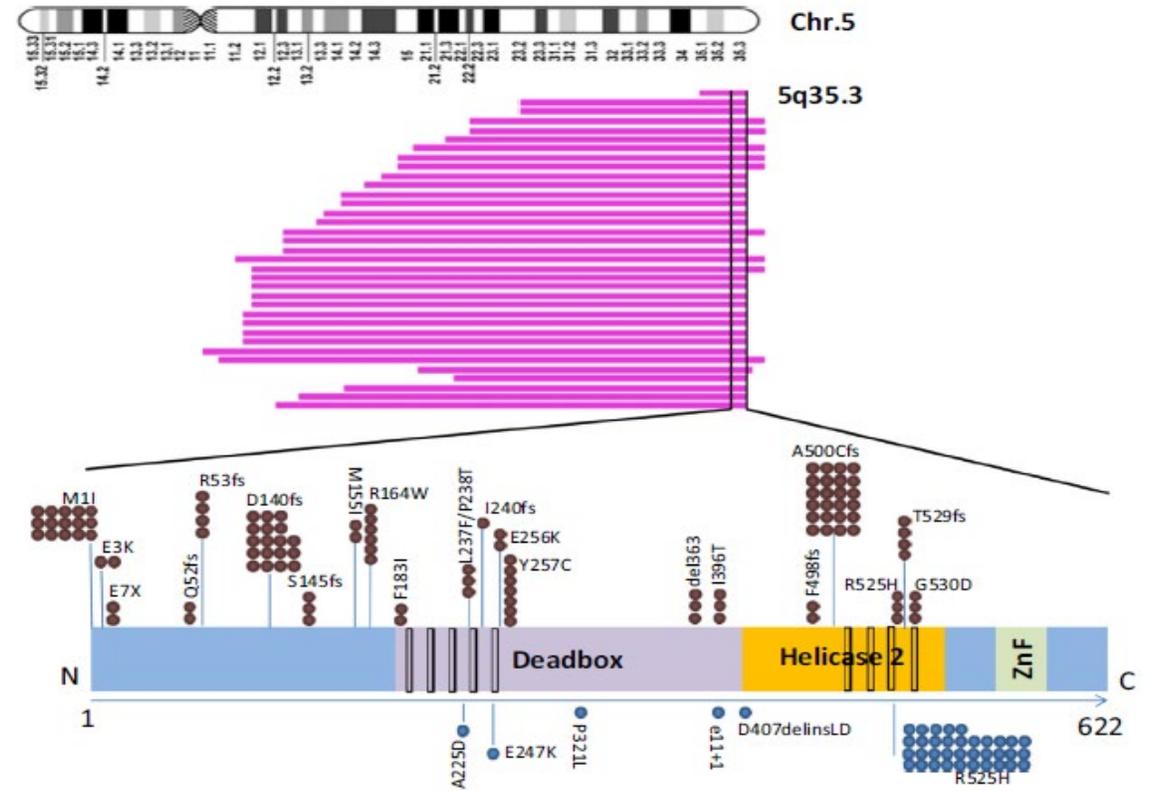
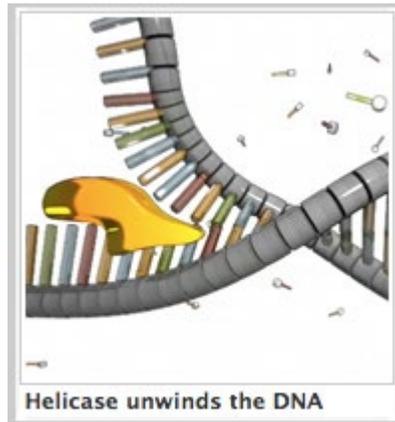




# L'exemple des mutations constitutionnelles *DDX41*



- Gène situé sur le bras long du chromosome 5
- Code pour une ARN hélicase
- Rôle biologique de DDX41: probablement impliqué dans l'épissage, la biologie des ribosomes, et la réponse immunitaire (STING)



Maciejewski, Seminars in hematology



Characteristic	Patients, n (%)
<b>Sex</b>	
Male	26 (79)
Female	7 (21)
<b>Age at hematological diagnosis, y</b>	
Median	69
Range	36-88
Family history of HM	9 (27)
Personal history of lymphoid malignant disease	3 (9)
Personal history of cytopenia	15 (45)
<b>BM evaluation</b>	
Aplastic anemia	3 (9)
MDS-MLD	4 (12)
MDS-EB	11 (33)
AML	11 (33)
MDS/MPN	3 (9)
<b>Cytogenetics</b>	
Normal	28 (85)
Tri(8)	2 (6)
Del20q	1 (3)
Complex	1 (3)
NA	1 (3)

FREQUENCE: N=33/1385: 2,4%

➔ Plus d'hommes que de femmes

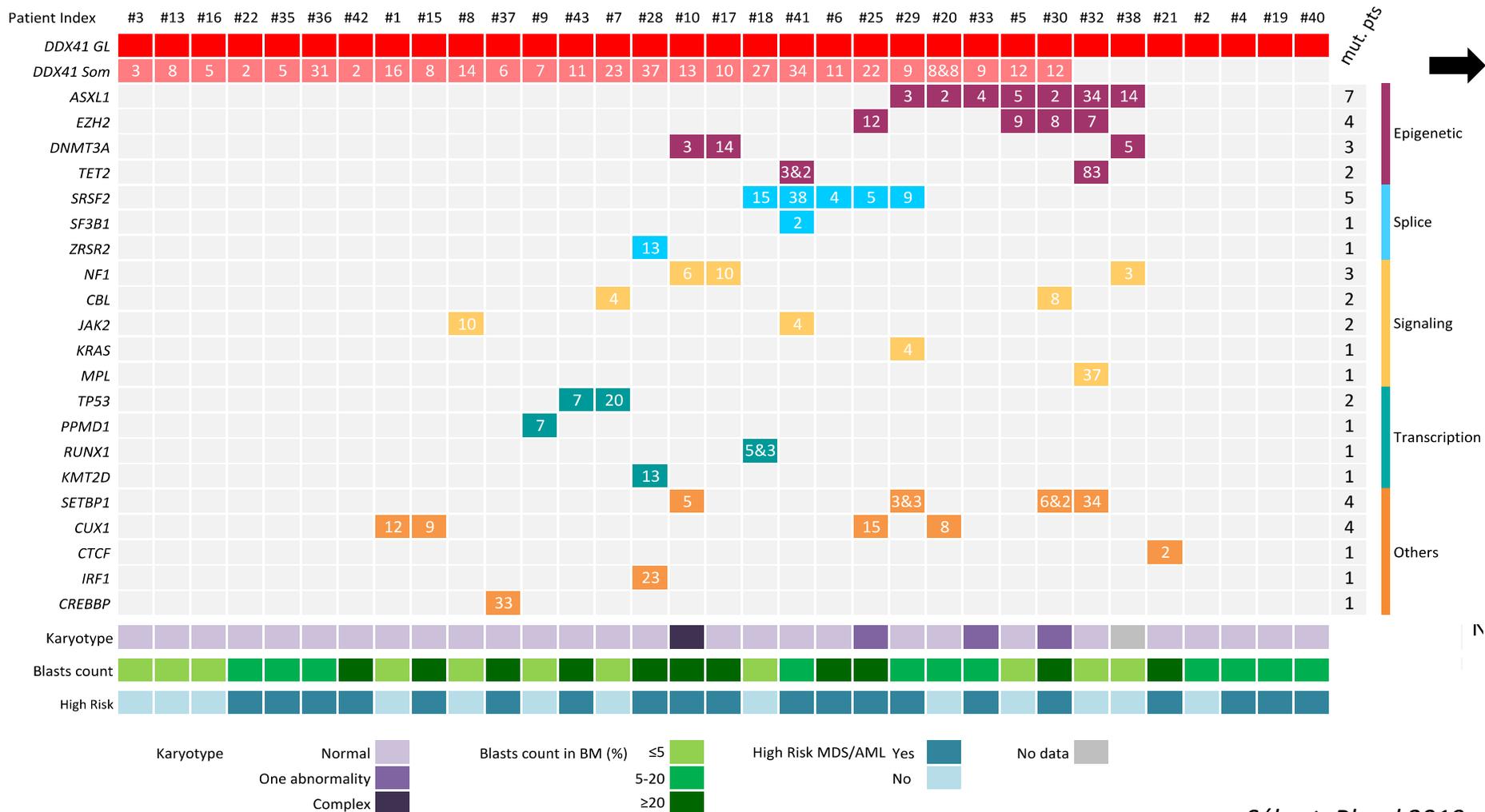
➔ Age similaire à celui des SMD "sporadiques"

➔ Histoires familiales peu présentes

➔ Souvent antécédents de cytopénies avant l'âge de 50 ans

➔ Caryotype souvent normal

# DDX41



78% des cas: mutation somatique de DDX41 associée à la mutation germinale

Karyotype: Normal (light purple), One abnormality (medium purple), Complex (dark purple)  
 Blasts count in BM (%): ≤5 (light green), 5-20 (medium green), ≥20 (dark green)  
 High Risk MDS/AML: Yes (dark blue), No (light blue), No data (grey)

Sébert, Blood 2019



Characteristics	N=33 (%)
<b>Traitement</b>	
HMA (Azacitidine)	11 (33%)
ICT	9 (27%)
HSCT	7 (21%)
<b>Hematological response</b>	
ORR (AZA)	8/11 (73%)
Duration of response to AZA	2,5 [1,3-4] y
CR (ICT)	9 (100%)
<b>High risk MDS/AML survival</b>	
Median OS	5,2 y
2-years OS	83%



Le pronostic des patients avec une mutation constitutionnelle de DDX41 est probablement meilleur que celui des SMD sans cette mutation



Les prédispositions génétiques aux SMD:

- Restent aujourd'hui des entités rares, mais qui représentent probablement une part significative des SMD (5-10%).
- Elles sont encore peu connues des hématologues
- Elles peuvent être de « découverte fortuite » lors du séquençage des cellules malades
- Elles nécessitent une prise en charge spécialisée, avec un consentement dédié et une consultation avec un hématologue formé à la génétique ou un onco-généticien
- Aujourd'hui, elles impactent peu la prise en charge car les connaissances sont débutantes, mais à terme, l'étude de cohortes de patients pourraient permettre une prise en charge adaptée, peut-être différente de celles des autres SMD sans prédisposition



## Discussion